

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Total knee arthroplasty (TKA) adalah prosedur bedah ortopedi yang secara umum dilakukan untuk mengatasi nyeri dan disfungsi pada sendi lutut. Manajemen nyeri pasca operasi yang efektif sangat penting untuk pemulihan pasien. Lebih dari 60% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat setelah TKA. Pengelolaan nyeri yang tidak memadai dapat menunda pemulihan pasca operasi dan mengurangi kepuasan pasien¹⁻⁸. Berbagai strategi analgesik, termasuk analgesia infiltrasi lokal dan blok saraf perifer, dapat menurunkan skor nyeri dan konsumsi opioid, sehingga mendukung pemulihan fungsional yang lebih awal⁸⁻¹². Dengan protokol pengelolaan nyeri multimodal dan anestesi regional telah secara drastis mengurangi morbiditas dan lama tinggal di rumah sakit yang terkait dengan TKA¹⁻⁸. Nyeri pasca operasi terutama disebabkan oleh inflamasi jaringan yang terjadi akibat trauma pembedahan⁸⁻¹².

Ketika jaringan mengalami cedera, berbagai mediator inflamasi dilepaskan, yang berkontribusi pada pengembangan dan pemeliharaan nyeri¹³⁻¹⁵. Menurut penelitian yang dilakukan pada hewan, ditemukan bahwa ketika serat C, yang merupakan jenis serat saraf yang tidak bermielin dan berperan dalam transmisi nyeri, diblokir, hal ini dapat mengurangi atau membatasi terjadinya inflamasi di area tubuh yang terhubung dengan serat tersebut. Ini menunjukkan potensi pemblokiran serat C dalam mengelola inflamasi dan nyeri pasca operasi¹⁶. penggunaan blok anestesi lokal, seperti blok epidural, dapat mengurangi produksi sitokin yang terlibat dalam proses inflamasi setelah operasi, serta bahwa blok saraf perifer dapat mengurangi kadar C-reactive protein (CRP), yang merupakan indikator inflamasi, setelah prosedur bedah pada lutut¹⁷. Peningkatan CRP dapat membantu dalam memantau kondisi pasien dan mendeteksi kemungkinan komplikasi pasca operasi¹⁸. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan indeks yang menunjukkan arah inflamasi yang terjadi. Peningkatan nilai NLR menunjukkan inflamasi akut sedangkan penurunannya berkaitan dengan inflamasi kronik. Oleh karena itu, reaksi klinis yang diamati digambarkan bahwa selama tahap awal trauma multipel, terdapat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit yang

signifikan, disertai dengan peningkatan kadar NLR¹⁹⁻²⁰. Ini menunjukkan potensi teknik anestesi dalam mengelola respons inflamasi pasca operasi¹⁷.

Teknik blok saraf tepi memberikan analgesia pasca operasi yang efisien serta dapat membantu mengurangi pembengkakan (edema) dan peningkatan suhu tubuh yang sering terjadi akibat peradangan setelah operasi atau cedera¹³. Saat ini, *Adductor Canal Block* (ACB) adalah metode yang umum digunakan untuk mengendalikan nyeri pasca operasi setelah TKA. Namun, banyak pasien yang menerima ACB masih mengalami nyeri berat di bagian belakang lutut karena ACB hanya memblokir saraf sensorik anteromedial dari lutut, tetapi tidak memblokir saraf sensorik posterior atau lateral²¹⁻²⁵. Oleh karena itu, dengan blok *Infiltration between the Popliteal Artery and Capsule of the Posterior Knee* (*IPACK*) dapat mengatasi masalah ini dengan memberikan analgesia yang signifikan pada kompartemen posterior lutut tanpa mengorbankan kekuatan kaki. Saat ini, kombinasi blok ACB dan *IPACK* masih menjadi fokus penelitian mengenai protokol nyeri multimodal dan teknik analgesia regional pada TKA, dan beberapa peneliti merekomendasikan kombinasi ini sebagai analgesia pasca operasi yang penting dalam mempercepat pemulihan setelah operasi TKA²⁶⁻²⁹. *Adductor Canal Block* (ACB) dan kombinasi ACB dengan *IPACK* Block merupakan teknik anestesi yang menjanjikan untuk mengurangi nyeri pasca operasi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas kedua teknik tersebut dalam hal pengendalian nyeri, motor sparing, mobilisasi, respons stres, serta lama tinggal di rumah sakit. Stres pasca bedah merupakan respons fisiologis yang kompleks terhadap trauma bedah yang melibatkan aktivasi sistem imun dan inflamasi. Trauma jaringan akibat prosedur bedah memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β yang berperan dalam menginduksi protein fase akut, termasuk C-Reactive Protein (CRP). Selain itu, perubahan profil hematologi seperti rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) menjadi indikator penting yang dapat digunakan untuk memantau tingkat stres dan respons imun pasca bedah.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1.2.1 Apakah kombinasi ACB dan *IPACK* Block lebih efektif dibandingkan ACB saja dalam

- Mengurangi skala nyeri pascaoperasi pada pasien yang menjalani *Total knee arthroplasty*?
- Meningkatkan mobilisasi awal pasien?
- Menurunkan respons stres pascaoperasi yang diukur dengan Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dan C-Reaktif Protein (CRP)?
- Memperpendek lama tinggal di rumah sakit?

1.3 Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Hipotesis Utama: Kombinasi ACB + *IPACK* Block memberikan manajemen nyeri pascaoperasi yang lebih baik dibandingkan dengan ACB saja pada pasien yang menjalani TKA..

2. Hipotesis Tambahan:

1. Kombinasi ACB + *IPACK* Block memberikan motor sparing yang lebih baik.
2. Kombinasi ACB + *IPACK* Block meningkatkan mobilisasi awal.
3. Kombinasi ACB + *IPACK* Block menurunkan NLR dan CRP pascaoperasi.
4. Kombinasi ACB + *IPACK* Block memperpendek lama tinggal di rumah sakit.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Membandingkan efektivitas *Adductor Canal Block* (ACB) dengan kombinasi ACB + *IPACK* Block dalam manajemen nyeri pascaoperasi pada pasien yang menjalani *Total knee arthroplasty*.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan skala nyeri pascaoperasi pada jam 6, 12, 24 dengan menggunakan Numeric Rating Scale (NRS) antara kedua kelompok intervensi.
2. Membandingkan waktu mobilisasi awal pascaoperasi dengan menilai kekuatan otot quadriceps pada jam ke 0, 6, 12 dan 24.
3. Mengevaluasi perbedaan respons stres yang diukur dengan Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)) sebelum operasi, 6 jam pasca operasi, dan 24 jam pasca operasi dan C-Reaktif Protein (CRP) sebelum operasi, dan 24 jam pasca operasi antara kedua kelompok.

4. Menilai lama tinggal di rumah sakit pada pasien yang menerima ACB vs kombinasi ACB dan *IPACK* Block.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

1.5.1 Bagi Peneliti

- Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.

- Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan. serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.

1.5.2 Bagi Pasien

- Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien mendapatkan manajemen anestesi yang tepat post operasi TKA, dapat mempercepat mobilisasi dan mengurangi lama tinggal di rumah sakit.

1.5.3 Bagi Institusi

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah terkait teknik blok saraf yang lebih efektif dalam manajemen nyeri pasca-TKA, yang berpotensi meningkatkan hasil klinis dan memperpendek lama tinggal di rumah sakit.

- Menjadi dasar pertimbangan penggunaan Blok Saraf yang lebih efektif pada pasien pasca TKA

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai dosis optimal agen blok yang digunakan.

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

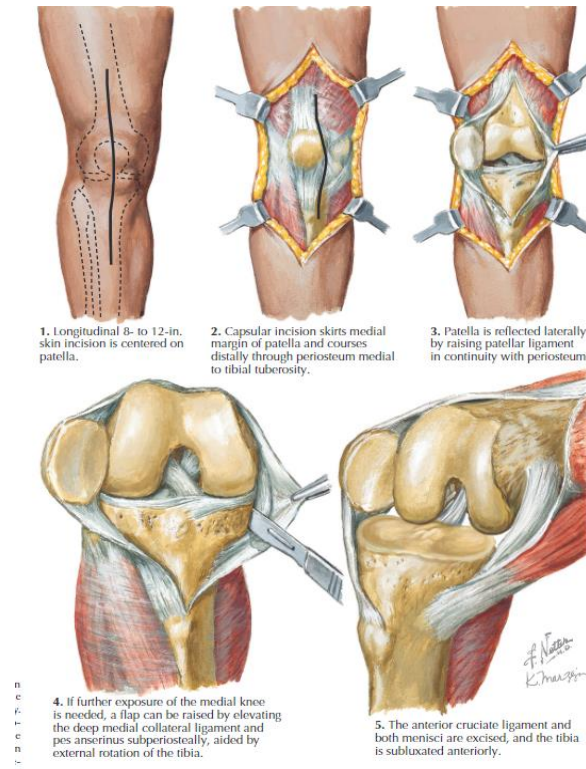
2.1 *Total knee arthroplasty* (TKA)

Total knee arthroplasty (TKA) atau artroplasti lutut total adalah salah satu prosedur yang paling sering dilakukan³⁰. untuk osteoarthritis (OA) lutut stadium akhir, yang juga sangat relevan untuk beberapa indikasi mendasar lainnya, termasuk arthritis inflamasi, fraktur (OA pasca-trauma dan/atau deformitas), displasia, dan keganasan³¹⁻³³. TKA adalah opsi pengobatan yang sangat baik untuk individu dengan osteoarthritis simptomatik di setidaknya 2 dari 3 kompartemen lutut dan yang telah gagal dalam pengobatan konservatif³⁴⁻³⁶.

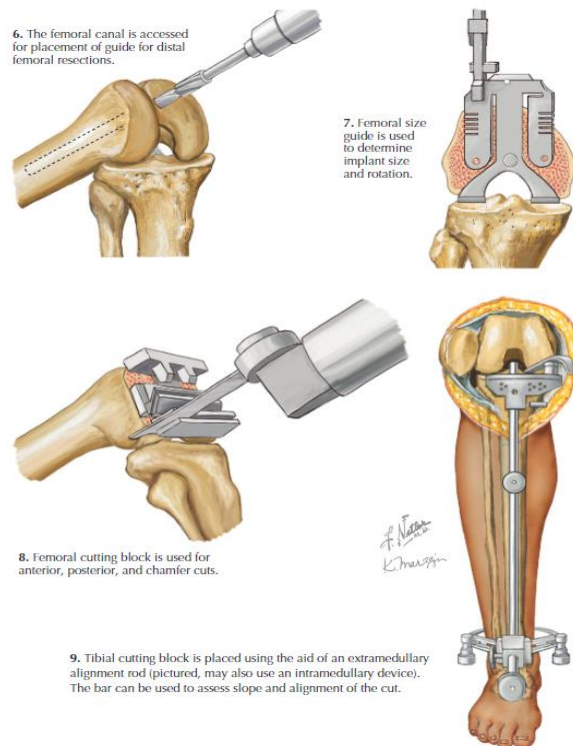
Lutut adalah sendi engsel sinovial dengan gerakan rotasi minimal. Lutut terdiri dari femur distal, tibia proksimal, dan patela. Terdapat 3 artikulasi dan kompartemen terpisah: femorotibial medial, femorotibial lateral, dan patellofemoral. Stabilitas sendi lutut diberikan oleh kesesuaian sendi serta oleh ligamen kolateral. Kapsul mengelilingi seluruh sendi dan memanjang secara proksimal ke dalam kantong suprapatellar. Kartilago artikular menutupi kondilus femoral, plateau tibial, alur trochlear, dan faset patelar. Meniskus terletak di antara kompartemen medial dan lateral antara femur dan tibia yang berfungsi untuk melindungi kartilago artikular dan mendukung lutut³⁴.

Menurut Rodriguez-Merchan, 2015, tindakan operasi TKA pertama-tama dilakukan persiapan pasien dimana pasien diidentifikasi, dan area operasi ditandai. Area operasi dipersiapkan dengan antiseptik, dan kateter urin dipasang jika diperlukan. Anestesi spinal dengan sedasi sering digunakan, dengan beberapa manfaat seperti pengurangan perdarahan intraoperatif dan untuk analgesia pascaoperasi. Penggunaan turniket pada operasi lutut semakin berkurang karena dapat meningkatkan nyeri pascaoperasi dan memperlambat pemulihan otot quadrisept. Lutut diposisikan pada 90° fleksi, dan alat bantu posisi dipasang untuk menjaga stabilitas kaki selama operasi. Saat operasi dimulai insisi dilakukan secara midline anterior. Pendekatan umum yang digunakan adalah medial parapatellar arthrotomy, tetapi teknik lain seperti subvastus dan lateral parapatellar juga bisa

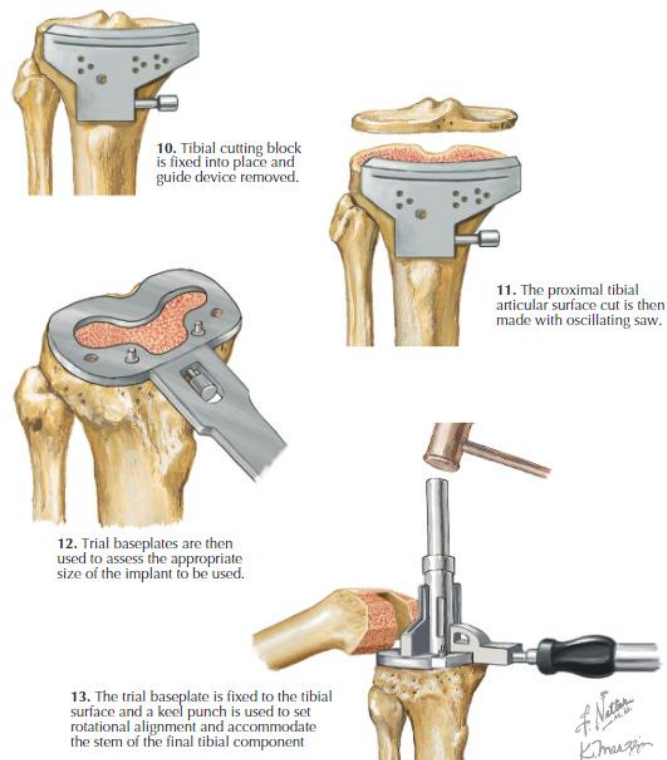
digunakan sesuai kondisi pasien. Pemotongan tulang femur dan tibia dilakukan untuk menyesuaikan prosthesis, dengan pengaturan yang tepat untuk celah fleksion dan ekstension. Komponen prostetik femoral dan tibial dipasang dengan hati-hati sesuai ukuran dan rotasi yang tepat untuk menghindari mal-alignment, yang bisa memicu kegagalan prosthesis dini.



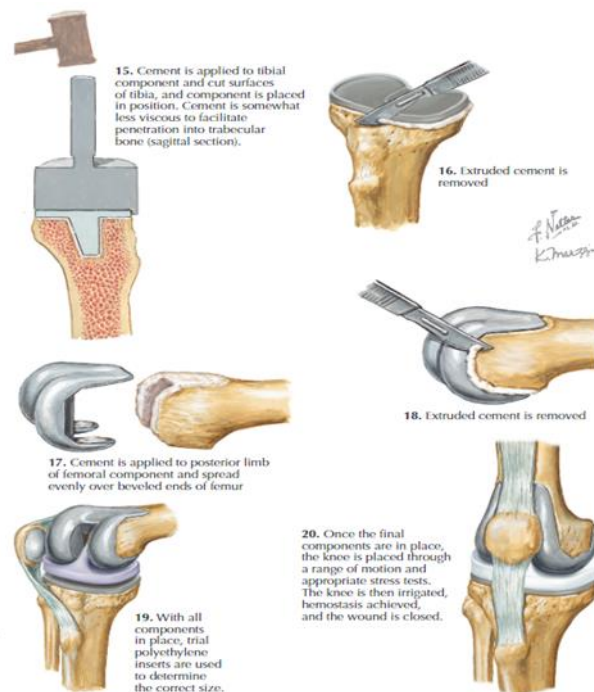
Gambar 1 Total Knee Arthroplasty Langkah 1 sampai 5 (Netter, 2013).



Gambar 2 Total Knee Arthroplasty Langkah 6 sampai 9 (Netter, 2013).



Gambar 3 Total Knee Arthroplasty Langkah 10 sampai 13 (Netter, 2013)



Gambar 4 Total Knee Arthroplasty Langkah 15 sampai 20 (Netter, 2013).

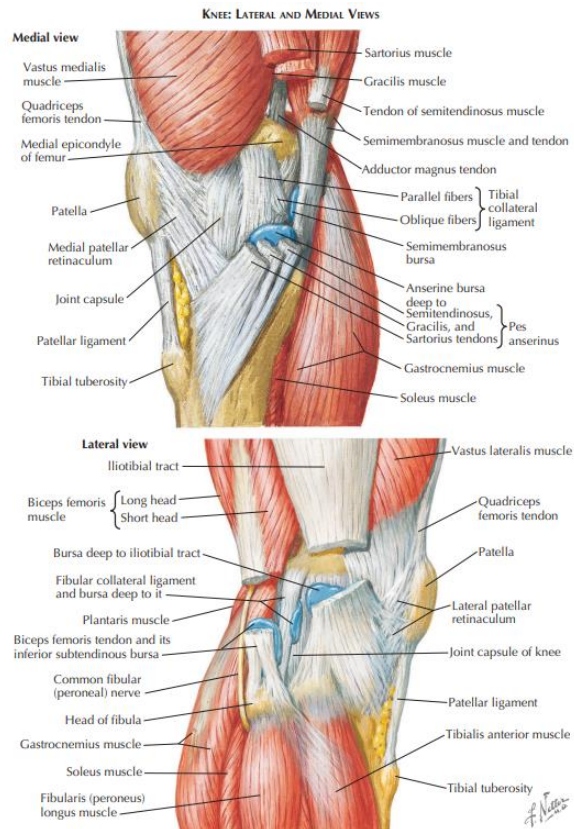
2.2 Anatomi Lutut

Lutut adalah sendi engsel yang dimodifikasi, memungkinkan gerakan fleksi (membengkok) dan ekstensi (meluruskan) dengan sedikit rotasi saat ditekuk.

Lutut terdiri dari 2 artikulasi yaitu:

- o Sendi Femoropatela : Terletak di antara patela (tempurung lutut) dan troklea femoralis. Sendi ini menstabilkan patela dalam alur femur selama pergerakan.

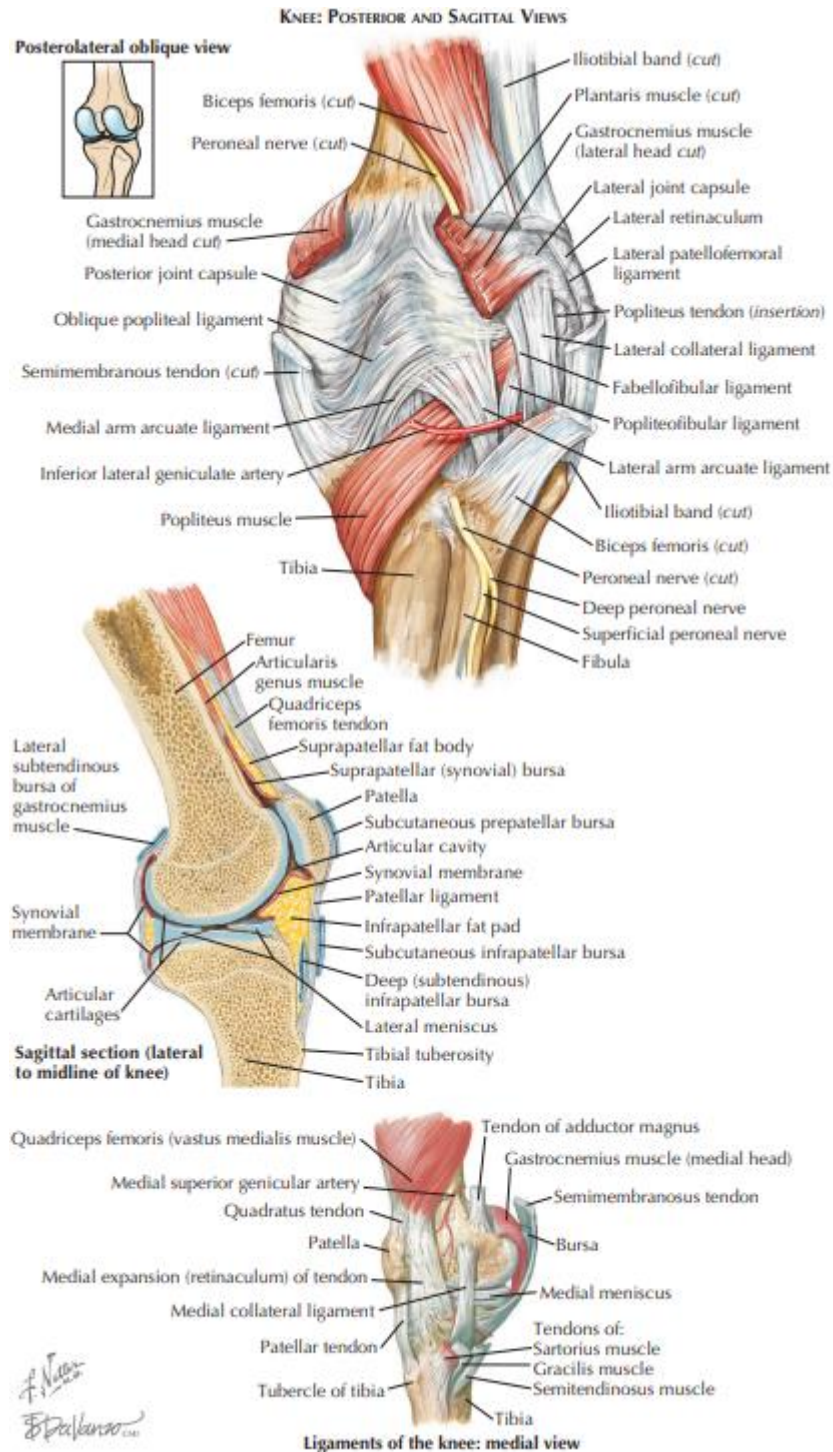
- o Sendi Femorotibial : Ada dua artikulasi femorotibial (medial dan lateral) yang menghubungkan kondilus femoralis dengan permukaan tibial. Keduanya dipisahkan oleh ligamen krusiatum dan lipatan sinovial infrapatelar.



Gambar 5 Struktur lutut secara lateral dan medial (Netter, 2013)

2.2.1. Mekanisme Gerakan

- **Fleksi dan Ekstensi:** Lutut memungkinkan sekitar 130 derajat fleksi, dibatasi oleh kontak antara betis dan paha. Saat beralih dari fleksi ke ekstensi, femur melakukan rotasi medial kecil (rotasi konjungsi) yang “mengunci” sendi pada posisi tertutup (close-packed), yang stabil. Posisi ini dicapai oleh ketegangan ligamen kolateral dan krusiatum, menstabilkan lutut saat menopang berat badan.
- **Rotasi:** Saat dalam posisi fleksi, lutut memungkinkan sedikit rotasi internal dan eksternal karena ligamen menjadi longgar, tetapi rotasi ini minimal dalam ekstensi penuh.



Gambar 6 Struktur lutut secara posterior dan sagita (Netter, 2013)

2.2.1 Permukaan Artikulasi

- Kondilus Femoral: Permukaan tebal berbentuk rol pada femur, dipisahkan oleh sedikit alur. Bentuknya berubah dari datar di depan menjadi lebih melengkung di belakang untuk memfasilitasi gerakan menggulung dan meluncur.
- Tibial Plateau (Permukaan Atas Tibia): Permukaan atas tibia memiliki permukaan kondilar medial dan lateral:
 - Kondilus Medial: Lebih besar dan berbentuk oval, dengan bentuk cekung.
 - Kondilus Lateral: Bentuk bulat, cekung dari sisi ke sisi tetapi kombinasi cekung dan cembung dari depan ke belakang.
- Meniskus: Dua cakram berbentuk bulan sabit (meniskus medial dan lateral) antara kondilus femoral dan tibial yang berfungsi mendistribusikan berat, menyerap guncangan, dan menstabilkan sendi.

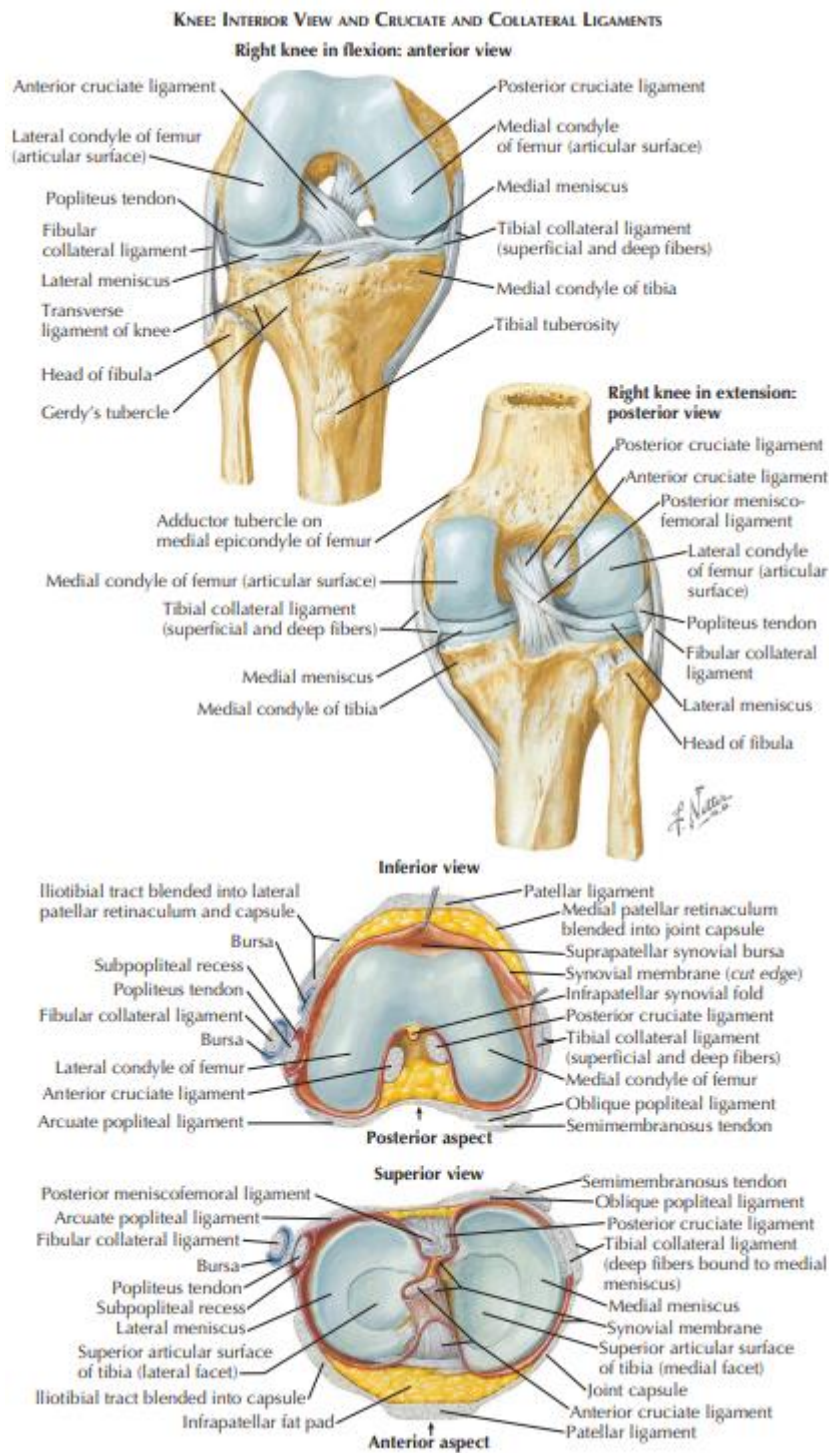
2.2.2 Meniskus

- Meniskus Medial: Lebih besar dan berbentuk oval, melekat di depan asal ligamen krusiatum posterior (PCL) dan terikat pada ligamen kolateral medial (MCL), sehingga mobilitasnya terbatas.
- Meniskus Lateral: Lebih kecil, berbentuk lebih bulat, dan tidak terikat pada ligamen kolateral lateral (LCL), yang memungkinkan mobilitas lebih besar. Memiliki takik untuk menampung tendon popliteus yang juga melekat di bagian posteriornya.
- Pembuluh Darah: Meniskus memiliki tiga zona vaskular:
 - Zona Merah-Merah: Lapisan terluar dengan suplai darah paling banyak.
 - Zona Merah-Putih: Lapisan tengah dengan suplai darah sedang.
 - Zona Putih-Putih: Lapisan terdalam yang tidak memiliki suplai darah, yang memengaruhi kemampuan penyembuhan.

2.2.3 Ligamen

- Ligamen Kolateral: Mencegah pergerakan sisi-ke-sisi yang berlebihan.

- Ligamen Kolateral Medial (MCL): Ligamen lebar dan datar di bagian dalam lutut, memiliki lapisan superfisial dan dalam yang dipisahkan oleh bursa kecil. Menghubungkan kondilus medial femoralis dan tibialis serta menempel pada meniskus medial.
- Ligamen Kolateral Lateral (LCL): Struktur seperti tali di sisi luar lutut, terpisah dari kapsul. Terhubung ke kondilus lateral femoralis dan kepala fibula.
- Ligamen Krusiatum: Menjaga stabilitas anterior-posterior.
- Ligamen Krusiatum Anterior (ACL): Memanjang dari bagian depan tibial plateau ke kondilus lateral femur. Terdiri dari dua bagian:
 - Bundel Anteromedial: Tegang dalam posisi fleksi.
 - Bundel Posterolateral: Tegang dalam posisi ekstensi.
- Ligamen Krusiatum Posterior (PCL): Lebih kuat dari ACL, membentang dari bagian belakang tibial plateau ke kondilus medial femur. Juga memiliki dua bagian:
 - Bundel Anterolateral: Tegang dalam fleksi.
 - Bundel Posteromedial: Tegang dalam ekstensi.
- Ligamen Patela: Lanjutan dari tendon kuadriseps yang melekat pada tuberositas tibia dan menstabilkan patela, membantu dalam ekstensi lutut.
- Ligamen Popliteal Oblik: Merupakan perpanjangan dari tendon semimembranosus yang memperkuat kapsul posterior lutut.



Gambar 7 Struktur ligamen lutut (Netter, 2013)

2.2.4 Kapsul Sendi

- Kapsul artikular lutut diperkuat oleh berbagai struktur ligamen dan fasial:
- Retinakula Patela: Dibentuk dari tendon otot vastus yang menutupi bagian depan dan samping kapsul.
- Traktus Iliotibial (Pita IT): Melengkung ke depan di atas retinakula patela lateral, berpadu dengan kapsul anterior.
- Ligamen Popliteal Oblik dan Arkuata: Memperkuat kapsul posterior.

2.2.5 Membran Sinovial dan Rongga Sendi

- Membran Sinovial: Melapisi kapsul sendi lutut dan meluas ke bursa di sekitar sendi, termasuk:
- Bursa Suprapatela: Di antara tendon kuadriseps dan femur.
- Reses Subpopliteal: Di belakang kondilus lateral, dekat tendon popliteus.
- Bantalan Lemak Infrapatela: Terletak di antara patela dan femur, dapat meradang.
- Rongga Sendi: Yang terbesar di tubuh, menghubungkan ketiga artikulasi di lutut.

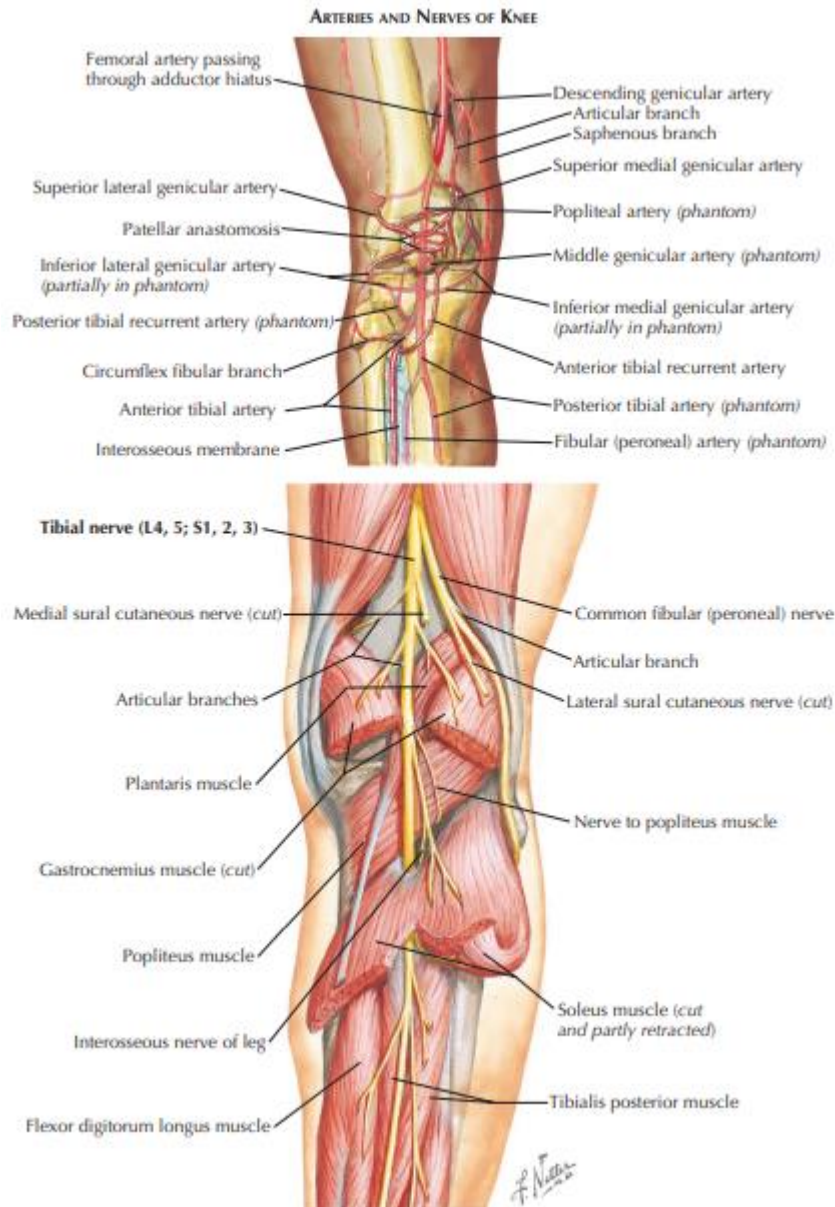
2.2.6 Dukungan Otot

- Kuadriseps Femoris: Memanjangkan lutut dan menstabilkan patela. Tendon kuadriseps berlanjut sebagai ligamen patela.
- Hamstring: Membantu dalam fleksi lutut, dengan semimembranosus juga memberikan stabilitas posterior melalui ligamen popliteal oblik.
- Popliteus: Membuka kunci lutut dari ekstensi penuh, memungkinkan fleksi dimulai.

2.2.7 Vaskularisasi dan Innervasi

Di sekitar lutut terdapat anastomosis genikulat yang penting, yaitu jaringan pembuluh darah yang berfungsi menyediakan suplai darah yang memadai untuk sendi lutut, bahkan ketika pergerakan sendi mengakibatkan penyempitan pembuluh

darah tertentu. Anastomosis ini terdiri dari dua bagian utama yaitu, Plexus Superfisial yang berlokasi di atas dan di bawah patela, yaitu area di sekitar tempurung lutut, berfungsi sebagai jalur suplai darah tambahan untuk area superfisial lutut, dan Plexus dalam yang terletak di kapsul sendi lutut dan permukaan tulang yang berdekatan, Berperan penting dalam menyediakan darah ke bagian dalam sendi dan area tulang yang mendukungnya.



Gambar 8 Struktur arteri dan nervus lutut (Netter, 2013)

2.2.8 Pembuluh Darah Penyusun Anastomosis

Anastomosis ini terdiri dari persimpangan terminal dari 10 pembuluh darah yang berbeda:

- Dua Pembuluh Darah yang Menuruni Lutut:
 - Cabang Descending dari Arteri Circumflex Femoral Lateral – turun dari arteri femoral untuk memasok darah ke lutut.
 - Cabang Genikulat Descending dari Arteri Femoral – menghubungkan lutut dari arteri femoral.

Lima Cabang dari Arteri Poplitea pada tingkat lutut:

1. Arteri Genikulat Superior Medial – menyediakan darah untuk sisi medial (bagian dalam) lutut bagian atas.
2. Arteri Genikulat Superior Lateral – menyediakan darah untuk sisi lateral (bagian luar) lutut bagian atas.
3. Arteri Genikulat Tengah – cabang langsung ke dalam lutut, terutama kapsul sendi.
4. Arteri Genikulat Inferior Medial – menyediakan suplai darah ke sisi medial lutut bagian bawah.
5. Arteri Genikulat Inferior Lateral – menyediakan suplai darah ke sisi lateral lutut bagian bawah.

Tiga Cabang dari Arteri Kaki yang Menaik ke Anastomosis:

1. Arteri Tibialis Rekuren Posterior – berasal dari arteri tibialis dan naik ke lutut.
2. Arteri Circumflex Fibular – melingkar ke sekitar tulang fibula dan memasok darah ke lutut.
3. Arteri Tibialis Rekuren Anterior – berasal dari arteri tibialis anterior dan naik untuk membantu suplai lutut.

Vena yang menyertai arteri ini memiliki nama yang sama dan berfungsi dalam mengalirkan darah kembali dari lutut.

2.2.9 Sistem Limfatik dan Nodus Limfe

Sistem limfatik lutut mengalirkan cairan limfe dari sendi ke kelompok nodus limfe di daerah poplitea (belakang lutut) dan inguinal (daerah pangkal paha).

Hal ini penting untuk menjaga imunitas dan membersihkan jaringan dari kelebihan cairan atau zat asing.

○ Persarafan Lutut

Sendi lutut memiliki sejumlah besar saraf yang menyediakan rasa dan koordinasi gerakan:

- Cabang Saraf Femoral: Menyediakan cabang artikular (ke sendi) melalui saraf yang menuju otot vastus dan saraf saphenous, yang menginervasi sisi lutut.
- Cabang Posterior dari Saraf Obturator: Menyediakan ujung saraf ke sendi lutut.
- Cabang Artikular dari Saraf Tibialis dan Peroneal Umum: Menyediakan sensasi dan mengkoordinasi pergerakan di lutut, yang membantu dalam stabilitas dan posisi sendi lutut saat bergerak.

<i>Kompartemen</i>	<i>Saraf</i>	<i>Pertimbangan</i>	<i>Suplai Sendi</i>	<i>Suplai Kulit</i>
Anterior	Saraf Femoral	Melintasi di belakang ligamen inguinal dan lateral dari arteri femoral serta memberikan cabang untuk menginervasi setiap komponen otot quadriceps (cabang Vastus Medialis, Intermedius, dan Lateralis).	Vastus medialis ke ligamen kolateral medial; cabang Vastus lateralis berakhir di tendon quadriceps tanpa menginervasi kapsul lutut.	Vastus medialis ke aspek superomedial, Vastus intermedius ke aspek anterosuperior lutut.
	Saraf Fibularis Komunis	Menyediakan cabang artikular (genikular) ke lutut: superior lateral, inferior lateral, rekuren.	Kapsul inferolateral sendi lutut, sendi tibiofibular proksimal.	Aspek lateral lutut.
Saphenous	Saraf Saphenous	Cabang kutaneus dari saraf femoral. Berjalan ke dalam kanal adduktor. Cabang Infrapatellar dan Cabang Descending.	Kapsul anteroinferior sendi lutut.	Aspek medial dan inferior lutut.

Posterior	Saraf Tibialis	Cabang dari saraf skiatik, menyediakan saraf artikular posterior. Cabang artikular (genikular) ke lutut: superior medial, inferior medial, tengah, dan kapsuler.	Bagian medial kapsul, retinakulum, ligamen kolateral sendi lutut, sendi tibiofibular proksimal dan distal.	-
Obturator	Saraf Obturator	Memiliki dua cabang utama: cabang anterior dan posterior.	Cabang posterior ke kapsul sendi, ligamen krusiatum, dan membran sinovial.	Cabang anterior ke aspek medial dan paha tengah.

Tabel 1 Kompartemen saraf pada lutut (Rodriguez-Patarroyo et al, 2021).

2.3 Nyeri Pascabedah

2.3.1 Definisi nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri memiliki dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri dapat dibagi berdasarkan waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), karakteristik nyeri (tajam, tumpul, dan terbakar), ataupun penjaralannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Nyeri dapat menggambarkan penderitaan melalui komponen kognitif dan emosionalnya^{37,38}.

Nyeri yang dirasakan pada pasien setelah menjalani bedah berhubungan dengan tingkat kerusakan jaringan dan tempat pembedahan. Nyeri yang tidak berkurang setelah bedah dapat mengganggu fungsi fisiologis dan dapat mempengaruhi masa pemulihan pasien setelah bedah. Proses pembedahan juga dapat mengaktivasi respon stress. Peradangan atau cedera saraf yang ditimbulkan akibat bedah dapat mengubah proses sensorik pada tingkat perifer maupun sistem saraf pusat berdasarkan sensitifitas yang dihasilkan.^{39,40}

2.3.2 Patofisiologi Nyeri pascabedah

Prosedur pembedahan memberikan efek bifasik pada tubuh manusia yang berimplikasi pada manajemen nyeri. Pertama, selama prosedur bedah berlangsung menimbulkan trauma pada jaringan sehingga menghasilkan rangsangan noksius dan nosiseptif yang baik. Kedua, setelah bedah berakhir terjadi pula proses inflamasi pada lapangan bedah yang juga dapat menghasilkan rangsangan noksius. Kedua proses ini menciptakan sensitisasi nyeri. Hal ini terjadi pada tingkat perifer dimana terdapat penurunan ambang batas aferen nosiseptif dan pada sistem saraf pusat terjadi peningkatan eksitasi dari neuron tulang belakang yang terlibat dalam proses transmisi.⁴⁰

Sensitisasi perifer dapat terjadi dengan berbagai stimuli seperti suhu, taktil, mekanik, kimiawi dan tempat pertama yang akan dituju adalah dorsal horn. Rangsangan noksius yang berkepanjangan mengakibatkan peradangan dan kerusakan jaringan. Sehingga memicu pelepasan inflammatory soup mediator inflamasi seperti serotonin bradikinin, prostaglandin dan histamin. Substansi ini membuat sensitisasi nosiseptor dengan ambang yang tinggi. Biasanya dengan ambang yang rendah tidak menyebabkan rasa nyeri, karena dengan ambang yang tinggi inilah sehingga memicu terjadinya rasa nyeri. Normalnya serat C (serat penghantar lambat yang mentransmisi nyeri tumpul) akan tetap stabil jika tanpa rangsangan, tetapi karena adanya cedera akut pada jaringan maka nosiseptor ini menjadi sensitif dan menimbulkan mediator inflamasi sehingga menyebabkan rasa nyeri.^{38,40}

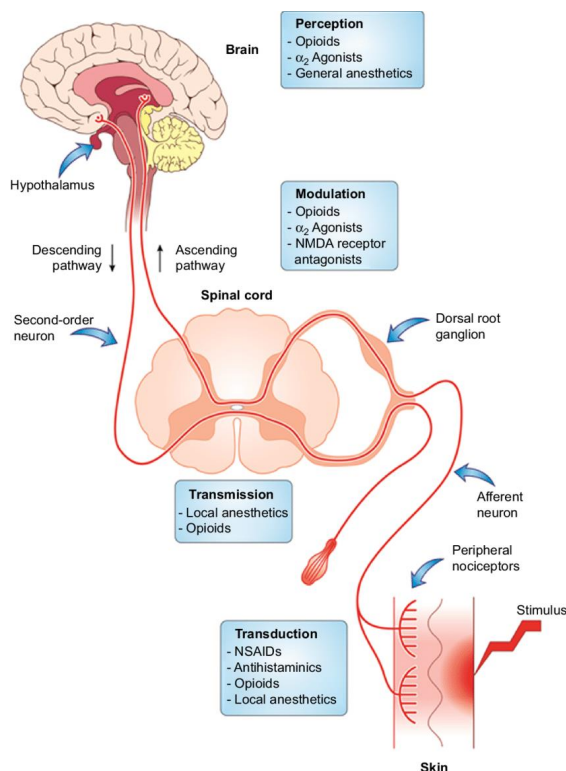
Sementara itu, sensitisasi sentral berfokus pada mekanisme dalam kornu dorsalis. Setelah terjadi cedera, muncul peningkatan respon mekanik yang seharusnya normal menjadi nyeri (allodinia) dan suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri (hiperalgesia). Aktivitas nosiseptor C yang berkelanjutan atau berulang akan mengubah respon pada sistem saraf pusat yang masuk melalui perifer. Ketika rangsangan secara identik terjadi berulang kali, terjadi pula peningkatan secara progresif respon neuron dalam kornu dorsalis sumsum tulang belakang atau dikenal dengan istilah 'wind up'. Hal ini memungkinkan ukuran neuron pada kornu dorsalis semakin bertambah.^{38,40}

Ada beberapa proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu:^{41,42}

- Transduksi. Konversi energi dapat berupa suhu, mekanik, atau rangsangan kimia menjadi energi listrik (impuls saraf) oleh reseptor sensorik yang disebut nosiseptor. Nosiseptor lebih sensitif terhadap trauma jaringan yang berpotensi merusak jaringan tersebut. Sinyal dari nosiseptor ini akan melewati dua serabut: serabut C tidak bermielin dengan konduksi lambat dan serat A δ dengan konduksi cepat. Cedera pada jaringan menyebabkan kerusakan sel dan melepaskan mediator inflamasi (prostaglandin, bradikinin, sitokin, histamin, serotonin). Dari beberapa mediator ini mengaktifkan nosiseptor (menghasilkan impuls saraf) dan sebagian besar lainnya menjadi lebih sensitif (meningkatkan rangsangan). Aktivasi dari nosiseptor ini menyebabkan terjadinya rasa nyeri. Beberapa analgetik diperlukan bertujuan untuk menangani proses inflamasi yang menghasilkan sensitisasi. Sebagai contoh obat anti inflamasi non steroid (NSAID) untuk menghambat siklooksigenase (COX), sehingga menekan sintesis prostaglandin.
- Transmisi. Transmisi sinyal saraf yang berasal dari proses transduksi (perifer) menuju sumsum tulang belakang dan otak. Sebagian besar impuls saraf sensorik berjalan melalui inervasi persarafan (akson) yang berasal dari serabut aferen primer menuju kornu dorsalis di sumsum tulang belakang. Kemudian serabut aferen primer ini menyebarkan impuls pada kornu dorsalis melalui pelepasan asam amino (glutamat, aspartat) dan neuropeptida (substansi P) dalam sinaps antar sel. Aktivasi neuron akan diproyeksikan menjadi impuls nosiseptif menuju otak khususnya bagian thalamus melalui traktus spinothalamikus. Beberapa analgetik yang berfungsi untuk menghambat nosiseptif pada kornu dorsalis. Contohnya, opioid akan mengikat reseptor opioid pada aferen primer serta meniru efek penghambatan opioid endogen.
- Modulasi. Terjadi pada berbagai tingkat (perifer, spinalis supraspinalis). Serabut saraf pada jalur ini akan melepaskan zat

penghambat misalnya opioid endogen, serotonin, norepinefrin, gamma-aminobutyric acid (GABA) di sinapsis dengan neuron lain di kornu dorsalis. Substansi ini berikatan dengan reseptor pada aferen primer dan neuron pada kornu dorsalis serta menghambat transmisi nosiseptif. Modulasi endogen seperti itu menciptakan berbagai variasi dalam persepsi nyeri pada pasien yang mengalami cedera. Beberapa analgetik yang meningkatkan efek penghambatan dalam modulasi seperti contohnya antidepresan menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin didalam sinaps, meningkatkan aktivitas modulasi nyeri endogen.

- Persepsi. Respon terhadap sinyal yang tiba dikonversi menjadi rasa nyeri, rasa tidak nyaman yang disadari pada bagian tubuh dan digambarkan sebagai ancaman. Informasi nosiseptif dari kornu dorsalis berjalan dari thalamus menuju somatosensori kontralateral. Dimana secara somatotopik akan memberikan informasi berupa lokasi, intensitas dan kualitas nyeri.



Gambar 9 Proses terjadinya nyeri. Dureja GP-Iyer RN *et al*, 2017)

2.3.3 Analgesia multimodal

Analgesia multimodal telah diintegrasikan ke dalam sebagian besar jalur klinis untuk meningkatkan kenyamanan dan kepuasan pasien, serta mobilisasi pasien³⁹.

Pendekatan ini bertujuan untuk menggabungkan beberapa jenis obat analgesik yang menargetkan reseptor yang berbeda dalam jalur nyeri, yang dapat meningkatkan efektivitas pengendalian nyeri sambil mengurangi efek samping yang terkait dengan masing-masing kelas obat⁴⁰.

2.3.4 Penilaian Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan dan mengacu pada kerusakan jaringan. Hal ini merupakan fenomena sensual dan persepsi yang menyebabkan penderitaan dan kecemasan yang berhubungan dengan emosional. Penilaian nyeri dapat menjadi sederhana dan mudah ketika kita berhadapan dengan nyeri akut sebagai suatu gejala trauma atau penyakit. Penilaian lokasi dan intensitas nyeri seringkali telah dirasa cukup dalam praktik klinis sehari-hari. Namun aspek penting lainnya selain menilai intensitas nyeri yaitu pengukuran nyeri saat diberikan uji klinis pengobatan nyeri akut. Karena nyeri adalah suatu hal yang subjektif, sulit untuk menilai nyeri pada pasien jika tidak terjalin komunikasi dengan baik. Untuk nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, pembedahan, persalinan, atau penyakit medis lainnya, menentukan lokasi dan intensitas nyeri sangat membantu untuk menilai rasa sakit dan mengevaluasi efek pengobatan berdasarkan hal yang mendasarinya.^{43,44}

Terdapat berbagai skala yang dapat digunakan untuk menilai nyeri, mulai dari pasien neonates hingga usia lanjut. Namun tiga skala yang paling umum direkomendasikan untuk digunakan untuk menilai nyeri adalah : skala numerik, skala Wong-Baker dan skala FLACC.⁴⁵

Skala numerik adalah skala nyeri yang paling umum digunakan untuk pasien dewasa dan kooperatif, skala nyeri dimulai dari angka 0 dan nilai yang paling tinggi adalah angka 10. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan.⁴⁵

2.4 Blok Saraf Tepi pada operasi TKA

Pembedahan ortopedi yang melibatkan ekstremitas bawah, terutama pembedahan lutut, biasanya menyebabkan nyeri paling hebat pada hari pertama setelah operasi. Pengendalian nyeri yang tidak memadai setelah artroplasti lutut total (TKA) dapat menunda pemulihan fungsional dan meningkatkan tingkat komplikasi⁴⁶. Blok saraf sciatic dan femoral adalah standar untuk analgesia yang memadai setelah artroplasti lutut total. Namun, blok motorik yang berkembang setelah blok saraf femoral dan sciatic menghambat mobilisasi awal pasien¹².

Beberapa teknik blok anestesi regional diterapkan pasca operasi untuk mengendalikan nyeri, mempercepat pemulihan fungsi motorik, dan mengurangi kebutuhan opioid. Berikut adalah keuntungan, kerugian, serta kontraindikasi dari teknik blok saraf yang digunakan setelah TKA.

Prosedur Analgesia	Keuntungan	Kerugian	Kontraindikasi
Analgesia Intratekal	- Teknik relatif mudah - Efek analgesik bilateral untuk TKA bilateral	- Efek pada persarafan simpatik (retensi urin dan hipotensi) - Depresi pernapasan terkait penggunaan opioid intratekal - Pruritus - Blok bilateral yang tidak diperlukan - Risiko infeksi dan kerusakan saraf - Menghambat mobilisasi	- Tekanan intrakranial tinggi - Infeksi pada area injeksi - Risiko hipotensi (hipovolemia) - Trombositopenia atau koagulopati
Blok Saraf Femoral	- Akses mudah dengan atau tanpa panduan ultrasonografi - Analgesia yang sangat baik - Lintasan kateter yang dapat diprediksi baik	- Menghambat mobilisasi - Risiko jatuh yang tinggi - Ketidakmampuan pasien untuk memposisikan	- Alergi terhadap anestesi local - Koagulopati yang sudah ada sebelumnya (endogen atau iatrogen) - Infeksi aktif pada area injeksi

	dengan panduan ultrasonografi		- Jika tanpa panduan USG, adanya anomali anatomis yang memengaruhi identifikasi tanda fisik - Neuropati yang sudah ada sebelumnya pada distribusi area blok
Blok Saraf Iskial (posterior)	- Analgesia pada bagian posterior lutut - Efek adjuvan pada blok kompartemen anterior	- Blok yang relatif dalam - Membutuhkan posisi tengkurap/semi-tengkurap - Menghambat mobilisasi	
Blok Kanal Adduktor (ACB)	- Memungkinkan mobilisasi dan waktu pemulihan lebih cepat - Teknik kontinu memberikan efek analgesik tertinggi - Efek mengurangi penggunaan opioid lebih tinggi daripada LAI - Akses mudah dengan panduan ultrasonografi	- Diperlukan pembuatan terowongan dalam beberapa kasus	
<i>IPACK</i>	- Efek analgesik adjuvan pada ACB - Analgesia pada bagian posterior lutut - Dampak minimal pada mobilisasi	- Terbatas pada teknik satu kali suntik - Efek analgesik singkat - Risiko foot drop	
Infiltrasi Anestesi Lokal (LAI)	- Pemberian intraoperatif yang mudah - Efek analgesik adjuvan - Dampak minimal pada mobilisasi	- Risiko toksisitas meningkat - Efek analgesik singkat - Risiko infeksi dengan kateter intra-artikular	

Blok Saraf Genikular	- Tidak ada risiko toksisitas (tidak menggunakan anestesi lokal)	- Memerlukan fluoroskopi dan staf yang terlatih - Panduan USG masih dalam investigasi - Bukti klinis terbatas	- Diatesis perdarahan - Infeksi di area injeksi
Krioanalgesia	- Tidak ada risiko toksisitas (tidak menggunakan anestesi lokal)	- Durasi analgesik yang tidak dapat diprediksi - Risiko blok sensorik dan motor permanen - Bukti klinis terbatas	- Sindrom Raynaud - Cryoglobulinemia - Gangguan perdarahan - Infeksi aktif di area injeksi

Tabel 2 Teknik blok anestesi regional pada pasca operasi TKA (Rodriguez-Patarroyo et al, 2021).

Blok kanal adductor (ACB) adalah alternatif untuk blok saraf femoral (FNB) setelah artroplasti lutut total (TKA). ACB memberikan analgesia pada bagian intra-artikular dan anteromedial lutut. Berbeda dengan FNB, ACB mempertahankan kekuatan otot quadriceps, sehingga memfasilitasi fungsi yang lebih baik setelah operasi⁴⁷. Namun, nyeri di bagian belakang lutut sering kali terjadi setelah artroplasti lutut total (TKA). Blok infiltrasi yang dipandu ultrasound antara arteri popliteal dan kapsul lutut belakang (*IPACK*) dikembangkan untuk mengatasi masalah ini. Blok *IPACK* dirancang untuk mengenai cabang saraf sensorik terminal posterior⁴⁸⁻⁵⁰.

2.4.1 ACB

Blok kanal adduktor (Adductor Canal Block/ACB) populer pada pasien yang menjalani artroplasti total lutut karena efeknya yang mengurangi kebutuhan opioid pascaoperasi serta melindungi fungsi motorik. ACB dianggap sebagai bagian dari rejimen analgesia multimodal. Jangkauan sensorik dari ACB terbatas pada bagian anteromedial lutut. Pasien TKA yang hanya menerima ACB sebagai analgesia pascaoperasi mungkin masih mengeluhkan nyeri pada bagian posterior lutut⁵¹⁻⁵³.

ACB dilakukan menggunakan transduser ultrasonik linear-array frekuensi tinggi yang digunakan untuk memindai bagian tengah paha (setengah jarak antara

lipatan inguinal dan patela) untuk mengidentifikasi kanal adduktor, arteri femoralis superfisial, otot sartorius, adduktor longus, dan adduktor magnus. Struktur hiperekoik anterolateral dari arteri (saraf safena dan saraf menuju vastus medialis) menjadi target injeksi. Jarum blok sepanjang 100 mm (Pajunk, Geisingen, Jerman) dimasukkan in-plane dari lateral ke medial, kemudian 20 mL anestesi lokal (ropivacaine) disuntikkan setelah memastikan posisi jarum yang benar menggunakan 3 mL saline isotonik.⁵⁴



Gambar 10 Blok kanal adduktor dengan panduan ultrasonik. AL, adduktor longus; FA, arteri femoralis; FB, tulang femoralis; PA, arteri poplitea; SM, otot sartorius; SN, saraf safena; VM, vastus medialis; garis, titik penyisipan jarum. (Mu Tong-Yuan *et al*,2024).

2.4.2 ***IPACK***

Blok *IPACK* adalah teknik anestesi regional yang relatif baru dan dipandu ultrasound yang dirancang untuk memblokir cabang-cabang sensorik artikular kecil dari pleksus popliteal dan saraf obturator, sehingga menghasilkan analgesia pada kapsul lutut belakang. Blok *IPACK* menargetkan sensasi nyeri di bawah lutut dan dapat meredakan nyeri di belakang lutut tanpa menyebabkan kelemahan otot. Oleh karena itu, blok *IPACK*, bersama dengan ACB, dapat menjadi alat yang efektif untuk analgesia setelah TKA. Hasil kami menunjukkan bahwa blok *IPACK* yang dikombinasikan dengan ACB dapat memberikan analgesia yang cukup setelah pembedahan ortopedi dengan tingkat konsumsi opioid yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan blok sham. Uji coba lainnya juga telah menunjukkan

kesimpulan serupa bahwa blok *IPACK* dengan ACB dapat mencapai manajemen nyeri yang lebih hemat motorik pada periode pasca operasi segera dibandingkan dengan protokol manajemen nyeri standar.⁸ Blok *IPACK* dengan ACB telah didokumentasikan memberikan analgesia yang signifikan dan mobilisasi awal setelah pembedahan lutut karena efeknya yang mempertahankan kekuatan otot quadriceps.⁸

Minat yang semakin meningkat terhadap infiltrasi anestesi lokal di ruang antara arteri poplitea dan kapsul posterior lutut, yang disebut *IPACK*. Pendekatan ini memblok cabang terminal saraf genikular dan pleksus poplitea yang menginervasi kapsul posterior sendi lutut, sambil tetap menjaga batang utama saraf tibialis dan peroneal komun.⁵⁵

IPACK dilakukan menggunakan transduser ultrasonik. Ahli anestesi mengidentifikasi arteri poplitea pada lipatan poplitea dan menggerakkannya ke arah atas, melewati kondilus femur, pada tingkat di mana kondilus menyatu dengan batang femur. Saraf tibialis dan peroneal divisualisasikan secara superfisial terhadap arteri poplitea. Setelah mengidentifikasi ruang antara femur dan arteri poplitea, jarum dimasukkan in-plane dari arah medial ke lateral. Ujung jarum diposisikan di tengah femur dan dekat batas lateral di sekitar periosteum. Selanjutnya, 5 hingga 10 mL anestesi lokal disuntikkan untuk memastikan penyebaran yang memadai ke ujung lateral femur. Saat menarik jarum, ahli anestesi menyuntikkan sisa anestesi lokal di sepanjang femur, menginfiltrasi 5 mL secara bertahap di area antara arteri dan femur, hingga selesai di ujung medial femur. *IPACK* menggunakan total 20 mL anestesi lokal.⁵⁴



Gambar 11 infiltrasi antara arteri poplitea dan kapsul pada blok lutut bagian belakang dengan panduan ultrasonik. AL, adduktor longus; FA, arteri femoralis; FB, tulang femoralis; PA, arteri poplitea; SM, otot sartorius; SN, saraf safena; VM, vastus medialis; garis, titik penyisipan jarum. (Mu Tong-Yuan et al,2024)

2.5 Ropivacaine

Ropivacaine disetujui untuk anestesi bedah dan manajemen nyeri akut. Obat ini digunakan dalam blok epidural. Ropivacaine juga digunakan dalam blok saraf utama dan infiltrasi lokal. Dalam manajemen nyeri akut, ropivacaine digunakan dalam epidural (infus kontinu atau bolus intermiten) untuk mengontrol nyeri pascaoperasi. Baru-baru ini, penggunaan ropivacaine dalam manajemen nyeri kronis juga telah dievaluasi oleh para peneliti.⁵⁶

Ropivacaine adalah anestesi lokal amida yang bekerja dalam jangka panjang. Mekanisme kerjanya mirip dengan anestesi lokal lainnya, di mana ia menghambat aliran masuk ion natrium di serabut saraf secara reversibel. Amida memiliki kecenderungan untuk mengikat dan menonaktifkan saluran natrium dalam keadaan terbuka—dengan demikian, menghalangi propagasi potensial aksi. Hambatan saluran kalium yang bergantung pada dosis memperkuat aksi ini.⁵⁷⁻⁵⁸

Ropivacaine memiliki beberapa sifat unik. Ropivacaine kurang lipofilik dibandingkan dengan anestesi lokal lainnya, seperti bupivacaine, dan cenderung tidak menembus serabut motor mielin yang besar. Oleh karena itu, ropivacaine bekerja secara selektif pada serabut nosiseptif A, B, dan C dibandingkan dengan serabut motorik AB. Ropivacaine juga diproduksi dalam bentuk S(-) enansiomer murni, di mana enansiomer S(-) ini memiliki toksisitas kardiovaskular dan neurotoksisitas yang jauh lebih rendah.⁵⁶

Pada blok yang berkepanjangan, perlu dipertimbangkan risiko mencapai konsentrasi plasma yang toksik atau menyebabkan cedera saraf lokal. Dosis kumulatif ropivacaine hingga 770 mg dalam 24 jam umumnya dapat ditoleransi dengan baik pada orang dewasa untuk manajemen nyeri pasca operasi. Ropivacaine harus digunakan dengan hati-hati saat diberikan kepada pasien yang lemah selama lebih dari 70 jam.⁽¹¹⁾ Satu-satunya kontraindikasi mutlak untuk ropivacaine adalah

pada pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap ropivacaine atau anestesi lokal tipe amida lainnya.⁵⁶

2.5.1 Dosis dan Konsentrasi

Jenis, jumlah, dan konsentrasi agen anestesi lokal memiliki peran yang penting dalam proses memblok baik saraf sensorik maupun motorik. Berbagai macam percobaan yang menunjukkan volume 20 mL obat anestesi lokal dianggap efektif untuk melakukan blok pada orang dewasa. Sementara itu untuk hal konsentrasi obat, 0,3% atau 0,2% Ropivakain dapat digunakan untuk injeksi bolus.¹

2.6 Respon Stress (inflamasi) pada pasien post operasi

Lebih dari 300 juta prosedur bedah besar dilakukan setiap tahun, dan ini terkait dengan perkiraan 8 juta kematian peri-operatif. Meskipun tingkat kematian yang relatif tinggi ini, pentingnya prosedur bedah dalam mengelola penyakit dan memperpanjang hidup tidak diragukan. Namun, hal ini menyiratkan potensi bahaya yang disebabkan oleh respons stres terhadap pembedahan. Respons stres ini terdiri dari elemen neurohumoral dan inflamasi-imun, dan sebagian besar ditentukan oleh besar cedera bedah.¹⁸ Selama 30 tahun terakhir, telah banyak upaya untuk memahami dampak pemberian tambahan glukokortikoid sintesis (yang sekarang secara kolektif disebut sebagai kortikosteroid, misalnya metilprednisolon, dexametason, hidrokortison) terhadap proses inflamasi pasca operasi yang berpotensi merugikan.¹⁸ inflamasi sistemik setelah operasi besar pada awalnya merupakan hasil dari respons imun bawaan.¹⁸ Pendeteksian cedera seluler terjadi pada tingkat molekuler melalui reseptor pengenalan pola di dalam sel-sel sistem imun bawaan (misalnya, monosit/makrofag; sel dendritik; neutrofil; sel pembunuh alami; sel mast; dan eosinofil). Reseptor pengenalan pola adalah kelompok yang beragam, terdiri dari *toll-like receptors* (TLR), *nucleotide-binding and oligomerisation domain-like receptors*, *C-type lectin*, *purinergic receptors*, dan reseptor komplemen yang mengenali molekul yang dilepaskan dari sel-sel yang rusak dan nekrotik yang dikenal sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMP) atau alarmins. Reseptor pengenalan pola juga mengenali molekul yang

sangat terjaga yang berasal dari mikroorganisme yang terpapar (patogen), yang dikenal sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMP).⁵⁹⁻⁶¹

Pola molekuler terkait kerusakan adalah ligan molekuler utama yang bertanggung jawab memicu respons inflamasi-imun terhadap trauma bedah. Di lokasi cedera, DAMP seperti protein kejutan panas, protein S100, protein kelompok B dengan mobilitas tinggi, asam nukleat, DNA dan adenosin trifosfat, berikatan dengan reseptor pengenalan pola untuk memberi sinyal pada sel-sel sistem kekebalan bawaan. Aktivasi reseptor pengenalan pola menginduksi beberapa jalur pensinyalan hilir, menghasilkan aktivasi faktor transkripsi seperti faktor nuklir- κ B (NF- κ B), protein aktivator 1 dan faktor pengatur interferon. Hal ini mendorong produksi dan pelepasan *sitokin* dan *kemokin proinflamasi* (misalnya *interleukin* (IL)-6; *tumor necrosis factor- α* (TNF- α); IL-1 β ; IL-8; IL-12; interferon tipe 1); leukotrien (misalnya leukotrien B4); dan DAMP (misalnya protein kotak kelompok mobilitas tinggi 1) yang memicu peradangan. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi neutrofil dan monosit serta rekrutmennya ke lokasi cedera. Hal ini juga menyebabkan peningkatan aktivasi sel pembunuh alami, pelepasan spesies oksigen reaktif, peningkatan fagositosis dan modifikasi permeabilitas endotel. Sel dendritik dan monosit/makrofag menghadirkan antigen ke sel T naif, sehingga mengaktifkan subset sel T yang berbeda (misalnya cluster diferensiasi (CD)8⁺ sel T sitotoksik (Tcyto) dan sel CD4⁺ T helper tipe 1 (Th1) dari sel tersebut. sistem imun adaptif untuk lebih meningkatkan imunitas dan sitotoksitas yang diperantarai sel. Respon inflamasi-imun seimbang, dengan proses penekan kekebalan dimulai bersamaan dengan aktivasi.¹⁸

Kerusakan jaringan dan reaksi inflamasi setelah operasi ini, merupakan faktor penting yang diduga mempengaruhi pemulihan pasca operasi. Kerusakan jaringan dan respons inflamasi dapat dinyatakan dan diukur dengan perubahan kadar protein dan sel inflamasi dalam sirkulasi, hormon stres, dan penanda kerusakan jaringan.⁶²

Respons stres mungkin memiliki efek positif, namun stimulasi produksi sitokin yang berlebihan dikaitkan dengan risiko disfungsi organ pasca operasi. Produksi sitokin bermanfaat bagi penyembuhan jaringan, namun dalam kasus keganasan sekresi sitokin yang berlebihan dapat menangkap sel tumor yang

bersirkulasi dan meningkatkan adhesi sel, sehingga menyebabkan pertumbuhan tumor lokal dan jauh serta pembentukan lokus metastasis yang baru.⁶³ Oleh karena itu, memperbaiki fungsi imunitas dapat meningkatkan luaran pasien operatif.

Pasien operatif dengan imunokompeten akan mengeluarkan sitokin dan molekul efektor yang berbeda, seperti C-reactive protein, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-4, IL-6, and IL-10, serta hormon stres seperti kortisol dan katekolamin yang memediasi imunitas dan reaksi stres terhadap operasi.^{64,65} Pembedahan seperti TKA merupakan prosedur bedah major yang menimbulkan trauma jaringan signifikan dan diikuti oleh respon peradangan sistemik akut.⁴¹ Trauma bedah mengaktivasi pelepasan sitokin pro-inflamasi ke sirkulasi sistemik melalui jalur neural maupun endokrin.⁶⁶

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dan rasio platelet terhadap limfosit (PLR) banyak digunakan dalam berbagai bidang kedokteran sebagai penanda cepat dari respons imun terhadap berbagai rangsangan non-infeksius.

Blok saraf perifer menekan pembentukan sitokin proinflamasi yang terkait dengan respons stres. Selain itu, blok saraf perifer memberikan respons inflamasi dan simpatik karena peningkatan aliran darah, permeabilitas vaskular, dan agregasi leukosit. NLR (rasio neutrofil terhadap limfosit) dan PLR (rasio trombosit terhadap limfosit) dihitung dari nilai trombosit, neutrofil, dan limfosit dari hitung darah lengkap. Mereka adalah sinyal inflamasi yang dapat memprediksi morbiditas, mortalitas, dan inflamasi subklinis.⁸

Infeksi sendi prostetik (PJI) adalah salah satu komplikasi paling serius setelah artroplasti lutut total (TKA). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa PJI setelah operasi lutut dikaitkan dengan tingkat NLR (rasio neutrofil terhadap limfosit) dan PLR (rasio trombosit terhadap limfosit) yang lebih tinggi.⁸

Selain itu, tingkat NLR (rasio neutrofil terhadap limfosit) berkorelasi dengan tromboemboli venosa (VTE), yang merupakan komplikasi serius setelah artroplasti lutut total (TKA). Seo et al. mengungkapkan bahwa tingkat NLR yang tinggi adalah prediktor terpisah untuk VTE pada pasien yang menjalani penggantian lutut total (TKR). Dalam studi kami, tingkat NLR jauh lebih rendah pada kelompok *IPACK* yang dikombinasikan dengan ACB dibandingkan dengan kelompok sham. Hingga saat ini, tidak ada studi yang mengkarakterisasi pengaruh

blok saraf perifer terhadap tingkat NLR dan PLR setelah operasi lutut. Analisis kami menunjukkan bahwa *IPACK* dengan ACB mengurangi respons stres bedah yang diekspresikan oleh NLR dan PLR. Oleh karena itu, *IPACK* dengan ACB menurunkan risiko PJI dan VTE setelah TKA.⁸

2.7 Rasio Neutrofil Limfosit dan C-reactive protein sebagai Penanda Inflamasi pada Pembedahan

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah tepi, merupakan biomarker yang mengkonjugasikan dua sisi sistem imun: respons imun bawaan, terutama akibat neutrofil, dan imunitas adaptif, didukung oleh limfosit. Neutrofil bertanggung jawab atas respon imun lini pertama melawan patogen yang menyerang, melalui mekanisme yang berbeda, termasuk kemotaksis, fagositosis, pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS), protein granular dan produksi serta pembebasan sitokin. Neutrofil juga memainkan peran regulasi penting dalam imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama respon inflamasi sistemik (SIRS). Sebagai pengatur imunitas bawaan, neutrofil merekrut, mengaktifkan, dan memprogram sel imun lainnya, mensekresi serangkaian sitokin dan kemokin pro-inflamasi dan imunomodulator yang mampu meningkatkan fungsi rekrutmen dan efektor sel imun lain, seperti sel dendritik (DC), B. sel, sel NK, sel CD4, CD8 dan T $\gamma\delta$, serta sel induk mesenkim.⁶⁷

Peningkatan jumlah neutrofil, dan akibatnya, peningkatan NLR, dapat diamati pada beberapa kondisi: infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma parah, kanker, komplikasi pasca operasi dan segala kondisi yang ditandai dengan kerusakan jaringan. Hal ini karena fase hiperdinamik awal infeksi ditandai dengan keadaan proinflamasi yang dimediasi oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya. Oleh karena itu, NLR sering kali ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit.⁶⁷

Selain itu, NLR telah diterapkan untuk memprediksi proses inflamasi pada pasien yang menjalani operasi. Namun, sampai saat ini, hanya ada sedikit laporan mengenai penerapan NLR pada beberapa cedera.⁶⁸ Heffernan dkk. menemukan bahwa neutropenia dan limfositopenia juga ditemukan pada pasien trauma. Cedera

multipel ditandai dengan perubahan yang cepat, angka kematian yang tinggi, dan kerentanan terhadap infeksi.⁶⁹ Selain itu, banyak cedera menyebabkan aktivasi sistem inflamasi sistemik tubuh, yang menyebabkan pelepasan sejumlah besar faktor inflamasi. Selama fase peradangan akut, banyak neutrofil yang teraktivasi dengan cepat dan bermigrasi secara luas ke seluruh tubuh.⁶⁸

Secara bersamaan, trauma dan kehilangan darah menekan aktivitas limfosit T dan B, sehingga mengurangi jumlah sel CD4+ T dan sel natural killer serta menyebabkan rendahnya imunitas, yang sangat meningkatkan kemungkinan sepsis parah dan kegagalan sistem multi-organ. Oleh karena itu, reaksi klinis yang diamati digambarkan bahwa selama tahap awal trauma multipel, terdapat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit yang signifikan, disertai dengan peningkatan kadar NLR.^{70,71}

Sedangkan, CRP adalah penanda inflamasi yang umum digunakan dalam darah untuk menilai infeksi. Dalam penyelidikan kami saat ini, kami menetapkan bahwa peningkatan kadar CRP dan adanya infeksi luka pasca operasi pada pasien yang menerima fiksasi internal (osteosintesis) dalam perawatan patah tulang adalah signifikan secara statistik. Pasien dengan kadar CRP yang meningkat ditemukan mengalami infeksi luka pasca operasi pada hari ketiga dan ketujuh pasca operasi. Nilai CRP pra operasi diperlukan untuk mengidentifikasi beberapa penyakit yang sudah ada sebelumnya; namun demikian, nilai CRP pra operasi diketahui meningkat setelah patah tulang. Sebelum operasi, kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada semua peserta penelitian. Trauma primer dapat berimplikasi pada peningkatan kadar CRP mengingat trauma diketahui merupakan kejadian pemicu yang memicu respons inflamasi. Puncak kenaikan kadar CRP terlihat pada hari ketiga pasca operasi, pengamatan ini konsisten dengan hasil penelitian lain, dengan respons maksimal dicapai pada hari kedua pasca operasi atau hari ketiga pasca operasi.⁶⁹

Kadar CRP di atas 96 mg/mL setelah hari kelima pasca operasi ditemukan memiliki sensitivitas 92 persen dan spesifisitas 93 persen dalam mendeteksi infeksi luka dalam setelah operasi patah tulang ekstremitas pada penelitian sebelumnya. Hasil $CRP \geq 140$ mg/ml dari hari keempat pasca operasi mengindikasikan infeksi pasca operasi, menurut penelitian lain. Pola normal kenaikan CRP hanya sampai

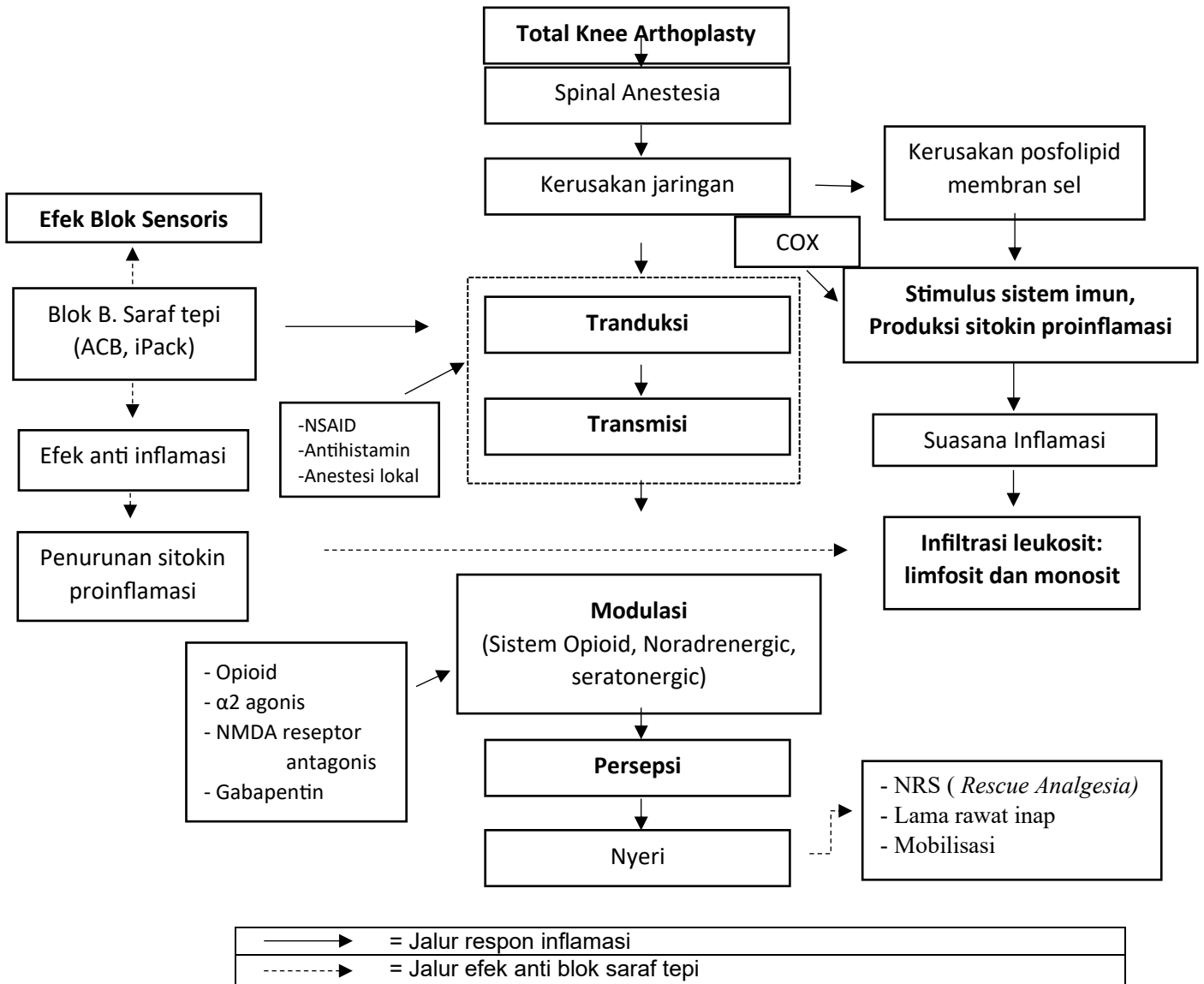
hari ketiga pasca operasi, yaitu meningkat hingga hari ketiga pasca operasi dan kemudian kembali ke kisaran normal. Uji multivariat digunakan untuk analisis statistik untuk mengetahui signifikansi CRP pada jangka waktu yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa nilai CRP yang muncul pada hari ketiga dan ketujuh pasca operasi signifikan secara statistik.⁶⁹

Intervensi bedah memicu respons imunologis, yang dimediasi oleh sitokin. Faktor terkait usia, jenis kelamin, waktu operasi, jumlah perdarahan, transfusi darah, obat sebelum/pasca operasi, dan jenis anestesi mempunyai pengaruh terhadap kadar CRP. Peningkatan CRP lebih terkait dengan teknik bedah, lokasi fraktur, dan trauma bedah. Kadar CRP meningkat paling tinggi pada patah tulang femur, menurut berbagai peneliti. Kadar CRP yang tinggi merupakan prediktor luaran buruk pada pasien lanjut usia yang menjalani bedah vaskular dan onkosurgeri.⁶⁹

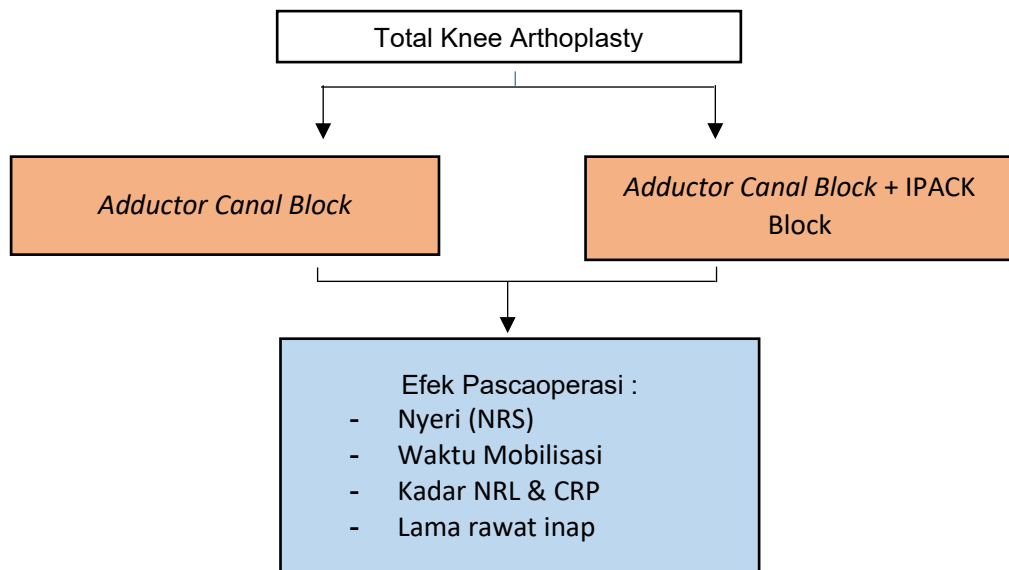
Selain itu, sekresi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi memediasi kaskade inflamasi yang dimulai oleh cardiopulmonary bypass (CPB) selama operasi jantung. Faktor pemicu yang telah dihipotesiskan mencakup trauma pembedahan, endotoksemia, dan kontak darah dengan permukaan tabung nonbiologis. Interleukin (IL)-6 dan C-reactive protein (CRP) merupakan penanda besarnya penyakit yang disebabkan oleh penyakit. - peradangan sistemik. CRP disintesis di hati sebagai respons terhadap stimulasi IL-6. CRP dianggap oleh beberapa orang sebagai penanda terpadu peradangan seluruh tubuh dan pemberian CRP eksogen telah terbukti mengaktifkan beberapa jalur peradangan.⁷¹

BAB III KERANGKA PENELITIAN

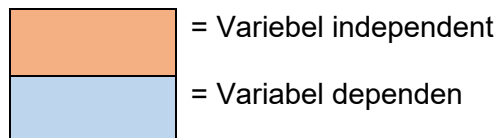
3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian menggunakan desain true experimental dengan pendekatan uji klinis acak secara random terkontrol (Randomized controlled trial).

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian ini dilaksanakan di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Kemudian, waktu penelitian dilakukan mulai bulan Januari 2025 sampai dengan sampel terpenuhi.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien yang menjalani Total Knee Arthroplasty di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin.

4.3.2 Sampel

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian seperti usia, kondisi kesehatan, dan tidak adanya kontraindikasi untuk blok anestesi. Perkiraan Besar Sampel

Dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis analitik numerik berpasangan.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n = 2 \frac{(1,96+0,84)^2 \cdot (1,4)^2}{(4,9-2,3)^2}$$

$$= \frac{(1,96+0,84)^2 \cdot (1,4)^2}{(4,9-2,3)^2}$$

$$= \frac{30,7}{6,76}$$

$$= 4,54 \text{ (dibulatkan 5)}$$

Keterangan:

n : Ukuran sampel yang dibutuhkan untuk setiap kelompok.

$Z_{\alpha/2}$: Nilai Z berdasarkan tingkat signifikansi (α) yang digunakan.

Misalnya:

Untuk tingkat signifikansi 5% ($\alpha=0,05$), maka $Z_{\alpha/2}=1,96$

Z_{β} : Nilai Z berdasarkan kekuatan uji ($1-\beta$), dengan β adalah risiko salah menerima hipotesis nol (tipe II error).

Untuk kekuatan uji 80% ($1-\beta=0,80$), maka $Z_{\beta}=0,84$

σ : Simpangan baku (standar deviasi) gabungan dari kedua kelompok.

Jika tidak diketahui, dapat menggunakan data dari penelitian sebelumnya.

Yaitu 1,4

$\mu_1 - \mu_2$: Perbedaan rata-rata yang dianggap bermakna secara klinis (effect size). Pada penelitian yang sebelumnya dengan perbedaan rata-rata yang bermakna 2.6

4.4 Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out

4.4.1 Kriteria Inklusi

- σ Bersedia ikut dalam penelitian
- σ Pasien yang akan menjalani pembedahan elektif
- σ Usia 18 tahun keatas
- σ Status fisik ASA I-III
- σ Direncanakan menjalani tindakan Total Knee Arthroplasty dengan anestesi regional
- σ Ada persetujuan dari dokter primer yang merawatnya

4.4.2 Kriteria Eksklusi

- σ Pasien yang tidak mengkonsumsi anti inflamasi 24 jam sebelum operasi
- σ Pasien dengan keganasan atau riwayat kemoterapi
- σ Pasien dengan penyakit infeksi lainnya
- σ Pasien alergi dengan obat anestesi yang akan digunakan pada penelitian

- σ Pasien dengan infeksi pada daerah penyuntikan
- σ Pasien memiliki penyakit kejiwaan dan masalah intelektual untuk dilakukan evaluasi nyeri

4.4.3 Kriteria Drop Out

- σ Pasien memutuskan berhenti dalam penelitian

4.5 Definisi Operasional

- σ *Total knee arthroplasty* (TKA)

Total knee arthroplasty (TKA) atau artroplasti lutut total adalah prosedur pembedahan yang dilakukan penggantian permukaan sendi lutut yang mengalami kerusakan berat akibat osteoarthritis (OA) lutut stadium akhir, arthritis inflamasi, fraktur (OA pasca-trauma dan/atau deformitas), displasia, dan keganasan

- σ Adductor Canal Block

Teknik blok saraf tepi yang dipandu ultrasound dengan menargetkan saluran adduktor yang memberikan efek analgesia pada lutut bagian anteromedial.

- σ *IPACK* Block

Teknik blok saraf tepi yang dipandu ultrasound yang menargetkan interspace antara arteri poplitea dan kapsul lutut posterior yang dapat memberikan efek analgesia bagian lutut posterior dengan mempertahankan fungsi motorik setelah operasi.

- σ Anestesi Spinal

Anestesi Spinal adalah metode anestesi neuraksial di mana obat anestesi disuntikkan ke dalam ruang subarahnoid untuk memblokir saraf sensorik dan motorik di daerah dada, perut, panggul, dan ekstremitas bawah. Prosedur anestesi spinal di penelitian ini mengikuti standar operasional prosedur pada tempat pelaksanaan penelitian, namun setiap subjek diberikan obat yang sama yaitu Bupivacaine spinal 0,5% 15mg + fentanyl 25 mcg/mL.

- σ Neutrofil limfosit Ratio

Rasio neutrofil terhadap limfosit didefinisikan sebagai rasio dari perbandingan nilai neutrofil dengan nilai limfosit yang didapatkan dari sampel darah vena sebelum dan setelah operasi untuk melihat efek antiinflamasi pada pemberian blok saraf tepi.

Kriteria objektif: dinyatakan dalam nilai (Normal: 0,78 - 3,53)

Skala: Numerik

σ C-reactive protein

C-reactive protein yang didapatkan dari sampel darah vena sebelum dan setelah operasi untuk melihat efek antiinflamasi pada pemberian blok saraf tepi.

Kriteria objektif: dinyatakan dalam nilai (Normal: < 0.3 mg/dL)

Skala: Numerik

σ ASA PS

Penilaian status fisik pada pasien digunakan untuk menilai resiko anestesi dan pembedahan berdasarkan kriteria American Society of Anesthesia Physical Status (ASA PS).

Kriteria objektif:

0: ASA PS 1: pasien sehat dan normal. tidak ditemukan masalah medis

1: ASA PS 2: pasien ditemukan gangguan sistemik ringan tanpa gangguan fungsional yang substantif. Contohnya pasien perokok, obesitas, wanita sedang hamil penyakit diabetes dan hipertensi terkontrol.

Skala: Nominal

σ Umur

Usia pasien sesuai tanggal lahir yang tercantum di status pasien yang dikonfirmasi dengan pasien.

Kriteria objektif: Umur dinyatakan dalam tahun

Skala: Numerik

σ Jenis kelamin

Jenis kelamin sesuai yang tercantum di status pasien yang dikonfirmasi dengan pasien.

Kriteria objektif:

0 : Laki-laki

1 : Perempuan

Skala: Nominal

σ Indeks Massa tubuh (IMT)

Massa tubuh individu dibagi dengan kuadrat tinggi badannya, dinyatakan dalam satuan kg/m².

Kriteria objektif:

< 18,5 kg/m ²	: Gizi kurang
18,5 – 22,9 kg/m ²	: Normal
>23 – 24,9 kg/m ²	: kelebihan berat badan
25 – 29,9 kg/m ²	: Obesitas grade I
>30 kg/m ²	: Obesitas grade II

σ Lama Operasi

Lamanya operasi total knee Arthroplasty yang dijalani oleh pasien yang dinyatakan dalam menit.

σ Tingkat nyeri

Nyeri yang dirasakan oleh pasien setelah selesai operasi yang diukur dengan skala Numeric Rating Scale (NRS). Tingkat nyeri dicatat pada jam ke 0,6,12, dan 24 jam pasca operasi.

Skala nyeri berdasarkan nilai NRS:

0	: tidak nyeri
1-3	: nyeri ringan
4-6	: nyeri sedang
7-10	: nyeri berat

σ Waktu rescue analgesia

Waktu rescue analgesia merupakan keperluan pasien untuk mendapatkan regimen analgesia untuk menghilangkan rasa nyeri akibat blok saraf tepi tidak adekuat memblokir nyeri dihitung dalam satuan menit .

σ Waktu mobilisasi

Waktu yang diperlukan pasien untuk melakukan mobilisasi sendi lutut setelah operasi diukur dalam satuan menit

σ Lama rawat inap

Lama rawat inap dihitung mulai dari hari operasi hingga pasien diperbolehkan rawat jalan.

4.6 Metode Kerja

4.6.1 Alokasi Subjek

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok:

Kelompok A, yaitu kelompok yang mendapatkan intervensi pemberian ACB dengan Ropivacaine 0,25 % 20ml + *IPACK* block dengan Nacl 0,9% 20ml setelah operasi TKA dengan Anestesi Spinal.

Kelompok B, yaitu kelompok yang mendapatkan intervensi pemberian ACB dengan Ropivacaine 0,25% 20ml + *IPACK* block dengan Ropivacaine 20ml 0,25% setelah operasi TKA dengan Anestesi Spinal.

Cara Kerja

Sampel dibagi secara random menjadi 2 kelompok dan dilakukan randomisasi tersamar ganda.

Pasien yang memenuhi kriteria penelitian diminta untuk menandatangani informed consent bila pasien menyetujui untuk menjadi sampel penelitian.

Pasien dipuasa 6 jam sebelum operasi, namun pasien masih boleh diperbolehkan minum teh manis sebanyak 50 ml hingga 2 jam sebelum operasi. Diberikan juga Injeksi antibiotik profilaksis Ceftriaxone dengan dosis 1 g/IV, ondansetron dengan dosis 0,1 mg/kgBB/IV, sebagai profilaksis mual muntah post operasi, Celecoxib 200mg/Oral dan paracetamol 15 mg/kgBB/IV sebagai analgetik preventif 1 jam sebelum operasi.

Setelah pasien tiba di kamar operasi, pasien diperiksa ulang terhadap identitas, diagnosis, rencana tindakan anestesi dan akses infus (pastikan telah terpasang infus dengan kateter intravena 18G, three-way, dan aliran infus lancar) serta monitoring TTV.

Kemudian pasien pada kedua kelompok diberikan anestesi spinal, dengan regimen Bupivacaine spinal 0,5% 15mg + fentanil 25 mcg/mL dan operasi total knee Arthroplasty dimulai.

Setelah operasi selesai, pada kedua kelompok dilakukan intervensi ACB yang dilakukan oleh ahli anestesi, transduser ultrasonik linear-array digunakan untuk memindai bagian tengah paha (setengah jarak antara lipatan inguinal dan patela) untuk mengidentifikasi kanal adduktor, arteri femoralis superfisial, otot sartorius, adduktor longus, dan adduktor magnus. Struktur hiperekoin anterolateral dari arteri (saraf safena dan saraf menuju vastus medialis) menjadi target injeksi. Jarum blok sepanjang 100 mm dimasukkan in-plane dari lateral ke medial, kemudian diaspirasi tidak ada darah dan untuk memastikan posisi jarum yang tepat

menggunakan 3 mL saline isotonic dan 20 mL anestesi lokal (ropivacaine 0,25%) disuntikkan dengan aspirasi intermitten.

Pada kelompok B (kelompok blok ACB + *IPACK*) pasien diposisikan tengkurap dengan bantuan transduser ultrasonik. Ahli anestesi mengidentifikasi arteri poplitea pada lipatan poplitea dan menggerakkannya ke arah atas, melewati kondilus femur, pada tingkat di mana kondilus menyatu dengan batang femur. Saraf tibialis dan peroneal divisualisasikan secara superfisial terhadap arteri poplitea. Setelah mengidentifikasi ruang antara femur dan arteri poplitea, jarum dimasukkan in-plane dari arah medial ke lateral. Ujung jarum diposisikan di tengah femur dan dekat batas lateral di sekitar periosteum. Selanjutnya, 5 hingga 10 mL anestesi lokal Ropivacaine 0,25% disuntikkan untuk memastikan penyebaran yang memadai ke ujung lateral femur. Saat menarik jarum, disuntikkan sisa anestesi lokal di sepanjang femur, menginfiltrasi 5 mL secara bertahap di area antara arteri dan femur, hingga selesai di ujung medial femur. *IPACK* menggunakan total 20 mL anestesi lokal Ropivacaine 0,25%

Dilakukan pemeriksaan NLR pada saat sebelum operasi, jam ke-6 dan 24 pasca bedah, dan pemeriksaan CRP pada saat sebelum operasi, dan jam ke-24 pasca bedah untuk melihat efek setelah operasi.

Pengukuran kadar CRP. Pengukuran kadar atau konsentrasi CRP dilakukan dengan latex-enhanced nephelometry dengan metode kuantitatif. Sampel darah vena diambil melalui spuit steril 3 mL dan dimasukkan dalam venoject plain ukuran 5 mL. Kemudian dilakukan pemusing/sentrifuse pada 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari endapan/ pellet dalam 30 menit sesudah pengambilan. Serum yang didapat harus disimpan pada suhu - 200C, jika tidak langsung dianalisis. Setelah itu dilakukan pemeriksaan dengan teknik ELISA dan dibaca dengan ELISA reader.

Sedangkan nilai NLR diperoleh dari nilai neutrophil dan limfosit dari pemeriksaan darah rutin.

Pasien post operasi diberikan analgesia multimodal yang terdiri dari paracetamol 1g/6 jam/Oral, Celecoxib 200mg/12 jam/oral, dan ketika skor Numeric Pain Rating Scale (NRS) lebih besar dari 4 diberikan obat rescue fentanyl 0,5-1 mcg/kgbb/IV

Pada kedua kelompok dilakukan penilaian intensitasi nyeri saat diam dan bergerak, pada waktu 0, 6, 12, dan 24 jam setelah dilakukan blok saraf menggunakan NRS.

Pada kedua kelompok dinilai kapan pertama kali mobilisasi kaki

Pada kedua kelompok dihitung lama rawat inap yang dimulai dari post operasi.

4.7 Alat dan Bahan

σ Alat yang digunakan:

- Alat pengukur tanda vital
- Kit anestesi regional
- Spoit
- Jarum blok 100 mm
- Sentrifus
- Alat tulis dan formulir penelitian
- Kit pemeriksaan CRP

σ Bahan yang digunakan:

- Cairan Normal saline
- Obat anestesi spinal
- Ropivacaine 0,25 %
- Reagen pemeriksaan CRP

4.8 Pengolahan dan Analisis Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian, kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Selanjutnya dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

σ Analisis Univariat

Digunakan untuk deskripsi data-data berupa deskripsi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi dan rentangan.

σ Analisis Bivariat

Uji t tidak berpasangan digunakan untuk membandingkan 2 variabel numerik yang datanya terdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama antara 2 kelompok yang tidak berpasangan, sedangkan uji mann-whitney digunakan untuk membandingkan 2 variabel ordinal atau numerik yang datanya tidak terdistribusi

normal dan mempunyai varian berbeda antara 2 kelompok yang tidak berpasangan. Untuk uji homogenitas varians digunakan uji Levene. Membuat Receiver Operator Curve (ROC): untuk menentukan nilai prognostik (Eosinofil/ ENR/ ELR).

4.9 Izin Penelitian dan Ethical Clearance (Kelayakan Etik)

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (ethical clearance) dari komisi etik penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

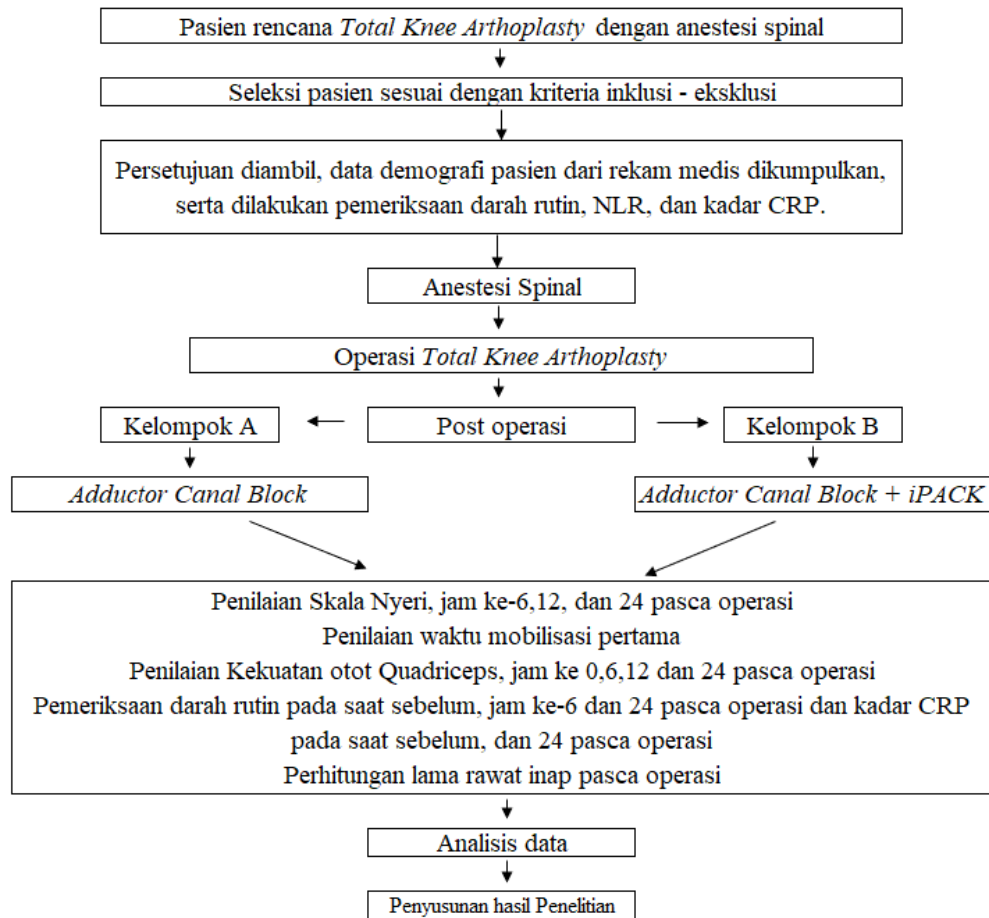
4.10 Masalah Etika

Pasien sebelumnya diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat, serta resiko dari hal yang akan terkait dengan penelitian. Penelitian ini aman dilaksanakan pada manusia karena obat ini sudah lama digunakan dan banyak diteliti sebagai analgesik paska operasi. Pada penelitian ini dosis obat yang digunakan adalah dosis terapeutik. Selain itu penelitian dengan jenis obat yang sama sudah sering dilakukan pada pusat-pusat pendidikan. Kemudian pasien diminta mengisi formulir kesediaan menjadi subjek penelitian. Jika terjadi efek toksik akibat masuknya obat anestesi maka akan dilakukan tindakan resusitasi terhadap pasien, yaitu:

Jika timbul hipotensi akibat anestesi maka dilakukan pemberian efedrin 5 mg - 10 mg (0,1-0,2 mg/kgbb) intravena atau phenylephrine 50-100 mcg dan infus cepat Ringer Laktat.

Jika timbul henti jantung yang disangka akibat toksisitas anestesi maka dilakukan resusitasi jantung dan paru serta diberikan sediaan lipid emulsi 20% bolus 1,5 mg/kgbb intravena selama 1 menit dilanjutkan dengan infus berkelanjutan 0,25 mg/kgbb/menit intravena.

4.11 Alur Penelitian



BAB V HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran Umum Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 20 subjek yang dibagi secara seimbang ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok ACB (n=10) dan kelompok ACB+IPACK (n=10). Karakteristik dasar yang dinilai meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), status ASA, serta parameter inflamasi praoperasi berupa NLR dan CRP. Ringkasan karakteristik dasar antar kelompok disajikan pada Tabel 3.

Seluruh subjek menyelesaikan rangkaian pengukuran sesuai jadwal penelitian, meliputi NLR praoperasi, 6 jam, dan 24 jam pascaoperasi, CRP praoperasi dan 24 jam pascaoperasi, NRS pada 0, 6, 12, dan 24 jam, serta luaran klinis berupa waktu mobilisasi, lama rawat inap, dan kebutuhan rescue analgesia

5.2 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik dasar subjek meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, status ASA, nilai NLR praoperasi dan CRP praoperasi.

Variabel	Total (n=20)	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p- value	Uji
Usia (tahun), mean $\pm$ SD	68,55 $\pm$ 3,44	68,50 $\pm$ 2,80	68,60 $\pm$ 4,14	0,950	t tidak berpasangan (Welch)
Jenis kelamin, n (%)				1,000	Fisher exact
Laki-laki	6 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)		
Perempuan	14 (70,0)	7 (70,0)	7 (70,0)		
IMT (kg/m²), mean $\pm$ SD	31,73 $\pm$ 2,77	32,12 $\pm$ 1,40	31,33 $\pm$ 3,73	0,540	t tidak berpasangan (Welch)
ASA, n (%)				0,179	Fisher exact (ASA II vs III)
I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	10 (50,0)	7 (70,0)	3 (30,0)		
III	10 (50,0)	3 (30,0)	7 (70,0)		

NLR praoperasi, median (IQR)	2,42 (2,05–3,55)	2,66 (2,15–7,59)	2,31 (1,96–2,73)	0,427	Mann–Whitney U
CRP praoperasi (mg/dL), median (IQR)	12,65 (2,90–26,60)	22,75 (3,25–58,55)	7,10 (3,10–17,55)	0,450	Mann–Whitney U

Tabel 3. Karakteristik dasar subjek penelitian pada kelompok ACB dan ACB+IPACK

a Data numerik disajikan sebagai mean $\pm$ SD bila digunakan uji parametrik dan sebagai median (IQR) bila digunakan uji non-parametrik

b Data kategorik disajikan sebagai n (%)

c Uji Welch digunakan untuk perbandingan rerata antar kelompok bila varians tidak homogen

d Mann–Whitney U digunakan untuk data numerik yang tidak berdistribusi normal atau memiliki outlier

e $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik

Secara deskriptif, rerata usia pada kelompok ACB dan ACB+IPACK relatif sebanding ($68,50 \pm 2,80$ vs $68,60 \pm 4,14$; $p=0,950$). Distribusi jenis kelamin juga identik pada kedua kelompok, dengan proporsi laki-laki 30,0% dan perempuan 70,0% ($p=1,000$). Nilai IMT tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($32,12 \pm 1,40$ vs $31,33 \pm 3,73$; $p=0,540$). Status ASA didominasi oleh kelas II dan III, serta tidak berbeda bermakna antar kelompok ($p=0,179$). Parameter inflamasi praoperasi juga sebanding, baik untuk NLR praoperasi (median 2,66 vs 2,31; $p=0,427$) maupun CRP praoperasi (median 22,75 vs 7,10; $p=0,450$). Dengan demikian, kedua kelompok dinilai memiliki karakteristik awal yang relatif sebanding sebelum intervensi. Uji normalitas dilakukan menggunakan Shapiro–Wilk pada masing-masing variabel dalam tiap kelompok. Data dengan $p>0,05$ dianggap berdistribusi normal. Pada variabel dengan data konstan (nilai sama pada seluruh subjek), uji Shapiro–Wilk tidak dapat dihitung. Pemilihan uji komparatif selanjutnya disesuaikan dengan distribusi data (parametrik untuk data normal, non-parametrik untuk data tidak normal) pada tingkat signifikansi $\alpha=0,05$.

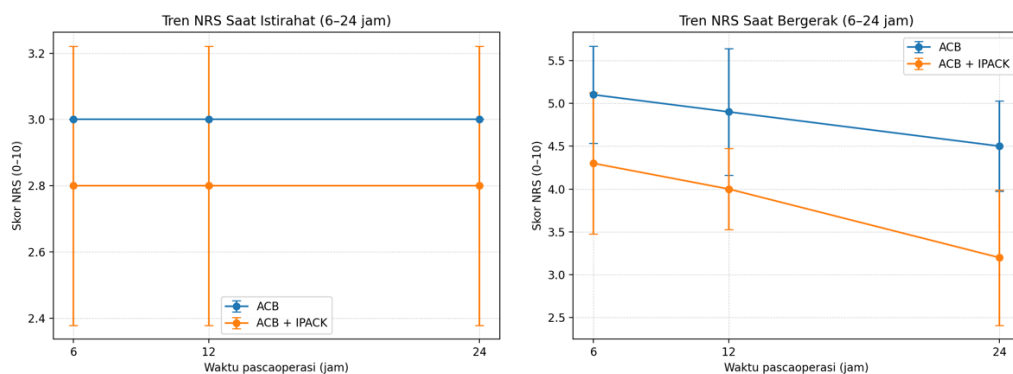
5.3 Skor Nyeri Pascabedah (NRS)

Skor nyeri pascabedah dinilai menggunakan Numeric Rating Scale (NRS) pada 6 jam, 12 jam, dan 24 jam pascaoperasi, baik saat istirahat maupun saat bergerak. Hasil perbandingan NRS antar kelompok disajikan pada Tabel 4.

Waktu	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p- value	Uji
NRS 6 jam (istirahat), mean ± SD	3,00 ± 0,00	2,80 ± 0,42	0,168	t tidak berpasangan (Welch)
NRS 6 jam (bergerak), mean ± SD	5,10 ± 0,57	4,30 ± 0,82	0,022	t tidak berpasangan (Welch)
NRS 12 jam (istirahat), mean ± SD	3,00 ± 0,00	2,80 ± 0,42	0,168	t tidak berpasangan (Welch)
NRS 12 jam (bergerak), mean ± SD	4,90 ± 0,74	4,00 ± 0,47	0,005	t tidak berpasangan (Welch)
NRS 24 jam (istirahat), mean ± SD	3,00 ± 0,00	2,80 ± 0,42	0,168	t tidak berpasangan (Welch)
NRS 24 jam (bergerak), mean ± SD	4,50 ± 0,53	3,20 ± 0,79	< 0,001	t tidak berpasangan (Welch)

Tabel 4. Perbandingan skor nyeri pascabedah (NRS) pada 6, 12, dan 24 jam saat istirahat dan bergerak antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Pada kondisi istirahat, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok ACB dan ACB+IPACK pada seluruh titik waktu pengamatan. Skor NRS saat istirahat pada 6 jam adalah $3,00 \pm 0,00$ pada kelompok ACB dan $2,80 \pm 0,42$ pada kelompok ACB+IPACK ($p=0,168$). Pola yang sama juga terlihat pada 12 jam dan 24 jam, dengan nilai yang konsisten pada kedua kelompok ($p=0,168$ pada masing-masing waktu).



Gambar 12. Grafik skor nyeri paskaoperasi pada sampel penelitian

Sebaliknya, pada kondisi bergerak, kelompok ACB+IPACK menunjukkan skor nyeri yang lebih rendah dibandingkan kelompok ACB pada seluruh titik waktu pengamatan. Pada 6 jam, skor NRS bergerak pada kelompok ACB adalah $5,10 \pm 0,57$, sedangkan pada kelompok ACB+IPACK $4,30 \pm 0,82$ ($p=0,022$). Pada 12 jam, skor NRS bergerak pada kelompok ACB adalah $4,90 \pm 0,74$ dan pada kelompok ACB+IPACK $4,00 \pm 0,47$ ($p=0,005$). Pada 24 jam, kelompok ACB memiliki skor $4,50 \pm 0,53$ sedangkan kelompok ACB+IPACK $3,20 \pm 0,79$, dengan perbedaan bermakna secara statistik ($p<0,001$). Temuan ini menunjukkan bahwa penambahan IPACK memberikan keuntungan terutama pada nyeri dinamis (saat bergerak).

5.4 Respons Inflamasi Pascabedah (NLR dan CRP)

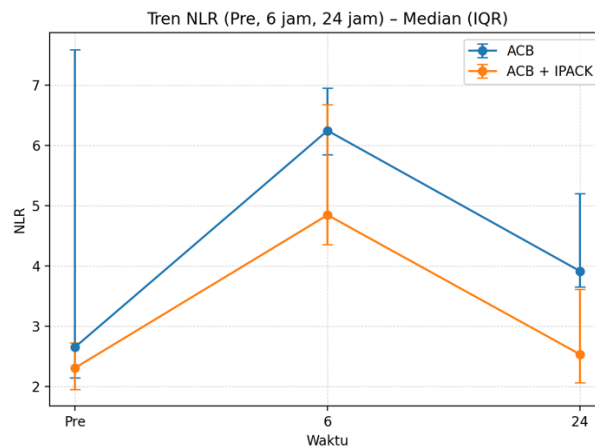
5.4.1 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

Nilai NLR dianalisis sebagai indikator respons inflamasi sistemik. Pengukuran dilakukan pada praoperasi sebagai nilai dasar, kemudian diulang pada 6 jam dan 24 jam pascaoperasi. Ringkasan perbandingan nilai NLR antar kelompok disajikan pada Tabel 5.

Waktu	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p-value	Uji
NLR 6 jam, median (IQR)	6,25 (5,84–6,95)	4,85 (4,35–6,68)	0,089	Mann–Whitney U
NLR 24 jam, median (IQR)	3,92 (3,59–5,48)	2,54 (2,07–3,71)	0,019	Mann–Whitney U

Tabel 5. Perbandingan nilai NLR pascabedah pada 6 jam dan 24 jam antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Pada praoperasi, median NLR total adalah 2,42 (IQR 2,05–3,55). Median NLR praoperasi pada kelompok ACB adalah 2,66 (IQR 2,15–7,59), sedangkan pada kelompok ACB+IPACK adalah 2,31 (IQR 1,96–2,73), dan tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p=0,427$; uji Mann–Whitney U). Temuan ini menunjukkan bahwa kondisi inflamasi dasar kedua kelompok relatif sebanding sebelum intervensi.



Gambar. 13 Tren NLR pre, 6, dan 12 jam pascaoperasi antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Pada 6 jam pascaoperasi, median NLR pada kelompok ACB adalah 6,25 (IQR 5,84–6,95), sedangkan kelompok ACB+IPACK adalah 4,85 (IQR 4,35–6,68), dengan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ($p=0,089$). Pada 24 jam pascaoperasi, median NLR pada kelompok ACB adalah 3,92 (IQR 3,59–5,48) dan pada kelompok ACB+IPACK 2,54 (IQR 2,07–3,71), dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,019$). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa perbedaan NLR antar kelompok mulai tampak lebih jelas pada 24 jam pascaoperasi, dengan nilai NLR yang lebih rendah pada kelompok ACB+IPACK.

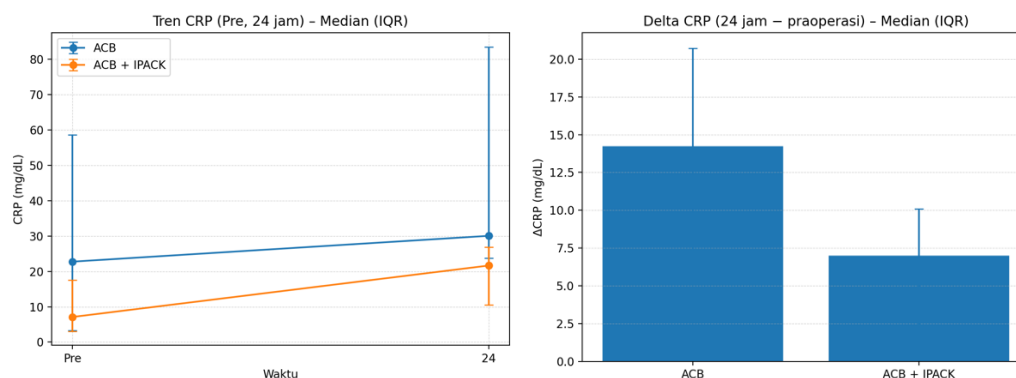
5.4.2 C-Reactive Protein (CRP)

Kadar CRP dianalisis sebagai indikator respons inflamasi fase akut. Pengukuran dilakukan pada praoperasi sebagai nilai dasar, kemudian diulang pada 24 jam pascaoperasi. Ringkasan perbandingan CRP antar kelompok disajikan pada Tabel 6.

Waktu	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p-value	Uji
CRP praoperasi (mg/dL), median (IQR)	22,75 (3,25–58,55)	7,10 (3,10–17,55)	0,450	Mann–Whitney U
CRP 24 jam (mg/dL), median (IQR)	30,05 (25,15–78,80)	21,65 (12,15–26,60)	0,064	Mann–Whitney U

Tabel.6 Perbandingan kadar CRP praoperasi dan 24 jam pascabedah antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Pada praoperasi, median CRP total adalah 12,65 mg/dL (IQR 2,90–26,60). Median CRP praoperasi pada kelompok ACB adalah 22,75 mg/dL (IQR 3,25–58,55), sedangkan pada kelompok ACB+IPACK adalah 7,10 mg/dL (IQR 3,10–17,55). Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada kadar CRP praoperasi ($p=0,450$; uji Mann–Whitney U), yang menunjukkan bahwa status inflamasi dasar kedua kelompok relatif sebanding sebelum intervensi.



Gambar 14. Tren kadar CRP dan delta CRP, praoperasi dan 24 jam pascabedah antara kelompok ACB dan ACB+IPACK.

Pada 24 jam pascaoperasi, kadar CRP pada kelompok ACB memiliki median 30,05 mg/dL (IQR 25,15–78,80), sedangkan kelompok ACB+IPACK 21,65 mg/dL (IQR 12,15–26,60). Perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik pada ambang 0,05 ($p=0,064$), namun menunjukkan kecenderungan nilai CRP yang lebih rendah pada kelompok ACB+IPACK.

Selain itu, perubahan CRP dari praoperasi ke 24 jam (delta CRP) juga dihitung sebagai CRP 24 jam dikurangi CRP praoperasi. Delta CRP pada kelompok ACB memiliki median 14,25 mg/dL (IQR 7,50–20,55), sedangkan pada kelompok ACB+IPACK 7,00 mg/dL (IQR 3,35–9,40). Perbedaan delta CRP antar kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,173$), meskipun menunjukkan kecenderungan peningkatan CRP yang lebih kecil pada kelompok ACB+IPACK. sar antara kedua kelompok disajikan pada Tabel 7.

Variabel	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p- value	Uji
Delta CRP (mg/dL), median (IQR)	14,25 (7,50– 20,55)	7,00 (3,35– 9,40)	0,173	Mann– Whitney U

Tabel 7. Perbandingan delta CRP (CRP 24 jam – CRP praoperasi) antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

5.5 Luaran Klinis: Mobilisasi dan Lama Rawat Inap

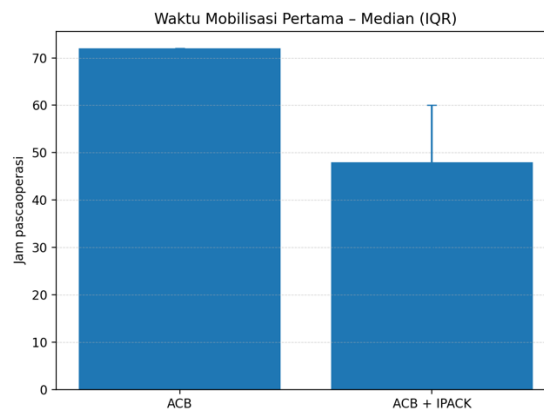
5.5.1 Waktu Mobilisasi Pertama

Waktu mobilisasi pertama dicatat dalam satuan jam pascaoperasi. Hasil perbandingan antar kelompok disajikan pada Tabel 8.

Variabel	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p- value	Uji
Waktu mobilisasi pertama (jam), median (IQR)	72,00 (63,00– 72,00)	48,00 (27,00– 60,00)	0,002	Mann– Whitney U

Tabel 8. Perbandingan waktu mobilisasi pertama (jam) antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Kelompok ACB memiliki median waktu mobilisasi 72,00 jam (IQR 63,00–72,00), sedangkan kelompok ACB+IPACK memiliki median 48,00 jam (IQR 27,00–60,00). Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p=0,002$), yang menunjukkan bahwa kelompok ACB+IPACK mengalami mobilisasi lebih dini dibandingkan kelompok ACB.



Gambar 15. Grafik waktu mobilisasi pertama (jam) antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

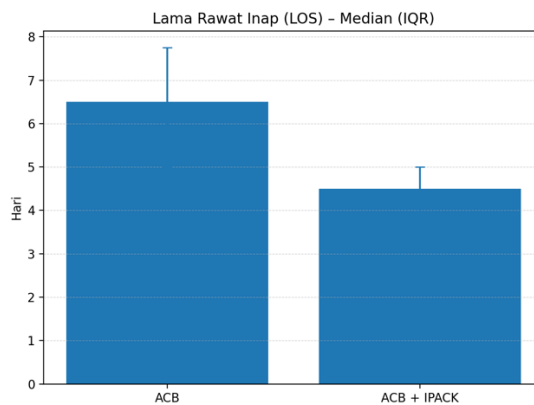
5.5.2 Lama Rawat Inap (Length of Stay, LOS)

Lama rawat inap dihitung dalam satuan hari. Hasil perbandingan LOS antar kelompok disajikan pada Tabel 9.

Variabel	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p-value	Uji
LOS (hari), median (IQR)	6,50 (5,00–7,50)	4,50 (3,50–5,00)	0,008	Mann–Whitney U

Tabel 9. Perbandingan lama rawat inap (*los*) antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

Kelompok ACB memiliki median LOS 6,50 hari (IQR 5,00–7,50), sedangkan kelompok ACB+IPACK memiliki median LOS 4,50 hari (IQR 3,50–5,00). Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p=0,008$), menunjukkan bahwa LOS pada kelompok ACB+IPACK lebih singkat.



Gambar 16. Grafik Perbandingan lama rawat inap (*LOS*) antara kelompok ACB dan ACB+IPACK

5.5.3 Rescue Analgesia dan Kejadian Tidak Diinginkan

Selama periode observasi, tidak ada subjek pada kedua kelompok yang memerlukan rescue analgesia. Oleh karena itu, variabel kebutuhan rescue analgesia tidak dianalisis secara komparatif karena tidak terdapat variasi kejadian antar subjek maupun antar kelompok (Tabel 10).

Variabel	ACB (n=10)	ACB + IPACK (n=10)	p-value	Uji
Rescue analgesia diberikan, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA

Tabel 10. Kebutuhan rescue analgesia pada kelompok ACB dan ACB+IPACK

BAB VI

PEMBAHASAN HASIL

6.1 Ringkasan temuan utama

Penelitian ini membandingkan ACB saja versus kombinasi ACB + IPACK pada pasien TKA, dengan luaran nyeri (NRS) serial, biomarker inflamasi (NLR dan CRP), serta luaran pemulihan klinis (mobilisasi dan LOS). Temuan utama menunjukkan bahwa penambahan IPACK cenderung memberi keuntungan klinis pada nyeri saat bergerak, mobilisasi lebih dini, dan LOS lebih singkat, sedangkan biomarker inflamasi menunjukkan arah penurunan (terutama NLR 24 jam) namun tidak seluruhnya konsisten signifikan pada semua parameter (misalnya CRP 24 jam dan delta CRP). Pola ini sejalan dengan literatur yang menempatkan IPACK sebagai blok motor-sparing untuk nyeri posterior lutut dan lebih relevan pada nyeri dinamis serta rehabilitasi dini dibanding nyeri istirahat semata.⁷³⁻⁷⁶

6.2 Karakteristik dasar dan implikasi interpretasi

Pada studi intervensi analgesia regional, kesetaraan karakteristik dasar penting karena variabel seperti usia, IMT, dan status ASA dapat memengaruhi persepsi nyeri, toleransi latihan, serta respons inflamasi pascaoperasi. Selain itu, NLR dan CRP praoperasi yang heterogen serta adanya nilai ekstrem yang menyimpang jauh dapat menurunkan kekuatan statistik pada sampel kecil dan membuat luaran biomarker lebih sensitif terhadap variasi individual daripada efek intervensi. Oleh sebab itu, pemilihan statistik non-parametrik (median dan IQR, uji Mann–Whitney) untuk NLR/CRP selaras dengan praktik analisis pada data inflamasi yang sering tidak normal dan dipengaruhi nilai ekstrem yang menyimpang jauh.⁷⁷⁻⁷⁹

6.3 Pembahasan nyeri pascaoperasi (NRS)

6.3.1 NRS saat istirahat

Pada penelitian ini, NRS saat istirahat relatif rendah dan tidak berbeda bermakna pada seluruh titik waktu (6–24 jam). Secara fisiologis, hal ini konsisten dengan peran ACB sebagai blok yang efektif untuk analgesia anteromedial lutut dengan relatif mempertahankan fungsi motorik, sehingga nyeri saat istirahat sering kali sudah terkontrol baik dalam kerangka analgesia multimodal.⁸⁰

Selain itu, data NRS istirahat yang terkumpul pada skor 2–3 menunjukkan kemungkinan efek lantai (*floor effect*), sehingga ruang perbedaan antar kelompok menjadi sempit meskipun secara klinis terdapat perbedaan kecil. Sejumlah RCT dan sintesis bukti juga menggambarkan bahwa dampak IPACK cenderung lebih nyata pada nyeri posterior saat aktivitas (misalnya fleksi maksimal/rehabilitasi) dibanding nyeri saat diam.^{75,81}

6.3.2 NRS saat bergerak

Temuan penelitian ini memperlihatkan skor NRS saat bergerak lebih rendah pada kelompok ACB+IPACK pada 6, 12, dan 24 jam. Secara mekanistik, IPACK menargetkan ruang antara arteri poplitea dan kapsul posterior lutut untuk mengurangi nyeri posterior dengan prinsip motor-sparing, sehingga pasien lebih toleran terhadap fleksi lutut, latihan ROM, dan ambulasi dini.^{73,74}

Bukti RCT dan meta-analisis mendukung bahwa penambahan IPACK ke ACB dapat memperbaiki kontrol nyeri pada fase awal pascaoperasi (khususnya nyeri dinamis) dan/atau menurunkan kebutuhan analgesik pada sebagian konteks protokol multimodal.^{75,81}

Namun, literatur juga menunjukkan heterogenitas: beberapa penelitian tidak selalu menemukan keunggulan besar IPACK bila pasien sudah mendapat strategi analgesia lain yang kuat (misalnya infiltrasi periartikular atau variasi teknik/volume IPACK), sehingga besarnya efek dapat berbeda antar pusat dan protokol.^{76,82}

6.4 Respons inflamasi (NLR dan CRP)

6.4.1 *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR)

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio mencerminkan respons stres bedah (neutrofilia relatif dan limfopenia relatif) yang berubah cepat pada fase awal pascaoperasi, sehingga interpretasi ideal menggunakan tren serial. Pada penelitian ini, NLR praoperasi setara antar kelompok, NLR 6 jam belum berbeda bermakna, tetapi pada 24 jam kelompok ACB+IPACK lebih rendah. Secara biologis, pengurangan input nosiseptif melalui blok regional dapat menurunkan respons stres neuroendokrin dan inflamasi sistemik, meskipun besarnya efek dipengaruhi banyak faktor perioperatif.⁸⁶

Dapat ditekan juga bahwa adanya nilai berbeda jauh pada NLR (misalnya nilai sangat tinggi) dapat menurunkan sensitivitas uji statistik pada ukuran sampel kecil, oleh karena itu pelaporan median (IQR) dan fokus pada tren digunakan.^{78,79}

6.4.2 *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein adalah protein fase akut dengan kinetika khas pascaoperasi. Umumnya meningkat tajam dan sering mencapai puncak sekitar hari ke-2 sampai ke-3 (48–72 jam), kemudian menurun bertahap pada kasus tanpa komplikasi.⁷⁷⁻⁷⁹

Dalam konteks ini, pengukuran CRP pada 24 jam merekam fase awal kenaikan. Penambahan analisis delta CRP (CRP₂₄ – CRP_{pre}) merupakan langkah metodologis yang baik untuk mengontrol variasi baseline, tetapi tetap memiliki keterbatasan karena dinamika CRP yang bergantung waktu dan rentan memiliki nilai yang ekstrem. Dengan demikian, tidak signifikannya CRP 24 jam maupun delta CRP pada studi ini dapat dibahas sebagai konsekuensi rasional dari heterogenitas inflamasi individual, bukan semata berarti tidak memiliki efek.⁷⁷⁻⁷⁹

6.5 Tidak adanya rescue analgesia

Pada penelitian ini, tidak ada pasien yang memerlukan rescue analgesia. Kondisi *zero events* ini dapat dibahas sebagai indikasi bahwa analgesia dasar (multimodal + blok regional) pada kedua kelompok sudah cukup memadai untuk nyeri istirahat, sehingga variabel pembeda antar kelompok lebih tepat dilihat pada

nyeri dinamis, mobilisasi, dan outcome pemulihan. Fenomena seperti ini juga dilaporkan pada studi-studi analgesia modern saat baseline analgesia sudah optimal.⁸¹

6.6 Mobilisasi awal dan lama rawat inap

6.6.1 Waktu mobilisasi pertama

Kelompok ACB+IPACK pada penelitian ini mengalami mobilisasi lebih dini. Secara klinis, temuan ini konsisten dengan konsep ERAS pada TKA, di mana kontrol nyeri dinamis yang lebih baik mempermudah keterlibatan pasien dalam fisioterapi awal dan ambulasi. Sejumlah studi komparatif/RCT melaporkan bahwa kombinasi ACB+IPACK dapat berkaitan dengan *ambulation/functional recovery* yang lebih baik dibanding strategi yang tidak menarget nyeri posterior secara memadai.⁸³⁻⁸⁵

6.6.2 *length of stay* (LOS)

Waktu rawat yang lebih pendek pada kelompok ACB+IPACK dapat dibahas sebagai hasil akhir dari nyeri bergerak yang lebih rendah dan mobilisasi yang lebih cepat. Secara konseptual, jalur kausal yang wajar adalah, analgesia posterior yang lebih baik menyebabkan toleransi latihan meningkat dan mobilisasi dini tercapai sehingga pemenuhan kriteria pulang lebih cepat. Meski demikian, LOS juga dipengaruhi faktor sistemik seperti kebijakan rumah sakit, intensitas fisioterapi, dan kesiapan sosial, sehingga bisa ditekankan bahwa hasil LOS mendukung koherensi pola pemulihan.⁸³⁻⁸⁴

6.7 Implikasi klinis

Secara keseluruhan, kombinasi ACB+IPACK dapat diposisikan sebagai strategi analgesia regional yang lebih komprehensif pada TKA karena menutup komponen nyeri posterior tanpa menambah kelemahan motorik yang bermakna. Bukti literatur mendukung arah manfaat terutama pada nyeri dinamis/rehabilitasi awal, yang sejalan dengan temuan pada NRS bergerak, mobilisasi, dan LOS.

6.8 Keterbatasan penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil. Pertama, terdapat variabilitas baseline inflamasi yang cukup besar antar subjek (misalnya pada NLR dan CRP praoperasi), sehingga berpotensi menimbulkan heterogenitas yang dapat memengaruhi sensitivitas analisis dalam mendeteksi perbedaan antar kelompok. Kedua, karakteristik usia subjek yang relatif lanjut dapat meningkatkan variasi respons fisiologis pascaoperasi dan menimbulkan potensi bias terkait komorbiditas maupun kapasitas pemulihan fungsional. Ketiga, waktu pengambilan sampel darah pascaoperasi terbatas karena pertimbangan kenyamanan pasien dan keterbatasan toleransi pengambilan darah berulang, sehingga dinamika biomarker inflamasi mungkin belum tergambarkan secara utuh pada fase puncak. Keempat, luaran klinis seperti waktu mobilisasi awal dan lama rawat inap dapat dipengaruhi oleh kebijakan dan keputusan klinis dari tim bedah ortopedi, termasuk protokol mobilisasi, kesiapan fisioterapi, serta pertimbangan klinis dalam keputusan pulang pasien yang pada praktiknya belum sepenuhnya terstandarisasi, sehingga berpotensi menjadi faktor perancu pada interpretasi hasil penelitian.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pada pasien Total Knee Arthroplasty, kombinasi ACB+IPACK memberikan kontrol nyeri yang lebih baik terutama pada kondisi bergerak dibandingkan ACB saja pada 6 jam, 12 jam, dan 24 jam pascaoperasi. Pada kondisi istirahat, skor nyeri relatif rendah dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada seluruh waktu pengamatan. Respons inflamasi menunjukkan bahwa NLR pada 24 jam pascaoperasi lebih rendah pada kelompok ACB+IPACK dibanding kelompok ACB, sedangkan kadar CRP 24 jam serta delta CRP menunjukkan kecenderungan lebih rendah pada kelompok ACB+IPACK namun tidak mencapai signifikansi statistik namun memberikan tren penurunan pascaoperasi. Secara klinis, kelompok ACB+IPACK mencapai mobilisasi lebih dini dan memiliki lama rawat inap yang lebih singkat dibanding kelompok ACB. Selama periode observasi, tidak terdapat subjek yang memerlukan rescue analgesia pada kedua kelompok.

7.2 Saran

Berdasarkan temuan penelitian ini, kombinasi ACB+IPACK dapat dipertimbangkan sebagai salah satu strategi analgesia regional pada pasien TKA, terutama untuk meningkatkan kontrol nyeri saat bergerak dan mendukung mobilisasi dini yang berpotensi memperpendek lama rawat inap. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan dilakukan peningkatan ukuran sampel serta standarisasi protokol perioperatif yang lebih ketat, khususnya terkait kebijakan mobilisasi awal dan kriteria pulang, agar pengaruh intervensi dapat dinilai lebih spesifik. Pengukuran biomarker inflamasi juga disarankan dilakukan pada lebih banyak titik waktu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Qiuru Wang, Jian Hu, Ting Ma. Comparison of Different Concentrations of Ropivacaine Used for Ultrasound-Guided *Adductor Canal Block* þ *IPACK Block* in *Total knee arthroplasty*, Thieme Medical Publishers 2022.
2. Wylde V, Rooker J, Halliday L, Blom A. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: severity, sensory qualities and impact on sleep. *Orthop Traumatol Surg Res* 2011; 97 (02) 139-144.
3. Grosu I, Lavand'homme P, Thienpont E. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22 (08) 1744-1758.
4. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after *Total knee arthroplasty*: a systematic review. *J Pain Res* 2015; 8: 21-32.
5. Lovald ST, Ong KL, Lau EC, Joshi GP, Kurtz SM, Malkani AL. Readmission and complications for catheter and injection femoral nerve block administration after *Total knee arthroplasty* in the medicare population. *J Arthroplasty* 2015; 30 (12) 2076-2081.
6. Di Francesco A, Flamini S, Pizzoferrato R, Fusco P, Paglia A. Continuous intraarticular and periarticular levobupivacaine for management of pain relief after *Total knee arthroplasty*: a prospective randomized, double-blind pilot study. *J Orthop* 2016; 13 (03) 119-122.
7. Stowers MD, Manuopangai L, Hill AG, Gray JR, Coleman B, Munro JT. Enhanced recovery after surgery in elective hip and knee arthroplasty reduces length of hospital stay. *ANZ J Surg* 2016; 86 (06) 475-479.
8. Domagalska, M.; Reysner, T.; Kowalski, G.; Daroszewski, P.; Mularski, A.; Wiczorowska-Tobis, K. Pain Management, Functional Recovery, and Stress Response Expressed by NLR and PLR after the *IPACK Block* Combined with *Adductor Canal Block* for *Total knee arthroplasty*—A Prospective, Randomised, Double-Blinded Clinical Trial. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7088.
9. Wang, A.C.; Than, K.D.; Etame, A.B.; La Marca, F.; Park, P. Impact of Anesthesia on Transcranial Electric Motor Evoked Potential Monitoring during Spine Surgery: A Review of the Literature. *Neurosurg. Focus* 2009, 2.
10. Zhang, Z.; Wang, Y.; Liu, Y. Effectiveness of Continuous *Adductor Canal Block* versus Continuous Femoral Nerve Block in Patients with *Total knee arthroplasty*: A PRISMA Guided Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2019.
11. Huber, J.; Lisi ński, P.; Kłoskowska, P.; Gronek, A.; Lisiewicz, E.; Trzeciak, T. Meniscus Suture Provides Better Clinical and Biomechanical Results at 1-Year Follow-up than Meniscectomy. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2013.

12. Domagalska, M.; Reysner, T. Pain Management in *Total knee arthroplasty*. A Comprehensive Review. *Chir. Narz , adów Ruchu I Ortop. Pol.* 2022, 87, 173–180.
13. Frédéric Martin, Valéria Martinez, Jean Xavier Mazoit, Didier Bouhassira, Kamel Cherif, Marc Edouard Gentili, Philippe Piriou, Marcel Chauvin, Dominique Fletcher; Antiinflammatory Effect of Peripheral Nerve Blocks after Knee Surgery: Clinical and Biologic Evaluation. *Anesthesiology* 2008; 109:484–490 .
14. Bartfai T: Immunology: Telling the brain about pain. *Nature* 2001; 410:425, 427.
15. Ek M, Engblom D, Saha S, Blomqvist A, Jakobsson PJ, Ericsson-Dahlstrand A: Inflammatory response: Pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001; 410:430–1.
16. Gentili ME, Mazoit JX, Samii KK, Fletcher D: The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats. *Anesth Analg* 1999; 89:979–84.
17. Bagry H, de la Cuadra Fontaine JC, Asenjo JF, Bracco D, Carli F: Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33:17–23.
18. Bain, C.R., Myles, P.S., Corcoran, T. and Dieleman, J.M. (2023), Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia*, 78: 356-370.
19. Döcke W-D, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment. *Nature Medicine* 1997; 3: 678–81.
20. Williams LM, Ricchetti G, Sarma U, Smallie T, Foxwell BMJ. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation—a continuing puzzle. *Immunology* 2004; 113: 281–92.
21. Lund J, Jenstrup MT, Jaeger P, Sørensen AM, Dahl JB. Continuous adductor-canal-blockade for adjuvant post-operative analgesia after major knee surgery: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55 (01) 14-19.
22. Grevstad U, Mathiesen O, Valentiner LS, Jaeger P, Hilsted KL, Dahl JB. Effect of *Adductor Canal Block* versus femoral nerve block on quadriceps strength, mobilization, and pain after *Total knee arthroplasty*: a randomized, blinded study. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40 (01) 3-10.
23. Li D, Alqwbani M, Wang Q, Liao R, Yang J, Kang P. Efficacy of *Adductor Canal Block* combined with additional analgesic methods for postoperative analgesia in *Total knee arthroplasty*: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *J Arthroplasty* 2020; 35 (12) 3554-3562.
24. Ilfeld BM, McCartney CJL. Searching for the optimal pain management technique after knee arthroplasty: analgesia is just the tip of the iceberg.

Anesthesiology 2017; 126 (05) 768-770.

25. Kampitak W, Tanavalee A, Ngarmukos S, Amarase C. Opioid-sparing analgesia and enhanced recovery after *Total knee arthroplasty* using combined triple nerve blocks with local infiltration analgesia. *J Arthroplasty* 2019; 34 (02) 295-302.
26. Elliott CEMT, Soberon JR. The *Adductor Canal Block* combined with *IPACK* improves physical therapy performance and reduces hospital length of stay. Paper presented at: 40th Annual Regional Anesthesiology and Acute Pain Medicine Meeting (ASRA); Las Vegas, NV, 2015.
27. Wang Q, Hu J, Zeng Y, Li D, Yang J, Kang P. Efficacy of two unique combinations of nerve blocks on postoperative pain and functional outcome after *Total knee arthroplasty*: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *J Arthroplasty* 2021; 36 (10) 3421-3431.
28. Sankineani SR, Reddy ARC, Eachempati KK, Jangale A, Gurava Reddy AV. Comparison of *Adductor Canal Block* and *IPACK* block (interspace between the popliteal artery and the capsule of the posterior knee) with *Adductor Canal Block* alone after *Total knee arthroplasty*: a prospective control trial on pain and knee function in immediate postoperative period. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018; 28 (07) 1391-1395.
29. Ochroch J, Qi V, Badiola I. et al. Analgesic efficacy of adding the *IPACK* block to a multimodal analgesia protocol for primary *Total knee arthroplasty*. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45 (10) 799-804.
30. Li, J.; Ma, Y.; Xiao, L. Postoperative Pain Management in *Total knee arthroplasty*. *Orthop. Surg.* 2019, 11, 755–761.
31. Gao, J., Xing, D., Dong, S. et al. The primary *Total knee arthroplasty*: a global analysis. *J Orthop Surg Res* 15, 190 (2020).
32. Ghosh A, Chatterji U. An evidence-based review of enhanced recovery after surgery in total knee replacement surgery. *J Perioper Pract.* 2019;29(9):281–90.
33. Guo EW, Sayeed Z, Padela MT, Qazi M, Zekaj M, Schaefer P, Darwiche HF. Improving total joint replacement with continuous quality improvement methods and tools. *Orthop Clin North Am.* 2018.
34. Hsu H, Siwiec RM. Knee Arthroplasty. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29939691.
35. Davies PS, Graham SM, Maqungo S, Harrison WJ. Total joint replacement in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Trop Doct.* 2019 Apr;49(2):120-128.
36. Adie S, Harris I, Chuan A, Lewis P, Naylor JM. Selecting and optimising patients for *Total knee arthroplasty*. *Med J Aust.* 2019 Feb;210(3):135-141.
37. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain:

concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;1:161(9):1976-82.

38. European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy. Postoperative pain management good clinical practice.pdf [Internet]. Tersedia dari: <https://www.fpmx.com.au/resources/clinicians/postoperative-pain-management-good-clinical-practice.pdf>.
39. Corke P. Postoperative pain management. Tersedia dari: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/postoperative-pain-management-1>.
40. Rao M. Acute Post Operative Pain. *Indian J Anaesth*. 2006;50(5):340.
41. Council (U.S.) NP, Organizations JC on A of H. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. National Pharmaceutical Council, Incorporated; 2001.
42. Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res*. 2017;10:709-36.
43. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2013;Spec no. 1:2-7.
44. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
45. Ong KS, Seymour RA. Pain measurement in humans. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2004;2(1):15-27.
46. Chan, E.; Howle, R.; Onwochei, D.; Desai, N. Infiltration between the Popliteal Artery and the Capsule of the Knee (*IPACK*) Block in Knee Surgery: A Narrative Review. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2021, 46, 784–805.
47. Grosso, M.J.; Murtaugh, T.; Lakra, A.; Brown, A.R.; Maniker, R.B.; Cooper, H.J.; Macaulay, W.; Shah, R.P.; Geller, J.A. *Adductor Canal Block Compared with Periarticular Bupivacaine Injection for Total knee arthroplasty: A Prospective Randomized Trial*. *JBJS* 2018, 100, 1141–1146.
48. Chan, E.; Howle, R.; Onwochei, D.; Desai, N. Infiltration between the Popliteal Artery and the Capsule of the Knee (*IPACK*) Block in Knee Surgery: A Narrative Review. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2021, 46, 784–805.
49. Hussain, N.; Brull, R.; Vannabouathong, C.; Robinson, C.; Zhou, S.; D'Souza, R.; Sawyer, T.; Terkawi, A.S.; Abdallah, F.W. The Analgesic Effectiveness of Motor-Sparing Nerve Blocks for *Total knee arthroplasty: A Network Meta-Analysis*. *Anesthesiology* 2023, 139, 444–461.
50. Albrecht, E.; Wegrzyn, J.; Dabetic, A.; El-Boghdadly, K. The Analgesic Efficacy of *IPACK* after Knee Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J. Clin. Anesth*. 2021, 72, 110305.
51. Et T, Korkusuz M, Basaran B, Yarımoğlu R, Toprak H, Bilge A, Kumru N,

- Dedeli İ. Comparison of *IPACK* and periarticular block with adductor block alone after *Total knee arthroplasty*: a randomized clinical trial. *J Anesth*. 2022 Apr;36(2):276-286. doi: 10.1007/s00540-022-03047-6. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35157136; PMCID: PMC8853355.
52. Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Stearns KL, Roche M, Kelly MA, Harwin SF, Mont MA. Pain control in *Total knee arthroplasty*. *J Knee Surg*. 2018;31:504–513.
 53. Kuang MJ, Ma JX, Fu L, He WW, Zhao J, Ma XL. Is *Adductor Canal Block* better than femoral nerve block in primary *Total knee arthroplasty*? A GRADE analysis of the evidence through a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32:3238–3248.
 54. Wang Q, Hu J, Ma T, Zhao D, Yang J, Kang P. Comparison of Different Concentrations of Ropivacaine Used for Ultrasound-Guided Adductor Canal Block + *IPACK* Block in *Total knee arthroplasty*. *J Knee Surg*. 2023 Oct;36(12):1273-1282.
 55. McMahon SE, Doran E, O'Brien S, Cassidy RS, Boldt JG, Beverland DE. Seventeen to Twenty Years of Follow-Up of the Low Contact Stress Rotating-Platform *Total knee arthroplasty* With a Cementless Tibia in All Cases. *J Arthroplasty*. 2019.
 56. George AM, Liu M. Ropivacaine. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 57. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1972;31(4):273-86.
 58. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*. 2002.
 59. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Annals of Surgery* 2016; 264: 73–80.
 60. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805–20.
 61. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HDT. The perioperative immune response. *Current Opinion in Critical Care* 2015; 21: 342–2.
 62. Konishi I. Basic Principle and Step-by-Step Procedure of Abdominal Hysterectomy: Part 2. *Surg J (N Y)*. 2018 Dec 26;5(Suppl 1):S11-S21.
 63. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer Res* 2017.
 64. Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H, Guo DX, Wang L, Wang YY. General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of

inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019.

65. Abrar Mohammad. Cardiovascular response during induction, laryngoscopy, intubation and surgery in normotensive and controlled hypertensive patients undergoing abdominal surgeries under general anaesthesia. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2019.
66. Chen WK, Miao CH. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One* 2013.
67. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7).
68. He YM, Liu X, Zhong SY, Fu QH. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to trauma severity as prognosis factors in patients with multiple injuries complicated by multiple organ dysfunction syndrome: A retrospective analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023.
69. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care*. 2012.
70. Zou P, Yang E, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for survival outcomes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020.
71. Cristian Bartoc; Robert J. Frumento; Maya Jalbout; Elliott Bennett-Guerrero; Evelyn Du; Ervant Nishanian (2006). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Anti-inflammatory Effects of Ketamine in Cardiac Surgical Patients. , 20(2), 0–222. doi:10.1053/j.jvca.2005.12.005.
72. Cleland, J., Koppenhaver, S., Su, J., & Netter, F. H. (2013). *Netter's orthopaedic clinical examination: an evidence-based approach* (Second edition). Elsevier.
73. Kandarian B, Indelli PF, Sinha S, Hunter OO, Wang RR, Kim TE, et al. Implementation of the IPACK (Infiltration between the Popliteal Artery and Capsule of the Knee) block into a multimodal analgesic pathway for total knee replacement. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(3):238-244.
74. NYSORA. iPACK block: infiltration between the popliteal artery and capsule of the knee (tips/technique). NYSORA [Internet]. [cited 2026 Feb 4].
75. Mou P, Wang X, Zhang X, Zhang Y, Li J, Zhang J. Adductor Canal Block Combined With IPACK Block for Postoperative Analgesia and Function Recovery Following Total Knee Arthroplasty: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Study. *J Arthroplasty*. 2022;37
76. Kertkiatkachorn W, Kampitak W, Tanavalee A, Ngarmukos S, Kerr SJ, et al.

- Adductor Canal Block Combined With iPACK (Interspace between the Popliteal Artery and Posterior Capsule of the Knee) Block vs periarticular injection (noninferiority) in total knee arthroplasty. (*Acta Orthop/Anesth-related RCT*). 2021.
77. Kruidenier J, Dingemans SA, Van Dieren S, De Jong VM, Goslings JC, Schepers T. C-reactive protein kinetics and its predictive value in orthopedic (trauma) surgery: a systematic review. *Acta Orthop Belg*. 2018:397-406.
 78. Huang ZY, et al. Normal trajectory of interleukin-6 and C-reactive protein in the immediate hours and days after primary total knee arthroplasty under an ERAS protocol. 2020.
 79. Schmidt F, Ward M, Repanos C. Postoperative serum C-reactive protein dynamics after pharyngolaryngectomy with jejunal free-flap reconstruction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2023.
 80. Agarwal N, Kay R, Duckworth AD, Clement ND, Griffith DM. Adductor canal block in total knee arthroplasty: a scoping review of the literature. *BJA Open*. 2025;14:100381.
 81. Albrecht E, Wegrzyn J, Dabetic A, El-Boghdadly K. The analgesic efficacy of iPACK after knee surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2021;72:110305.
 82. Tang X, Lai Y, Wang S, et al. Analgesic efficacy of adding the IPACK block to multimodal analgesia programs for total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2022;17.
 83. Zheng FY, Chen XY, et al. The impact of IPACK combined with adductor canal block under ultrasound guidance on early motor function after total knee arthroplasty. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(1):110-114.
 84. Sung CH, et al. Comparative analysis of adductor canal block combined with iPACK (functional recovery/motor recovery). 2025.
 85. Pryambodho P, et al. Comparison of proximal adductor canal block plus iPACK (total knee arthroplasty). *J Anesth Pain Intensive Care*. 2024;28(1):1-8.
 86. Reysner T, et al. iPACK block with adductor canal block vs lumbar erector spinae plane block in pain management following total knee arthroplasty. (Randomized trial). 2025.