

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Histerektomi merupakan salah satu prosedur bedah mayor yang paling umum dilakukan pada wanita. Histerektomi merupakan teknik pengangkatan uterus dan serviks tanpa mengangkat adneksa. Ada beberapa rekomendasi ginekologi untuk histerektomi, termasuk kondisi ganas dan jinak. Indikasi histerektomi yang paling sering adalah leiomioma, perdarahan abnormal, prolaps dasar panggul dan kanker. Pendekatan bedah untuk histerektomi bergantung pada indikasi klinis dan kondisi pasien, keterampilan teknis dokter bedah, dan preferensi pasien. Pemilihan teknik anestesi disesuaikan dengan individual pasien dan pertimbangan lain.^{1,2,3,4}

Ada berbagai faktor risiko yang dapat dikaitkan dengan nyeri pascaoperasi kronis termasuk latar belakang pasien, pembedahan, dan pertimbangan pra, intra, dan pascaoperasi. Sebelum operasi, usia, jenis kelamin perempuan, bencana, riwayat nyeri kronis, riwayat penggunaan obat nyeri kronis telah dikaitkan dengan peningkatan insidensi nyeri pasca operasi.⁵

Salah satu cara terpenting untuk mencegahnya adalah pengobatan agresif nyeri perioperatif dan intraoperatif akut. Oleh karena itu, sangat penting untuk memiliki manajemen nyeri perioperatif multimoda yang tepat untuk meringankan nyeri akut dan mengurangi kejadian nyeri pasca operasi. Analgesik yang paling sering diresepkan untuk meredakan nyeri pascaoperasi adalah opioid. Namun, sejak tahun 2000 tingkat penggunaan opioid telah meningkat secara dramatis, yang mengakibatkan peningkatan empat kali lipat dalam overdosis terkait opioid. Yang memprihatinkan adalah angka kematian akibat epidemi opioid terus meningkat dengan jumlah kematian pada tahun 2016 menjadi lima kali lebih besar dibandingkan tahun 1999, dan persebaran opioid meningkat empat kali lipat dalam jangka waktu yang sama. Infus lidokain intraoperatif mengurangi nyeri pascaoperasi dan jumlah analgesia yang dibutuhkan di unit perawatan anestesi pascaoperasi pada pasien yang menjalani operasi ginekologi.^{5,6,7}

Trauma bedah mengaktifkan perubahan adaptif dalam sistem neurohormonal dan respons peradangan. Mekanisme utama yang bertanggung jawab atas hipersekresi kortisol sebagai respons terhadap stres dijalankan oleh sinyal saraf aferen yang berasal dari lokasi bedah, yang kemudian merangsang hipotalamus untuk melepaskan hormon pelepas kortikotropin dan vasopresin arginin.⁸

Lidokain dan ketamin sistemik keduanya merupakan obat analgesik, namun mekanismenya berbeda. Efek analgesik dari lidokain intravena masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan berhubungan dengan efek anti-inflamasi dan mungkin

menumpulkan respon eksitasi saraf. Ketamin adalah antagonis NMDA, yang terlibat dalam nosisepsi dan perkembangan nyeri kronis. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa infus intravena perioperatif lidokain atau ketamin selama 24 jam yang dikaitkan dengan *patient-controlled analgesia* (PCA), meningkatkan analgesia pascaoperasi, dan mengurangi total konsumsi morfin kumulatif selama periode 24 jam pada pasien yang menjalani laparatomi. Selain itu, total kebutuhan morfin PCA menurun sekitar 33% dan 42% pada ketamin dan lidokain.^{7,9}

Efek infus lidokain terhadap respon neuroendokrin terhadap trauma bedah adalah dengan menghambat aktivasi simpatis dan menekan pelepasan kortisol. Belum banyak penelitian mengenai efek ketamin pada kadar kortisol pasca operasi, terutama histerektomi.¹⁰

Gilbert dkk. pertama kali menyajikan serangkaian kasus pada tahun 1951 yang menunjukkan bahwa infus lidokain intravena secara nyata mengurangi nyeri dalam spektrum luas termasuk nyeri kanker, nyeri pasca operasi, dan nyeri persalinan. Setelah itu, Ito dan Ichiyanagi pada tahun 1974 menunjukkan bahwa infus ketamin dosis subanestesi juga menurunkan nyeri pasca operasi setelah operasi perut bagian atas. Banyak penelitian selanjutnya mengevaluasi infus perioperatif dari kedua agen; namun, dosis dan waktu yang digunakan pada berbagai jenis operasi tidak konsisten, sehingga hasilnya pun bervariasi. Sebaliknya, ketamin terbukti mengurangi kebutuhan analgesik pasca operasi serta skor nyeri bila digunakan sebagai tambahan lidokain untuk anestesi regional intravena.⁷

Dari uraian latar belakang dan beberapa penelitian diatas, belum ada penelitian mengenai perbandingan intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pasien pasca operasi histerektomi yang diberi lidokain dan ketamin postoperatif. Penelitian ini akan membandingkan efek lidokain atau ketamin postoperatif terhadap intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana Efek Lidokain atau Ketamin Perioperatif Terhadap Intensitas Nyeri, Kebutuhan *Rescue Opioid* dan Kadar Kortisol Pasca Operasi Laparotomi Histerektomi Dengan Anestesi Spinal?

1.3. Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis antara lain:

1. Pemberian ketamin atau lidokain perioperatif menurunkan intensitas nyeri dibandingkan kelompok plasebo (kontrol) pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal
2. Pemberian ketamin atau lidokain perioperatif mengurangi kebutuhan rescue opioid dibandingkan kelompok plasebo (kontrol) pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal
3. Pemberian ketamin atau lidokain perioperatif menurunkan kadar kortisol dibandingkan kelompok plasebo (kontrol) pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal yang diberi lidokain atau ketamin perioperatif.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai dan membandingkan intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal yang diberi ketamin atau plasebo perioperatif.
2. Untuk menilai dan membandingkan intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal yang diberi lidocain atau plasebo perioperatif.
3. Untuk menilai dan membandingkan intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid, dan kadar kortisol pada pasien pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal yang diberi lidocain atau ketamin perioperatif.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai efek pemberian lidokain atau ketamin perioperatif terhadap intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid dan kadar kortisol pasca operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal.
2. Memberikan pilihan analgesik perioperatif yang tepat pada pasien yang menjalankan operasi laparotomi histerektomi dengan anestesi spinal yang dapat memberikan luaran yang optimal berdasarkan aspek intensitas nyeri, kebutuhan rescue opioid dan kadar kortisol pasca operasi

3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan lidokain dan ketamin perioperatif.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histerektomi

Histerektomi merupakan salah satu prosedur bedah mayor yang paling umum dilakukan pada wanita. Pengangkatan uterus dan serviks tanpa menghilangkan adneksa disebut histerektomi. Ada beberapa rekomendasi ginekologi untuk histerektomi, termasuk kondisi ganas dan jinak. Indikasi histerektomi yang paling sering adalah leiomioma, perdarahan abnormal, prolaps dasar panggul dan kanker. Pendekatan bedah untuk melakukan histerektomi meliputi laparotomi abdominal, histerektomi vaginal, laparoskopi tradisional, laparoskopi berbantuan robot, laparoskopi/bedah robotik satu port, dan bedah endoskopi transluminal vaginal. Pendekatan bedah untuk histerektomi bergantung pada indikasi klinis dan kondisi pasien, keterampilan teknis dokter bedah, dan preferensi pasien.^{1,2,3}

Histerektomi abdominal/laparotomi histerektomi melibatkan pengangkatan rahim melalui sayatan di dinding perut. Pendekatan bedah untuk histerektomi bergantung pada indikasi klinis, pengalaman teknis dokter bedah, sumber daya yang tersedia, kondisi kesehatan umum pasien, dan preferensi pasien. Indikasi paling umum untuk histerektomi perut adalah sebagai berikut:¹¹

- Perdarahan uterus abnormal
- Keganasan dan penyakit pra-ganas
- Leiomioma uterus
- Penyakit Endometriosis
- Prolaps organ panggul
- Nyeri panggul kronis
- Infeksi panggul

Jika memungkinkan, rute vagina merupakan pendekatan bedah yang lebih disukai untuk histerektomi. Ada beberapa faktor yang menantang kegunaan rute vagina termasuk ukuran dan bentuk rahim, panggul, dan vagina, aksesibilitas rahim, dan luasnya penyakit ektrauterin. Histerektomi abdomen sering dilakukan pada pasien dengan rahim yang membesar dan besar atau riwayat operasi perut sebelumnya dan dengan adanya penyakit ektrauterin, perlengketan parah atau endometriosis, dan keganasan ginekologis yang secara teknis dianggap menantang untuk dilakukan rute invasif minimal.¹¹

2.2 Teknik Anestesi pada Histerektomi

Pilihan metode anestesi ditentukan dengan evaluasi risiko dan manfaat berdasarkan pertimbangan berikut:⁴

1. Jenis dan durasi pembedahan
2. Pilihan pasien
3. Komplikasi medis
4. Pengetahuan dan pengalaman dokter anestesi
5. Ketersediaan perawatan pasca pembedahan
6. Jenis analgesia pasca pembedahan

Anestesi umum dengan intubasi endotrakea; diindikasikan untuk pasien yang menjalani pembedahan laparoskopik dan pasien yang menjalani pembedahan darurat dengan hemodinamik yang tidak stabil. Anestesi regional sesuai untuk laparotomi sederhana. Ketinggian blok sensoris hingga T4-T6 direkomendasikan untuk pembedahan abdomen bawah.¹²

Anestesi umum/*General Anesthesia* (GA) dapat meningkatkan kenyamanan pasien; namun, teknik ini juga dapat menimbulkan berbagai efek samping pada periode pascaoperasi termasuk kebutuhan akan analgetik dan antiemetik penyelamat. Operasi yang dilakukan dengan anestesi regional/*regional anesthesia* (RA) yaitu anestesi spinal/*Spinal Anesthesia* (SA) memungkinkan pasien untuk dirawat dan dipulangkan pada hari yang sama atau dalam waktu 24 jam, sehingga menurunkan risiko infeksi nosokomial, memberikan efektivitas biaya dan mobilisasi lebih awal.¹³

Pada beberapa kasus yang tidak dapat diabaikan, ekspektasi menjalani GA dapat memicu kecemasan pra operasi yang disebabkan oleh ketakutan akan keadaan tidak sadar dan tidak terbangun yang bahkan dapat melebihi kecemasan tentang pembedahan.¹³

Manfaat GA pada pembedahan ini antara lain kepuasan pasien dan kenyamanan dokter bedah ketika pembedahan mungkin memakan waktu lama sedangkan manfaat SA adalah stabilitas hemodinamik dan pengurangan perdarahan. Pneumonia aspirasi, mual dan muntah, dan mungkin kebutuhan ventilasi mekanis setelah operasi dan kematian merupakan komplikasi anestesi yang umum, dan kerusakan neurologis, sakit kepala, dan hipotensi juga merupakan komplikasi umum SA. Komplikasi seperti nyeri, mual dan muntah, dan perubahan hemodinamik dengan anestesi optimal harus diminimalkan untuk mencapai kepuasan menyeluruh dari pasien, dokter, dan sistem kesehatan. Keuntungan SA dibandingkan GA adalah berkurangnya kebutuhan pemberian narkotika pasca operasi, yang mengurangi komplikasi pernafasan dan gastrointestinal (yaitu ileus dan mual dan muntah). Namun kepuasan pasien menjadi syarat dan indikasi utama untuk dilakukannya SA.²

Keuntungan GA dibandingkan SA termasuk mengurangi stres pasien dan meningkatkan kenyamanan dokter. Fase pemulihan pasien dimulai setelah operasi. Pasien akan lebih stabil di bangsal jika pemulihannya lebih stabil. Oleh karena itu, tahap ini dan

kejadian yang terjadi pada tahap ini sangat penting untuk perencanaan pasien selanjutnya. Karena jumlah pasien yang menjalani operasi histerektomi abdomen terus meningkat, dan kondisi pasca operasi yang stabil dapat mempengaruhi hasil operasi, efek anestesi pada komplikasi pasca operasi belum diketahui pada pasien ini. Keuntungan penting lain dari RA adalah efek analgesik jangka panjang, yang sangat penting untuk meningkatkan pemulihan. Tidak ada wanita yang memerlukan pemberian opioid intravena dan hanya satu yang memerlukan penggunaan Ketorolac selain Paracetamol. Pengendalian nyeri pascaoperasi yang lebih baik sebagian dapat dikaitkan dengan blokade neuraksial persisten.^{2,13}

Anestesi regional dari perspektif anestesiologi dianggap sebagai “teknik invasif minimal” untuk mencapai anestesi. RA bertanggung jawab untuk respons stres bedah yang lebih sedikit, nyeri pascaoperasi, insiden mual dan muntah pascaoperasi yang lebih rendah, dan kanalisasi usus yang cepat. Penggunaan posisi Trendelenburg, yang memperburuk kepatuhan paru dan menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien.¹³

2.3 Prosedur Anestesi Spinal

Anestesi spinal dilakukan dengan injeksi larutan obat anestesi lokal ke dalam ruangan subaraknoid lumbal. Larutan obat anestesi lokal yang dimasukkan ke dalam cairan serebrospinalis lumbal bekerja pada permukaan superfisial medula spinalis, tetapi lokasi kerjanya yang mendasar adalah serat preganglionik saat meninggalkan medula spinalis di rami anterior. Karena konsentrasi obat anestesi lokal di dalam cairan serebrospinalis berkurang seiring bertambahnya jarak dari lokasi injeksi dan karena jenis serat berbeda yang memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap efek obat anestesi lokal, terjadilah zona anestesi yang berbeda. Karena serat sistem saraf simpatis diblok oleh konsentrasi obat anestesi lokal yang tidak cukup mempengaruhi serat sensorik dan motorik, level denervasi sistem saraf simpatis selama anestesi spinal meluas sekitar dua segmen spinal di kranial level anestesi sensoris. Untuk alasan yang sama, level anestesi motorik rata-rata dua segmen di bawah anestesi sensorik.¹⁴

Dosis obat anestesi lokal yang digunakan untuk anestesi spinal bervariasi berdasarkan tinggi badan pasien yang menentukan volume ruangan subaraknoid, level segmental anestesi yang diinginkan, dan durasi anestesi yang diinginkan. Dosis total obat anestesi lokal yang diberikan untuk anestesi spinal lebih penting daripada konsentrasi obat atau volume larutan yang diinjeksikan.¹⁴

Secara umum, 500 mL cairan normal saline disuntikkan secara intravena untuk semua pasien dalam waktu setengah jam sebelum pasien dipindahkan ke ruang operasi. SA kemudian dilakukan dengan jarum spinal Quincke ukuran 25 dalam posisi duduk di ruang L2-L3 atau L3-L4, di ruang subaraknoid setelah terlihatnya cairan serebrospinal

(CSF) yang jernih pada jarum spinal 27 Gauge, tanpa mengeluarkan CSF 10 mg bupivakain 0,5% disuntikkan dengan 20 mikrogram fentanil (0,2 mL) dalam waktu 5-10 detik. Pasien segera berbaring telentang, dan secara bersamaan, tempat tidur dibuat 10-15 derajat ke kiri. Sedasi intraoperatif dilakukan dengan midazolam 0,05 mg/kg dan fentanyl 1 mcg/kg saat pneumoperitoneum dilakukan. Bidang anestesi, yang sesuai dengan prosedur pembedahan (T1-S4), diuji dengan uji Pinprick and Ice. Sayatan bedah dibuat di blok sensorik setinggi dermatom T4-6. Dalam kasus penurunan tekanan darah sistolik hingga kurang dari 90 mmHg atau penurunan lebih dari 30% dari nilai dasar, bersamaan dengan peningkatan laju injeksi cairan vena, 50 mikrogram fenilefrin hingga dosis total 200 mikrogram dan 5-10 mg efedrin hingga dosis total 20 mg dimasukkan secara intravena dalam fenilefrin dan efedrin.^{2,13}

Protokol anestesi internal untuk penanganan nyeri pascaoperasi melibatkan pemberian Paracetamol 1000 mg pada kasus VAS < 5 dan pemberian Ketorolac 30 mg pada kasus VAS ≥ 5. Pada kasus analgesia yang tidak adekuat, setelah 60 menit pemberian Ketorolac, diberikan Tramadol 100 mg IV. Ondansetron 4 mg iv diberikan pada kasus manifestasi PONV. Jika setelah 60 menit PONV masih terjadi, diberikan deksametason 4 mg IV.¹³

2.4 Lidokain

2.4.1 Definisi Lidokain

Lidokain, juga dikenal sebagai lignocaine, adalah anestesi lokal amino-amida (LA) dan agen antiaritmia kelas 1b menurut klasifikasi Vaughn Williams. Lidokain merupakan salah satu obat yang paling umum digunakan dalam anestesi. Obat ini pertama kali disintesis pada tahun 1942 dengan nama Xylocaine® dan selanjutnya disetujui untuk digunakan pada tahun 1948 di Swedia. Efek analgesik pascaoperasi dari penggunaan lidokain intravena (IV) perioperatif dirasakan dan disarankan pada tahun 1951.^{15,16}

Analgesik nonopioid seperti lidokain IV semakin banyak digunakan karena kekhawatiran tentang keamanan opioid pada periode pascaoperasi. Penggunaan klinis lidokain meliputi blokade anestesi untuk anestesi lokal dan regional, serta penggunaan untuk sifat antiaritmia, antinosiseptif, antiinflamasi, dan antibakterinya. Lidokain telah digunakan secara luas dalam manajemen nyeri kronis dan neuropatik serta analgesia pascaoperasi melalui infus IV.¹⁵

2.4.2 Mekanisme Aksi Lidokain

Lidokain merupakan anestesi lokal tipe amida dengan struktur molekul C₁₄H₂₂N₂O, memiliki berbagai mekanisme kerja yang dengannya ia memberikan efek klinis yang berbeda (Tabel 1). Bekerja terutama dengan memblokir saluran natrium yang

digerakkan oleh tegangan yang mengubah saluran dan mencegah depolarisasi. Ketika diberikan secara intravena, 60–80% terikat protein, terutama pada reaktan fase akut alfa-1-glikoprotein. Lidokain melewati sawar darah otak dan plasenta melalui difusi pasif sederhana. Lidokain juga diekskresikan dalam ASI; oleh karena itu, untuk menghindari toksisitas pada bayi yang disusui, hal ini perlu dipertimbangkan pada ibu yang menyusui.^{15,16}

Metabolisme utama lidokain adalah melalui N-dealkilasi oksidatif. Hal ini terjadi terutama di hati oleh sistem sitokrom p450, khususnya enzim CYP3A4. Lidokain dideetilasi menjadi metabolit aktifnya monoethylglycinexylidide (MEGX), kemudian menjadi glycinexylidide (GX), dan berbagai metabolit lainnya. Yang terakhir ini selanjutnya dihidrolisis menjadi produk sampingan lain yang ditemukan dalam urin.¹⁵

Mekanisme kerja lainnya meliputi memblokir arus kalium, memblokir reseptor muskarinik dan dopamin presinaptik, mengurangi rangsangan dan konduksi serabut C yang tidak bermielin, modulasi reseptor protein glutamat dan saluran ion, menghambat leukotrien B₄ dan sitokin pro-inflamasi lainnya, menghambat pelepasan histamin, dan menghambat pelepasan prostaglandin.¹⁵

Tabel 2.1 Mekanisme Kerja Infus Lidokain Intravena.¹⁵

EFEK	MEKANISME AKSI
Antinosiseptif	Blokade saluran gerbang natrium
	Blokade reseptor muskarinik dan dopamin presinaptik
	Blokade arus kalium
	Mengurangi rangsangan dan konduksi serat C yang tidak bermielin
	Penurunan rangsangan pada tanduk dorsal tulang belakang
	Modulasi reseptor NMDA
	Peningkatan asetilkolin pada CSF memperburuk jalur penghambat nyeri yang menurun
	Menghambat pelepasan opioid endogen
Anti-hiperalgesik	Penghambatan reseptor NMDA
	Mempengaruhi nociceptor yang tidak sensitif terhadap mekanisme
Antiinflamasi	Menghambat leukotrien B4
	Menghambat pelepasan anion superoksida
	Pemblokiran interleukin 1
	Menghambat pelepasan histamin
	Pengurangan sitokin pro-inflamasi
	Menghambat pelepasan prostaglandin
	Meredakan peradangan pembuluh darah
	Peningkatan kekebalan seluler

Meskipun mekanisme kerja lidokain IV untuk pencegahan nyeri akut dalam pengaturan perioperatif telah ditetapkan melalui efek pemblokiran saluran natrium dan penghambatan arus kalium, mekanisme tambahan yang digunakan untuk mencapai analgesia masih belum jelas. Lauretti et al. mencatat bahwa tindakan analgesik utama lidokain bersifat multifaktorial, termasuk: peningkatan konsentrasi asetilkolin cairan serebrospinal setelah lidokain IV akan memperburuk jalur penghambat nyeri desenden, kemungkinan mengikat reseptor muskarinik 18, 32 dan dopamin, dan dengan menghambat pelepasan opioid endogen. Selain itu, mirip dengan efek anestesi lokalnya, lidokain sistemik menurunkan rangsangan kornua dorsalis tulang belakang dan konduksi serabut C tak bermielin. Selain itu, melalui reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dan reseptor neurokinin pada sumsum tulang belakang, lidokain sistemik bekerja secara langsung atau tidak langsung untuk mengurangi depolarisasi postsinaptik. Koppert et al. menyimpulkan bahwa mekanisme hiperalgesik yang terlibat dalam peningkatan nyeri

selama cubitan berkelanjutan sangat sensitif terhadap konsentrasi rendah lidokain sistemik.¹⁵

Seperti efek antinosiseptifnya, efek antiinflamasi lidokain bersifat multifaktorial. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa praperawatan dengan lidokain memiliki efek penghambatan tergantung dosis pada granulosit polimorfonuklear manusia (PMNG) dan sel mononuklear. Lidokain juga menghambat pelepasan mediator inflamasi leukotrien B₄ (LTB₄) dan interleukin-1 (IL-1) yang dapat mendukung efek antiinflamasinya dan pencegahan edema. Lidokain juga mengurangi pelepasan histamin dari sel mast dan basofil manusia dengan cara yang bergantung dosis. Infus lidokain perioperatif mengurangi penanda inflamasi (faktor nekrosis tumor-alfa, aktivitas mieloperoxidase, kemokin dan ekspresi protein molekul adhesi intraseluler-1), menghasilkan efek perlindungan pada tikus dari peritonitis septik. Studi lain melaporkan peningkatan nyeri pascaoperasi setelah infus lidokain perioperatif dan mengurangi sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh pembedahan. Selain itu, manfaat lidokain dapat mencakup atenuasi peradangan vaskular, yang akan mengurangi cedera endotelium mikrovaskular dan hiperpermeabilitas inflamasi. Lidokain sistemik telah dilaporkan meningkatkan aktivitas sel T pembunuh alami dan imunitas yang diperantarai sel lainnya, sehingga mengurangi komplikasi septik. Akhirnya, pemberian lidokain telah terbukti secara signifikan mengurangi biosintesis prostaglandin yang mengarah ke efek antiinflamasi yang kuat. Hal ini dikonfirmasi oleh Goel et al. dalam sebuah penelitian yang menunjukkan berkurangnya prostaglandin dari mukosa lambung dan pada pasien dengan luka bakar parah setelah pemberian lidokain parental.¹⁵

2.4.3 Farmakokinetik Lidokain

Lidokain adalah basa lemah dan hidrofobik dalam bentuk netralnya. Selama tahun-tahun awal penemuannya, obat ini terbukti memiliki onset yang cepat dan durasi yang singkat sekitar 20 menit setelah pemberian IV. Lidokain IV mulai didistribusikan dari organ-organ yang memiliki vaskularisasi yang baik (jantung, otak, paru-paru, ginjal) ke organ-organ yang kurang memiliki vaskularisasi (jaringan adiposa, kulit, otot). Volume distribusinya pada kondisi stabil adalah 0,6–4,5 L/kg.¹⁵

Sekitar 90% lidokain dimetabolisme di hati melalui dealkilasi oksidatif melalui sitokrom P450 (kebanyakan subfamili CYP3A1 dan CYP1A2). Meskipun metabolit aktif lidokain (monoetilglisina xilidida dan glisina xilidida) memiliki potensi yang berkurang, akumulasinya karena infus lidokain dapat menghambat metabolisme lidokain dan mungkin menyebabkan keracunan.¹⁵

Lidokain dan metabolitnya sebagian besar diekskresikan oleh ginjal dengan kurang dari 10% diekskresikan tidak berubah dalam urin. Klirens plasma tubuh total lidokain dilaporkan sekitar 10–20 ml/menit/kg pada relawan sehat. Waktu paruh lidokain adalah 1,5

hingga 2 jam setelah dosis bolus; namun, waktu paruh lidokain dapat diperpanjang dengan populasi dan durasi infus tertentu. Selama infus lidokain pada pasien obesitas waktu paruh dapat ditingkatkan lebih dari 3 jam setelah 24 jam pemberian menjadi 6,9 jam setelah 48 jam pemberian. Laju metabolisme berkurang pada pasien dengan penyakit hati kronis, gagal jantung kongestif, dan setelah infark miokard. Oleh karena itu, komorbiditas ini harus dipertimbangkan, terutama selama infus yang berkepanjangan.¹⁵

Untuk mencapai efek klinis yang diinginkan, diperlukan kadar plasma antara 0,5 dan 5 mcg/ml. Konsentrasi keadaan stabil terapeutik dapat dicapai selama infus lidokain IV menggunakan model dua kompartemen yang dijelaskan oleh Hsu et al. Penulis merekomendasikan bahwa infus lidokain harus diberi dosis berdasarkan berat badan dan dikurangi setelah 24 jam untuk menghindari toksisitas. Mereka juga menyarankan protokol infus 2 hari dengan dosis awal 1 mg/kg, kemudian infus 50 mcg/kg per menit selama jam pertama, kemudian 25 mcg/kg per menit selama jam kedua, 12 mcg/kg per menit selama 22 jam berikutnya dan terakhir, 10 mcg/kg per menit selama 24 jam berikutnya.¹⁵

2.4.4 Aplikasi Anestesi Lidokain

Pemberian lidokain pada periode perioperatif telah menarik minat yang meningkat untuk analgesia, terutama karena potensinya untuk mengurangi pemberian opioid, mempercepat pemulihan dari anestesi, dan pada akhirnya mengurangi jumlah waktu yang dihabiskan pasien di unit perawatan pasca-anestesi dan di rumah sakit berikutnya.¹⁵

Semua studi memberikan dosis bolus lidokain saat induksi; dengan dosis 1,5 mg/kg untuk sembilan dari studi ini dan 2 mg/kg pada studi kesepuluh. Semua studi juga melanjutkan infus lidokain intravena selama operasi; dosis untuk infus berkisar dari 1,3 mg/kg/jam hingga 3 mg/kg/jam. Tiga studi melanjutkan infus lidokain pascaoperasi dengan durasi dari 30 menit hingga 24 jam. Sembilan studi membandingkan lidokain dengan plasebo, sementara satu studi membandingkan lidokain plus fentanil dengan lidokain saja. Dua studi menyertakan lengan eksperimen ketiga sebagai tambahan lidokain intravena dan kontrol plasebo: satu di mana pasien diberi dosis lidokain intraperitoneal 3,5 mg/kg sebelum awal operasi dan satu di mana pasien menerima bolus magnesium diikuti oleh infus magnesium berkelanjutan.¹⁵

Studi-studi ini bervariasi dalam penggunaan operasi analgesik lainnya secara intraoperatif. Empat studi secara eksplisit mengecualikan penggunaan obat analgesik lainnya. Dalam enam studi lainnya, satu membandingkan fentanyl plus lidokain dengan fentanyl saja, meskipun dosis fentanyl dalam kelompok yang menerima lidokain menurun. Opioid digunakan selama induksi dalam dua kelompok studi: satu menggunakan sufentanil (0,15 mcg/kg) dan satu menggunakan fentanyl (2 mcg/kg). Dalam lima studi, analgesia nonopioid intra dan pascaoperasi diberikan; agen termasuk asetaminofen (15 mg/kg atau

1 mg), ketorolak (0,5 mg/kg atau 30 mg), dan/atau metamizole (1 g). Kesepuluh studi memberikan opioid pascaoperasi untuk mengendalikan nyeri dan mengukur jumlah opioid yang diperlukan sebagai hasil studi.¹⁵

Hasil pemberian lidokain perioperatif pada pengendalian nyeri dalam operasi abdomen beragam ketika mempertimbangkan kelompok studi secara keseluruhan. Empat studi tidak menemukan perbaikan statistik apa pun pada nyeri yang dilaporkan sendiri oleh pasien pada skala penilaian numerik (NRS) atau skor analog visual (VAS) dalam kelompok lidokain, sementara enam studi sisanya menggambarkan skor nyeri yang lebih rendah dengan pemberian lidokain. Dalam semua studi, efek ini paling jelas terlihat dalam 24 jam pertama pascaoperasi. Dalam satu studi, perbaikan nyeri dengan lidokain hanya terlihat pada nyeri saat batuk dan/atau mobilisasi, sementara nyeri saat istirahat tidak membaik secara signifikan. Delapan studi menemukan penurunan penggunaan opioid pascaoperasi dalam kelompok lidokain, sementara dua tidak menemukan perbedaan signifikan. Sejauh mana kebutuhan opioid pascaoperasi menurun bervariasi antara studi, mulai dari tidak ada perbedaan signifikan hingga mengurangi kebutuhan opioid rata-rata menjadi nol. Seperti halnya skor nyeri yang dilaporkan pasien, pengurangan penggunaan opioid ini terutama terlihat dalam 24 jam pertama setelah operasi. Tiga penelitian yang meminta skor kepuasan pasien terkait pengendalian nyeri semuanya menemukan peningkatan kepuasan pasien atau tren peningkatan kepuasan pada kelompok yang diobati dengan lidokain. Instilasi lidokain intraperitoneal ditemukan memperpanjang perbaikan skor nyeri VAS dan menurunkan kebutuhan opioid dibandingkan plasebo tetapi tidak menunjukkan perbedaan signifikan dari lidokain IV dalam hal apa pun.¹⁵

Peran lidokain pada ukuran tambahan pengendalian nyeri juga bervariasi antar penelitian. Tiga penelitian mengukur kadar serum penanda inflamasi pada kedua kelompok eksperimen. Peningkatan protein C-reaktif pada kelompok yang menerima lidokain hanya terlihat pada satu dari dua penelitian yang mengukur penanda tersebut. Kadar serum IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , dan TNF- α menurun pada satu penelitian yang menyertakan penanda ini. Penurunan waktu untuk keluar dari rumah sakit diamati pada dua penelitian, sementara tidak ada perbedaan signifikan yang diamati pada tujuh penelitian lainnya. Kualitas tidur yang dilaporkan tidak berbeda secara signifikan pada pasien yang menerima lidokain dibandingkan dengan plasebo dalam satu penelitian yang melaporkan metrik ini.¹⁵

Lidokain telah menunjukkan efek analgesik pada pasien yang menjalani operasi abdomen. Meskipun efek sebenarnya lidokain pada skor nyeri yang dilaporkan pasien dan lama tinggal pasien masih meragukan antar-studi, sebagian besar studi menunjukkan kebutuhan opioid yang berkurang pasca-operasi, yang dapat bermanfaat dalam mengurangi tingkat sedasi, ileus usus, dan depresi pernapasan yang terkait dengan obat-

obatan ini. Dikombinasikan dengan biaya rendah dan profil keamanan lidokain, keuntungan-keuntungan ini menunjukkan peran lidokain dalam pengendalian nyeri untuk operasi-operasi ini.¹⁵

Meskipun proporsi kasus abdomen yang dilakukan secara laparoskopi terus meningkat, operasi abdomen terbuka tetap menjadi prosedur umum di sebagian besar ruang operasi. Dibandingkan dengan pendekatan laparoskopi, operasi abdomen terbuka memiliki tingkat keparahan nyeri yang lebih tinggi, sehingga memperpanjang waktu pemulihan dan akhirnya meningkatkan lamanya perawatan di rumah sakit. Namun, studi abdomen yang diteliti dalam studi tentang lidokain pascaoperasi umumnya kurang rumit, termasuk histerektomi abdomen dengan atau tanpa ooforektomi, kolesistektomi elektif, prostatektomi retropubik radikal, adenomektomi prostat terbuka, dan operasi kolorektal.¹⁵

Kedelapan penelitian tersebut meneliti peran infus lidokain IV berkelanjutan, biasanya setelah bolus. Infus ini diberikan selama operasi dan biasanya dihentikan pada akhir operasi. Konsentrasi terapeutik lidokain biasanya sekitar 5,5 mg/L dengan kisaran 8–12 mg/L dan seterusnya yang mengakibatkan kadar toksik dalam plasma. Dosis infus lidokain di seluruh penelitian berkisar antara 0,075 mg/kg/jam hingga 3 mg/kg/jam selama operasi dan sering kali, 24 jam pascaoperasi.¹⁵

Selain lidokain IV, beberapa penelitian meneliti efek konjungSIONAL analgesik lain selama operasi. Grady memiliki beberapa kelompok perawatan yang membandingkan efek ketamin IV dengan lidokain IV saja dan sebagai tambahan satu sama lain. Untuk penelitian khusus tersebut, dosis ketamin adalah bolus diikuti oleh infus ketamin kontinyu sebesar 0,2 mg/kg/jam selama 2 jam pertama kemudian 0,12 mg/kg/jam selama 24 jam pascaoperasi. Sayangnya tidak ditemukan perbedaan signifikan pada kelompok perawatan tersebut dan malah mengakibatkan toksisitas ringan. Belum ada penelitian lain yang meneliti penggunaan analgesik tambahan selama operasi.¹⁵

Hasil keseluruhan dari efektivitas pengendalian nyeri dengan infus lidokain bervariasi menurut penelitian. Tiga penelitian terhadap pasien yang menjalani kolesistektomi terbuka, prostatektomi retropubik, histerektomi abdomen terbuka, dan operasi kolon terbuka menunjukkan peningkatan pengendalian nyeri pascaoperasi dengan lidokain. Penelitian lainnya tidak melaporkan perubahan signifikan apa pun. Secara umum, data tampaknya tidak meyakinkan dalam mendukung sepenuhnya infus lidokain intraoperatif sebagai bentuk pengendalian nyeri yang lebih unggul untuk operasi abdomen terbuka.¹⁵

2.4.5 Efek Samping Lidokain

Toksisitas lidokain berkorelasi langsung dengan konsentrasinya dalam darah dan kemungkinan besar terjadi saat konsentrasi plasma mencapai 5 µg/ml. Berat badan secara

rutin digunakan untuk menentukan dosis lidokain dengan rekomendasi dosis awal 1–2 mg/kg dan 1–2 mg/kg/jam untuk infus berkelanjutan yang setara dengan konsentrasi plasma 2 µg/ml. Lidokain sistemik harus dihindari sama sekali pada pasien dengan berat badan di bawah 40 kg dan dosis maksimum untuk setiap pasien tidak boleh melebihi 120 mg/jam. Tindakan pencegahan harus dilakukan untuk menyesuaikan dosis lidokain pada populasi pasien tertentu.^{15,16}

Lidokain tidak boleh diinfus selama lebih dari 24 jam karena risiko toksisitas. Sebagian besar pasien akan pulih dengan cukup setelah 24 jam karena lidokain sistemik bukan satu-satunya analgesik yang digunakan. Sebagai tindakan pengamanan, emulsi lipid 20% harus tersedia untuk keadaan darurat. Efek samping yang paling banyak dilaporkan dengan penggunaan lidokain meliputi hipotensi, kebingungan, pusing, tremor, sakit kepala, konstipasi, mual dan muntah, dan gejala iritasi (eritema, edema). Ketika konsentrasi plasma lebih besar dari 5–8 µg/ml, parestesia perioral, bicara tidak jelas, diplopia, tinitus, rasa logam, pusing, kejang otot dan kejang telah dicatat. Keracunan parah menyebabkan blok jantung atrioventrikular, aritmia dan kematian. Manifestasi gejala neurologis sesuai dengan konsentrasi plasma 15 µg/ml sedangkan untuk kardi toksisitas sesuai dengan tingkat lebih besar dari 21 µg/ml.^{15,16}

Ketika protokol pemberian yang direkomendasikan secara berkala digunakan, penelitian data yang tersedia menunjukkan tidak ada peningkatan risiko efek samping ketika lidokain IV dibandingkan dengan plasebo.¹⁵

Beberapa gejala neuropsikologis subjektif yang dilaporkan meliputi pusing, tinitus, disgeusia, mati rasa perioral, kantuk berlebihan, gangguan penglihatan, dan pusing. Iritasi luka kulit dan gangguan penyembuhan dilaporkan dalam satu penelitian. Anafilaksis jarang terjadi dan ketika reaksi hipersensitivitas langsung terjadi, reaksi tersebut dianggap sebagai pseudo-alergi atau tidak dimediasi oleh imun.¹⁵

Untuk meminimalkan efek samping dari infus lidokain, direkomendasikan pengurangan progresif hingga sekitar 50% dalam laju infus setiap 6 jam untuk operasi yang lama. Selain itu, infus dapat dihentikan pada akhir perawatan di PACU karena tidak ada keuntungan untuk melanjutkan lebih dari 60 menit setelah operasi yang dilaporkan oleh tinjauan terbaru. Tidak direkomendasikan untuk menggabungkan lidokain dengan beta-blocker, klonidin, simetidin fenitoin dan siprofloksasin karena obat-obatan ini dapat mengubah farmakokinetiknya. Lebih jauh, kombinasi dengan antiaritmia dari kelas yang sama atau kelas yang berbeda merupakan kontraindikasi. Amiodaron mengurangi klirens lidokain. Karena toksisitas anestesi lokal gabungan, tidak direkomendasikan untuk memberikan infus lidokain bersamaan dengan LA lain baik dengan infiltrasi atau anestesi regional.¹⁵

2.5 Ketamin

2.5.1 Definisi Ketamin

Ketamin hidroklorida, yang umumnya dikenal sebagai ketamin, adalah obat yang disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) untuk digunakan sebagai anestesi umum baik sendiri maupun dikombinasikan dengan obat lain. Obat ini sangat efektif untuk prosedur medis singkat yang tidak memerlukan relaksasi otot rangka dan dapat digunakan sebagai pra-anestesi untuk induksi anestesi umum bila dikombinasikan dengan agen anestesi umum lainnya. Lebih jauh, ketamin disetujui FDA untuk meningkatkan efek zat berkekuatan rendah seperti nitrogen oksida.¹⁷

Selain aplikasi anestesi, ketamin terbukti sangat berharga dalam manajemen nyeri, mengatasi depresi yang resistan terhadap pengobatan, mengelola ide bunuh diri, dan mengobati status epileptikus refrakter, dengan indikasi spesifik yang menunggu persetujuan FDA. Dosis menentukan aplikasi dan efek obat yang dihasilkan, yang mengarah pada variasi dalam protokol peresepan. Fleksibilitas ini menjadikan ketamin berharga baik dalam anestesi maupun manajemen nyeri. Penelitian yang sedang berlangsung mengeksplorasi potensi aplikasi ketamin dalam psikiatri di seluruh bentuk isomerik. Pada dosis tinggi, ketamin beroperasi terutama sebagai obat penenang daripada agen analgesik.¹⁷

Ketamin sangat efektif untuk prosedur medis singkat yang tidak memerlukan relaksasi otot rangka dan dapat digunakan sebagai pra-anestesi untuk induksi anestesi umum bila dikombinasikan dengan agen anestesi umum lainnya. Lebih jauh lagi, ketamin disetujui FDA untuk meningkatkan efek zat berkekuatan rendah seperti nitrogen oksida.¹⁷

2.5.2 Mekanisme Aksi Ketamin

Pada dosis di bawah ambang batas tertentu, ketamin menghasilkan analgesia dan sedasi. Namun, setelah ambang batas kritis sekitar 1 hingga 1,5 mg/kg intravena (IV) atau 3 hingga 4 mg/kg intramuskular (IM) tercapai, keadaan disosiatif yang khas muncul secara tiba-tiba. Keadaan disosiatif tidak konsisten dengan definisi *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) tentang sedasi sedang atau sedasi dalam; oleh karena itu, ketamin harus dipertimbangkan dari perspektif yang berbeda daripada obat-obatan dengan kontinum sedasi klasik seperti yang dijelaskan dalam pedoman *American Society of Anesthesiologists*.¹⁷

Ketamin hidroklorida adalah anestesi disosiatif nonbarbiturat. Sebagai turunan sikloheksanon, obat ini bekerja cepat dan menghasilkan anestesi dan analgesia yang mendalam. Nama kimianya adalah $\pm$ -2-(o-klorofenil)-2-(metilamino) sikloheksanon hidroklorida; rumus strukturnya adalah CHCINO. Ketamin adalah antagonis reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan glutamat nonkompetitif yang memblokir reseptor HCN1.

Tindakan disosiatif dan agonisme parsial yang unik dari reseptor opiat memungkinkan prosedur yang menyakitkan dalam keadaan sedasi dan kenyamanan yang konsisten.¹⁷

Khasiat ketamin dalam mengatasi nyeri kronis sebagai antidepresan jauh lebih lama daripada konsentrasi obat yang sebenarnya dan mungkin dimediasi oleh peningkatan sekunder konektivitas sinaptik struktural yang dimediasi oleh respons neuronal terhadap "keadaan hiper-glutamatergik" yang diinduksi ketamin. Reseptor *N*-metil-D-aspartat (NMDA) memiliki peran penting dalam etiologi depresi. Ketamin, melalui aksi antagonis NMDA-nya, bekerja cepat dalam mengendalikan gejala depresi dan ide bunuh diri akut. Ketamin dapat meningkatkan kadar glutamat di otak, merangsang sinaptogenesis dan meningkatkan kadar faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF). Ketamin dapat berinteraksi dengan reseptor sigma. Ketamin bekerja dengan mengurangi sensitisasi sentral, fenomena wind-up (perkembangan nyeri yang berkelanjutan, memburuk, atau kronis), dan memori nyeri. Sistem kolinergik, monoaminergik, dan opioid tampaknya memainkan fungsi modulasi positif dan negatif dalam analgesia dan sedasi. Ketamin membalikkan toleransi terhadap opioid.¹⁷

Ketamin secara umum mempertahankan refleks faring dan laring yang normal dan memungkinkan pernapasan spontan. Ketamin meningkatkan atau mempertahankan tonus otot rangka yang normal dan dikaitkan dengan stimulasi kardiovaskular dan pernapasan. Karakteristik ini membuatnya sangat berguna di unit gawat darurat untuk prosedur jangka pendek, terutama jika pasien tidak siap untuk prosedur darurat. Karena tidak ada jaminan pemeliharaan refleks faring dan laring, tidak ada asumsi perlindungan jalan napas yang dapat ada. Selain itu, depresi pernapasan minimal sementara dapat terjadi jika obat diberikan terlalu cepat atau pada dosis yang terlalu tinggi. Oleh karena itu, dokter harus siap untuk melakukan intubasi darurat.¹⁷

2.5.3 Farmakokinetik Ketamin

Ketamin yang diberikan secara IV menunjukkan onset aksi yang cepat, mencapai konsentrasi plasma puncak dengan cepat. Rute pemberian IM memberikan bioavailabilitas tinggi sebesar 93% dan menghasilkan kadar plasma puncak dalam waktu 5 hingga 30 menit. Namun, ketamin oral memiliki bioavailabilitas yang jauh lebih rendah sekitar 16% hingga 29% karena metabolisme hepatis lintas pertama yang ekstensif. Sebaliknya, pemberian ketamin intranasal dan intrarektal telah menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik masing-masing sebesar 45% hingga 50% dan 25% hingga 30%.¹⁷

Ketamin terutama dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan, kedua, enzim CYP2B6 dan CYP2C9. Mengalami *N*-dealkilasi, hidroksilasi, konjugasi, dan dehidrasi. Ketamin cepat masuk ke dalam otak. Ketamin memiliki ikatan protein plasma sebesar 10% hingga 50%. Volume distribusi tetap adalah 3 hingga 5 L/kg. Setelah pemberian IV, ketamin

didistribusikan kembali dari SSP ke jaringan perifer. Waktu paruh eliminasinya biasanya 2 hingga 4 jam. Setelah pemberian, sebagian besar ketamin dan metabolitnya diekskresikan melalui urin, dengan 91% radioaktivitas yang diberikan muncul dalam waktu 5 hari. Hanya sekitar 20% yang muncul sebagai obat induk atau metabolit utama. Selain itu, metabolit ketamin dan nor-ketamin yang terhidroksilasi dieliminasi dalam urin dan empedu.¹⁷

2.5.4 Aplikasi Anestesi Ketamin

Ketamin digunakan umumnya dalam keadaan darurat untuk memberikan sedasi prosedural jangka pendek dan intubasi rapid sequence. Pedoman *Society of Critical Care Medicine* mengakui ketamin sebagai pengobatan yang efektif untuk intubasi rapid sequence. Pengobatan ini lebih disukai untuk pasien dengan bronkospasme karena sifat bronkodilatornya. Ketamin digunakan untuk prosedur yang memerlukan sedasi atau anestesi jangka pendek dan dapat digunakan dengan aman dalam rentang usia yang luas, mulai dari 3 bulan. Anak-anak memetabolisme ketamin lebih cepat daripada orang dewasa, sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi. Namun, pasien yang lebih tua memiliki metabolisme yang lambat dan memerlukan dosis yang lebih rendah.¹⁷

Ketamin biasanya diberikan secara IV atau IM. Kekuatan yang tersedia meliputi 200 mg/20 mL (10 mg/mL), 500 mg/5 mL (100 mg/mL), dan 500 mg/10 mL (50 mg/mL). Ketamin harus diencerkan dengan volume yang sama dari larutan garam fisiologis, air steril, atau dekstrosa 5%.¹⁷

Dosis bervariasi menurut efek yang diinginkan, usia pasien, dan kondisi yang mendasarinya. Saat menggunakan dosis total ketamin yang lebih besar, memberikannya lebih cepat dari biasanya, atau menggunakan ketamin dengan obat penenang, barbiturat, atau narkotik, respons yang berlebihan dapat terjadi, dan waktu pemulihan yang lama harus diharapkan. Dosis awal IV ketamin yang direkomendasikan berada dalam kisaran 1 hingga 4,5 mg/kg (0,5 hingga 2 mg/lb) yang diberikan selama 60 detik untuk individu berusia 16 tahun ke atas. Dosis rata-rata 2 mg/kg (1 mg/lb) biasanya diperlukan untuk menginduksi sekitar 5 hingga 10 menit anestesi atau efek disosiatif. Onset aksi terjadi dalam waktu sekitar 10 hingga 30 detik, sedangkan durasi aksi berlangsung sekitar 5 hingga 15 menit.¹⁷

Dosis tambahan dapat diberikan secara IV atau IM untuk mempertahankan anestesi tanpa menghasilkan efek kumulatif untuk anestesi yang lebih lama. Dosis setengah atau tambahan dapat diulang sesuai kebutuhan. Penyesuaian dosis akan diperlukan jika digunakan dalam kombinasi dengan obat lain, seperti benzodiazepin IV atau narkotik. Saat menggunakan diazepam pada orang dewasa, pemeliharaan harus dilakukan melalui infus lambat pada 0,1 hingga 0,5 mg/menit ketamin. Dosis tambahan diazepam dalam jumlah 2

hingga 5 mg merupakan pilihan. Gerakan tonik-klonik dapat terjadi selama munculnya ketamin. Gerakan ini tidak menunjukkan diperlukannya dosis anestesi tambahan.¹⁷

Dosis induksi alternatif pada orang dewasa adalah 1 hingga 2 mg/kg IV dengan laju 0,5 mg/kg/menit. Diazepam IV 2 hingga 5 mg dapat diberikan selama 60 detik untuk mengurangi fenomena kedaruratan. Dalam kebanyakan kasus, 15 mg IV atau kurang sudah cukup. Dosis awal ketamin IM berkisar antara 6,5 hingga 13 mg/kg (3 hingga 6 mg/lb). Dosis 10 mg/kg (5 mg/lb) biasanya menghasilkan anestesi bedah selama 12 hingga 30 menit dengan onset aksi dalam 3 hingga 5 menit. Dosis sub-disosiatif (ketamin dosis rendah) diberikan pada 0,1 hingga 0,4 mg/kg IV.¹⁷

2.5.5 Efek Samping Ketamin

Reaksi obat yang paling umum yang tidak diinginkan terkait dengan ketamin adalah mual, muntah, pusing, diplopia, kantuk, disforia, dan kebingungan. Laporan mengenai fenomena ini muncul pada sekitar 6% hingga 12% pasien. Reaksi obat yang tidak diinginkan yang umum terjadi akibat ketamin tercantum di bawah ini.¹⁷

- Alergi: anafilaksis dan angioedema.
- Kardiovaskular: Peningkatan sementara tekanan darah, bradikardia, disfungsi ventrikel kiri pada pasien dengan gagal jantung, henti napas dan jantung, serta aritmia.
- Gastrointestinal: Anoreksia, mual, dan muntah.
- Otot: Kekakuan dan kejang otot atau gerakan tonik-klonik menyerupai kejang dan peningkatan tonus otot rangka.
- Oftalmologi: Diplopia, nistagmus, dan peningkatan tekanan intraokular.
- Psikiatrik: Amnesia, kecemasan, kebingungan, depresi, disorientasi, disforia, keadaan disosiatif, halusinasi, kilas balik, pikiran tidak biasa, ketakutan ekstrem, kegembiraan, perilaku tidak rasional, dan insomnia.
- Pernapasan: Apnea, peningkatan sekresi laring dan trakea, laringospasme, obstruksi jalan napas pada bayi (mungkin tidak terkait obat), dan depresi pernapasan.
- Kulit: Reaksi pada tempat suntikan (jarang), nyeri lokal, eritema, dan ruam morbiliform.
- Neurologis: Kebingungan, munculnya gejala, delirium, kejang, dan halusinasi

Penggunaan ketamin secara rekreasi dapat menyebabkan keracunan. Overdosis ketamin menyebabkan berbagai gejala yang bergantung pada dosis, terutama perubahan kesadaran dan bermanifestasi sebagai sedasi, gangguan status mental, midriasis, dan gangguan hemodinamik. Telah dilaporkan konsumsi ketamin secara tidak sengaja hingga 10 kali lebih tinggi dari dosis induksi standar. Overdosis ketamin tidak mengakibatkan efek

sistemik seperti gangguan hemodinamik atau sistem saraf pusat, kecuali untuk terbangun dalam waktu lama.¹⁷

Hingga saat ini, belum ada antidotum untuk ketamin yang diketahui. Pengobatan utamanya melibatkan perawatan suportif dan menjaga jalan napas, pernapasan, dan sirkulasi. Dekontaminasi gastrointestinal dengan arang aktif dapat dipertimbangkan, sementara obat-obatan seperti benzodiazepin, agonis alfa-2, dan antikolinergik membantu dalam manajemen gejala. Hidrasi dengan kristaloid dapat membantu dalam mengelola hipertermia dan dehidrasi. Periode observasi dan pemantauan berkelanjutan terhadap resolusi pasca-gejala merupakan komponen penting dari pengobatan. Penyalahgunaan ketamin dalam lingkungan rekreasi, dengan berbagai zat, merupakan masalah kesehatan yang signifikan. Sebuah penelitian telah mengungkapkan bahwa ketamin, ketika dikombinasikan dengan obat lain, merupakan kontributor yang signifikan terhadap overdosis dan kematian. Secara khusus, ketamin ditemukan terlibat dalam 79% kasus overdosis dan 89,1% kematian yang terkait dengan penggunaan bersamaan. Hal ini menunjukkan korelasi yang kuat antara penggunaan ketamin dan hasil yang merugikan ketika dikombinasikan dengan zat lain.¹⁷

2.6 Nyeri Pasca Operasi

Nyeri dan mual atau muntah masing-masing merupakan keluhan pasca operasi (pasca operasi) terbanyak dan kedua terbanyak pada pasien. Mual dan muntah pasca operasi lebih mengganggu dibandingkan nyeri pasca operasi yang dirasakan pasien.¹⁸

Nyeri pascaoperasi akut umum terjadi setelah banyak jenis pembedahan, dengan sebagian besar pasien mengalami nyeri berat. Peradangan diperlukan untuk pemulihan struktur dan fungsi normal setelah cedera jaringan. Namun, peradangan pascaoperasi seringkali berlebihan dan karenanya tidak adaptif. Konsekuensi potensial dari respons peradangan sistemik yang berlebihan meliputi penurunan kapasitas fungsional seperti gangguan ambulasi, kelelahan, dan nyeri.^{19,20}

Nyeri pasca operasi dapat menyebabkan komplikasi akut seperti respon fisiologis yang merugikan atau komplikasi kronis seperti pemulihan yang berkepanjangan dan nyeri kronis, terutama jika tidak terkontrol dengan baik, yang dapat meningkatkan aktivitas simpatis eferen dan akibatnya menunda pemulihan fungsional aktivitas sistem pencernaan. Pengendalian nyeri yang tidak tepat dapat menyebabkan pernapasan menjadi dangkal dan mengganggu refleks batuk dan pada akhirnya menyebabkan pasien mengalami komplikasi paru. Nyeri pasca operasi, yang berhubungan dengan durasi anestesi, dianggap sebagai kriteria pemulangan dan penyebab paling penting dari penundaan yang tidak direncanakan dalam pemulangan pasien rawat jalan dan rawat inap. Mengoptimalkan metode pengobatan nyeri pasca operasi dapat meningkatkan kualitas hidup terkait kesehatan.¹⁸

Mengontrol nyeri kronis pasca operasi dapat meningkatkan pemulihan jangka panjang atau kualitas hidup (laporan mandiri). Mengontrol nyeri pasca operasi pada tahap awal, terutama dengan infus epidural terus menerus atau pemasangan kateter perifer, dapat membantu pasien berpartisipasi aktif dalam rehabilitasi pasca operasi dan meningkatkan pemulihan pasca operasi jangka pendek dan jangka panjang. Mengelola nyeri kronis pasca operasi merupakan tantangan dan perhatian utama dalam operasi perut bagian bawah. Metode pengendalian nyeri konvensional tidak menghasilkan analgesia yang cukup pada separuh pasien dan nyeri pasca operasi, oleh karena itu, memperlambat pemulihan pasien. Meskipun histerektomi dapat dilakukan, baik menggunakan anestesi umum maupun anestesi spinal, jenis anestesi yang dipilih berdasarkan kelebihan dan kekurangan metode tersebut, tampaknya mempengaruhi nyeri kronis pasca operasi. Metode tersebut juga dilaporkan mempengaruhi kejadian nyeri kronis pasca operasi. Persetujuan dan kemampuan pasien untuk menjalani operasi jangka panjang efektif dalam memilih Anestesi Umum (GA). Meskipun relaksasi otot yang lebih baik merupakan keuntungan dari GA, kebutuhan akan intubasi merupakan kerugiannya. Di sisi lain, keuntungan dari Anestesi Spinal (SA) termasuk mengurangi perdarahan bedah, mengurangi disritmia jantung selama dan setelah operasi, lebih sedikit episode hipoksia pasca operasi, mengurangi risiko aspirasi asam serta trombosis vena dan arteri dan kebutuhan morfin yang lebih rendah. Selain itu, pemberian opioid tulang belakang untuk mencapai analgesia pasca operasi yang tepat dibatasi oleh dosis, banyaknya komplikasi, dan khususnya hipoventilasi (penekanan pernapasan). Biaya anestesi memainkan peranan penting dalam pemilihan teknik; misalnya operasi kecil yang dilakukan dengan anestesi tulang belakang dilaporkan menyebabkan biaya yang jauh lebih rendah. Tinjauan literatur menunjukkan kontroversi mengenai prioritas GA dan SA; beberapa penelitian menunda kesimpulan akhir untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Meskipun GA digunakan sebagai metode standar, SA digunakan secara luas, oleh karena itu pilihan metode bergantung pada kebijaksanaan ahli anestesi.¹⁸

Setelah histerektomi, nyeri mungkin berasal dari neuropatik atau inflamasi. Nyeri inflamasi disebabkan oleh stimulasi nociceptor perifer oleh mediator inflamasi (sitokin, endotelin, bradikinin, prostaglandin E₂, leukotrien). Nyeri neuropatik disebabkan oleh cedera saraf sensorik aferen yang melintasi bidang bedah.²¹

Reseptor sensibilitas eksteroseptif diwakili oleh ujung saraf bebas. Ekstensi akson neuron terdapat di ganglia akar dorsal saraf tulang belakang (protoneuron). Ini adalah neuron pseudounipolar, yang dendrit panjangnya mencapai penerima dan aksonnya menembus sumsum tulang belakang melalui akar dorsal, tempat ia membuat koneksi sinaptik dengan deutoneuron dengan sensitivitas eksteroseptif. Aksonnya masuk ke sisi

yang berlawanan, tempat ia membentuk traktus spinothalamikus lateral yang menuju ke talamus.²¹

Jika mempertimbangkan jalur utama transmisi sinyal nyeri ke pusat yang lebih tinggi, maka jalur tersebut dibagi menjadi:²¹

- Spinothalamic lateral (neospinothalamic): yang tiba ke nukleus talamik lateral posterior ventral (VPL) yang membawa karakteristik nyeri berikut: durasi, intensitas dan lokasi. Saluran ini menghantarkan nyeri dengan cepat;
- Spinothalamic medial (paleospinothalamic): yang berakhir di garis tengah thalamic dan nukleus intralaminaris. Saraf ini bertanggung jawab untuk memediasi reaksi otonom dan persepsi emosional negatif terhadap nyeri serta transmisi nyeri yang lambat.

Akson neuron ketiga memproyeksikan ke korteks serebral di area sensorik lobus parietal, girus postsentral, area 3, 1, 2. Ketika sinyal saraf mencapai korteks sensorik, orang tersebut menjadi sadar akan rasa sakit. Asosiasi Internasional untuk Studi Nyeri mendefinisikan nyeri sebagai 'pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, atau dijelaskan dalam hal kerusakan tersebut'.²¹

Ada beberapa skala nyeri, seperti *Numerical Rating Scale* (NRS), skala penilaian verbal atau skala analog visual, yang direkomendasikan untuk menilai intensitas nyeri. NRS berlaku untuk penilaian intensitas nyeri satu dimensi di sebagian besar kondisi.²¹

Nyeri pascaoperasi dapat dipengaruhi oleh jenis pembedahan, jenis anestesi, perawatan praoperasi, usia, status emosional, atau pendidikan pasien. Ada banyak penelitian yang membandingkan efisiensi anestesi spinal dengan anestesi umum dalam hal analgesia pascaoperasi, tetapi opioid intratekal digunakan dalam semua penelitian tersebut.²¹

Dokter menangani nyeri pascaoperasi berdasarkan perkiraan mereka tentang tingkat keparahan nyeri yang terkait dengan prosedur pembedahan tertentu, serta keluhan subjektif yang dilaporkan pasien dan data objektif seperti tanda-tanda vital. Pedoman dan standar manajemen nyeri pascaoperasi telah dikembangkan, termasuk rekomendasi untuk penggunaan mediasi adjuvan analgesik hemat opioid dan teknik anestesi regional termasuk kateter epidural dan blok saraf konduksi perifer. Meskipun demikian, banyak pasien memerlukan penggunaan agonis opioid.^{19,1}

Intervensi perioperatif tepat waktu untuk menjamin analgesia segera pada periode pascaoperasi antara lain:²¹

- Parasetamol.
- NSAID non-selektif atau inhibitor selektif COX-2.
- Dosis tunggal deksametason, secara intravena.

- Periode pascaoperasi:
- Acetaminophen (parasetamol) dan NSAID atau inhibitor selektif COX-2.
- *Opioid rescue*.
- COX, siklooksigenase; NSAID, obat antiinflamasi nonsteroid

Nyeri awal pascaoperasi secara keseluruhan bisa parah, tetapi umumnya mereda hingga skor NRS <4 dalam 1 hari. Nyeri yang ditimbulkan dari histerektomi meliputi nyeri insisional, yang awalnya bisa parah, tetapi mereda dalam setengah hari pertama; nyeri visceral, yang membutuhkan waktu lebih lama (hingga satu hari) untuk pulih; dan nyeri bahu, yang lebih ringan, biasanya muncul dalam 24 jam dan dapat berlangsung selama beberapa hari.¹

2.7 Rescue Opioid

Analgesik opioid merupakan landasan pengobatan nyeri pascaoperasi. Penggunaan opioid yang berkepanjangan dan resep yang besar dikaitkan dengan meningkatnya prevalensi penyalahgunaan opioid, kecanduan, dan kematian. Resep yang berlebihan merupakan akar penyebab gelombang pertama epidemi opioid di Amerika Utara; di luar AS dan Kanada, rejimen analgesik pascaoperasi yang menghemat opioid lebih umum dipilih untuk mencegah penggunaan opioid yang terus-menerus. Lamanya penggunaan obat penyelamat opioid adalah sekitar 4 hari dalam sebuah studi AS terkini.^{1,22}

Dalam perawatan pascaoperasi tanpa opioid, analgesik non-opioid merupakan pengobatan utama dan dosis opioid terbatas diberikan untuk diminum sesuai kebutuhan ('obat penyelamat'/*rescue opioid*). Prediktor penggunaan opioid persisten mencakup riwayat penggunaan zat dan nyeri kronis, gangguan afektif dan tingkat keparahan nyeri, saat ini sedikit yang diketahui tentang karakteristik pasien yang berhubungan dengan penggunaan opioid pascaoperasi selama fase pemulihan akut ketika pasien memberikan analgesik sendiri dari rumah. Data awal mengenai penggunaan opioid pascaoperasi dari rumah dalam jalur pascaoperasi tanpa opioid menunjukkan bahwa pengguna opioid melaporkan tingkat nyeri yang lebih tinggi setelah operasi, kemampuan koping yang lebih rendah dan rata-rata lebih muda daripada pasien yang tidak mengonsumsi obat penyelamat opioid.²²

Faktor-faktor yang terkait dengan penggunaan *rescue medication* di rumah sangat mirip dengan faktor risiko yang diketahui untuk penggunaan opioid terus-menerus setelah operasi, seperti nyeri kronis sebelumnya, penggunaan zat sebelumnya, gangguan afektif, dan tingkat keparahan nyeri sebelum operasi. Data observasional prospektif penggunaan *rescue opioid* di rumah setelah operasi rawat jalan di rumah sakit Norwegia, di mana pengobatan pascaoperasi tanpa opioid merupakan perawatan standar menunjukkan faktor risiko penggunaan opioid persisten (usia lebih muda, nyeri akut lebih tinggi, riwayat nyeri

kronis, penggunaan opioid yang berkepanjangan) juga akan terkait dengan penggunaan opioid penyelamat pascaoperasi dalam 2 hari setelah operasi (fase pemulihan akut).²²

2.8 Kadar Kortisol Pasca Operasi

Trauma bedah, dan khususnya trauma bedah yang berhubungan dengan operasi besar, menimbulkan perubahan fisiologis mendalam yang melibatkan reaksi metabolik (neuroendokrin), inflamasi, dan imun yang menyebabkan perubahan luas pada fungsi organ tubuh. Efek keseluruhan ini umumnya disebut sebagai respons stres terhadap pembedahan. Besarnya respons stres secara kasar sebanding dengan tingkat keparahan pembedahan dan ini memengaruhi komplikasi pascaoperasi serta pemulihan dan morbiditas pasien.²³

Trauma bedah mengaktifkan perubahan adaptif dalam sistem neurohormonal dan respons peradangan. Mekanisme utama yang bertanggung jawab atas hipersekresi kortisol sebagai respons terhadap stres dijalankan oleh sinyal saraf aferen yang berasal dari lokasi bedah, yang kemudian merangsang hipotalamus untuk melepaskan hormon pelepas kortikotropin dan vasopresin arginin. Kedua peptida ini kemudian merangsang sekresi hormon adrenokortikotropik dari hipofisis anterior, yang merangsang sekresi kortisol oleh korteks adrenal. Pembedahan dapat dianggap sebagai model standar untuk menilai respons kortisol terhadap stres dan faktor pengubah yang relevan. Pembedahan menimbulkan respons stres sistemik terkendali yang meliputi berbagai efek endokrin, imun, dan kardiovaskular.⁸

Dalam penelitian sebelumnya, pendekatan laparoskopi dan bedah terbuka menyebabkan peningkatan kadar kortisol serum. Kesamaan respons kortisol antara kedua kelompok menunjukkan bahwa histerektomi laparoskopi, meskipun tidak adanya sayatan perut yang substansial, menyebabkan respons stres yang signifikan mirip dengan yang dihasilkan dari histerektomi perut. Peningkatan kadar kortisol setelah teknik bedah menunjukkan bahwa aktivasi respons neuroendokrin yang cukup besar terjadi setelah operasi. Hal ini juga menunjukkan bahwa rangsangan utama untuk meningkatkan sekresi hormonal adalah aktivitas aferen viseral dan peritoneal dan bukan rangsangan yang timbul dari dinding perut. Hal ini didukung oleh penurunan cepat kadar kortisol serum segera setelah deflasi peritoneal.²³

Ditemukan bahwa respons kortisol terhadap stres bedah bervariasi secara signifikan pada pasien yang menjalani operasi minimal invasif (tingkat I) dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi sedang dan sangat invasif (tingkat II dan III). Pada hari operasi, produksi kortisol meningkat 2 kali lipat (tingkat I), 4 kali lipat (tingkat II) dan 3,5 kali lipat (tingkat III) dibandingkan dengan populasi referensi individu sehat.⁸

Menariknya, prosedur tingkat I tidak menyebabkan puncak kortisol perioperatif. Selain itu, kortisol menurun dibandingkan dengan pengukuran prabedah, yang mungkin dijelaskan oleh fakta bahwa stimulus stres (minor) dinetralisir oleh faktor lain, seperti anestesi dan sedasi.⁸

Ditemukan bahwa respons kortisol tidak berbeda secara substansial antara operasi invasif sedang (tingkat II) dan sangat invasif (tingkat III) dengan kortisol serum mencapai puncaknya antara waktu ekstubasi dan 18 jam setelah operasi, dan peningkatan konsentrasi kortisol tercatat hingga 1 minggu setelah operasi. Studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis saat ini sangat heterogen dalam hal pemilihan pasien, teknik bedah dan anestesi, perawatan peri-operatif dan aspek metodologis—semua faktor ini dapat memengaruhi respons stres kortisol terhadap operasi. Baru-baru ini, Khoo et al melaporkan respons kortisol peri-operatif setelah stratifikasi prosedur bedah menurut sistem penilaian POSSUM dan mengamati korelasi positif puncak kortisol dengan invasifitas prosedur bedah.⁸

Studi yang diterbitkan sebelum 1990 menunjukkan bahwa kortisol serum selama operasi besar meningkat dengan cepat tetapi biasanya kembali ke nilai dasar dalam 24-48 jam. Studi oleh Naito et al mengukur kortisol pada interval 1 jam pada pasien yang menjalani operasi perut bagian atas elektif hingga POD-7 dan menunjukkan bahwa kadar kortisol tetap tinggi selama lebih dari 3 hari setelah operasi, dengan hilangnya ritme sirkadian.⁸

Pasien yang lebih tua cenderung memiliki respons kortisol perioperatif yang lebih tinggi. Hal ini sebagian dapat dijelaskan oleh fakta bahwa pasien-pasien ini (a) dapat memiliki beberapa penyakit penyerta dan status kinerja praoperatif yang lebih buruk, (b) memiliki risiko komplikasi pascaoperatif yang lebih tinggi dan (c) sering memerlukan pembedahan nonelektif. Selain itu, beberapa perubahan fisiologis terkait usia pada sumbu HPA harus diperhitungkan. Faktanya, pasien yang lebih tua dan tidak stres menunjukkan ritme kortisol sirkadian yang datar dan cenderung memiliki nilai kortisol yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang lebih muda. Faktor pengganggu lebih lanjut adalah bahwa pengukuran kortisol mungkin meremehkan produksi kortisol sebenarnya pada pasien yang lebih tua. Faktanya, beberapa penulis mengamati penurunan globulin pengikat kortisol (CBG) seiring bertambahnya usia, terutama pada pria, meskipun hal ini belum dikonfirmasi oleh yang lain. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki mekanisme mana yang sebenarnya memengaruhi respons kortisol terkait usia yang disebabkan oleh pembedahan. Faktanya, jumlah pasien lanjut usia yang menjalani prosedur pembedahan meningkat selama beberapa dekade terakhir, dan nilai kortisol pascaoperasi yang lebih tinggi pada populasi pasien lanjut usia berkorelasi dengan peningkatan risiko komplikasi (misalnya, disfungsi kognitif).⁸

2.8 Perbandingan Lidokain dan Ketamin Perioperatif

2.8.1 Berdasarkan Intensitas Nyeri

Pasien yang menerima lidokain terbukti memiliki konsumsi opioid yang lebih sedikit, yang menghasilkan kualitas pemulihan yang lebih baik. Demikian pula, dilaporkan bahwa lidokain intravena mengurangi intensitas nyeri pascaoperasi, konsumsi fentanil, dan frekuensi pemberian PCA yang diukur dengan jumlah penekanan tombol dalam 12 jam pertama setelah herniorafi inguinalis.⁶

Sifat analgesik lidokain sistemik dapat dijelaskan dengan blokade konduksi saraf di lokasi luka operasi, yang menumpulkan respons neurogenik, dan oleh sifat anti-inflamasinya. Blokade saluran natrium lidokain menyebabkan penghambatan aktivitas saraf spontan dan yang ditimbulkan, yang mengurangi hiperaktivitas saraf, meningkatkan analgesia pascaoperasi. Efek analgesik lidokain dapat bertahan bahkan setelah penurunan kadar plasmanya. Dalam penelitian kami, penurunan skor nyeri VAS, frekuensi pemberian PCA, dan total konsumsi fentanil bertahan hingga 12 jam pascaoperasi. Perpanjangan efek analgesik yang nyata ini melampaui waktu infus dan waktu paruh plasma 20 menunjukkan bahwa lidokain sistemik memengaruhi target selain saluran natrium yang digerakkan oleh tegangan, yang mungkin terkait dengan pencegahan hipersensitivitas sentral atau perifer atau penghambatan reseptor NMDA.⁶

Lidokain juga memiliki sifat antiinflamasi yang signifikan, mengurangi pelepasan sitokin dengan menghambat aktivasi neutrofil. Selain itu, lidokain diketahui menekan proliferasi limfosit dan mengurangi produksi sitokin pro dan antiinflamasi, yang memengaruhi reaksi inflamasi fase akut. Studi kami mengevaluasi konsentrasi CRP sebagai protein reaktan fase akut, yang menunjukkan korelasi positif dengan tingkat keparahan inflamasi.⁶

Protein C-reaktif meningkat pada periode pascaoperasi, mencapai puncaknya pada 2-3 hari pascaoperasi dan kemudian kembali normal setelah 2 minggu. Kami mencatat peningkatan CRP setelah gastrektomi subtotal. Selain itu, kami menemukan bahwa kadar CRP secara signifikan lebih rendah pada hari ke-3 pascaoperasi pada kelompok lidokain dibandingkan pada kelompok plasebo. Perbedaan signifikan antara kelompok ini menunjukkan bahwa lidokain sistemik melemahkan dampak trauma bedah dalam hal efek antiinflamasi. Berbeda dengan penelitian kami, penelitian lain melaporkan tidak ada perubahan signifikan pada nilai CRP setelah operasi ginjal laparoskopi dan kolektomi laparoskopi.⁶

Banyak bukti menunjukkan manfaat ketamin dalam mengobati nyeri berat, termasuk kondisi seperti trauma, patah tulang, nyeri perut dan panggul, nyeri punggung bawah, dan nyeri ekstremitas. Selain aplikasi anestesiya, ketamin terbukti sangat berharga dalam

manajemen nyeri, mengatasi depresi yang resistan terhadap pengobatan, mengelola ide bunuh diri, dan mengobati status epileptikus refrakter, dengan indikasi spesifik yang menunggu persetujuan FDA. Ketika digunakan untuk manajemen nyeri, dosis sub-disosiatif, yang juga dikenal sebagai ketamin dosis rendah, digunakan sendiri atau sebagai tambahan untuk obat pereda nyeri lainnya. Ketamin aman dan efektif untuk digunakan dalam kombinasi dengan obat nyeri nonsteroid suntik serta opioid. Karena kekhawatiran tentang penggunaan opioid telah meningkat, obat ini menjadi lebih diterima secara luas. Dosis menentukan aplikasi dan efek obat yang dihasilkan, yang menyebabkan variasi dalam protokol peresepan. Fleksibilitas ini membuat ketamin berharga baik dalam anestesi maupun manajemen nyeri.¹⁷

Ketamin dengan dosis sub anestesi memiliki efek analgesik yang telah digunakan untuk menghilangkan nyeri kronis. Beberapa uji klinis telah melaporkan bahwa ketamin dapat diberikan selama anestesi untuk mengurangi kebutuhan opioid untuk menghilangkan nyeri pascaoperasi. Tinjauan Cochrane pada tahun 2006 melaporkan bahwa "Ketamin dalam dosis subanestesi efektif dalam mengurangi kebutuhan analgesik dalam 24 jam pertama setelah operasi". Ketamin juga menurunkan konsumsi analgesik pascaoperasi karena pencegahan toleransi opioid. Dampak ini juga terlihat pada penggunaan dosis subanestesi ketamin (0,15 mg/kg) selama anestesi spinal untuk operasi caesar.²⁴

Ketamin memiliki sifat pereda nyeri yang signifikan dibandingkan dengan plasebo pada jam-jam pertama setelah operasi SC. Total konsumsi analgesik pada wanita dalam kelompok ketamin secara signifikan lebih rendah daripada wanita dalam kelompok kontrol. Peran ketamin dalam mengurangi kebutuhan analgesia opium dilaporkan dalam beberapa penelitian. Uji klinis yang menggunakan ketamin dosis rendah telah menunjukkan sejumlah mekanisme untuk efek analgesik. Mekanisme ini meliputi efek supraspinal, pencegahan toleransi opioid akut, dan penekanan sensitisasi sentral, yaitu fenomena di mana neuron akar dorsal meningkatkan laju pelepasan spontan, responsivitas, dan memperluas bidang reseptifnya sebagai respons terhadap rangsangan nyeri yang berulang.²⁴

Baik ketamin maupun lidokain secara signifikan menurunkan skor nyeri VAS rata-rata dibandingkan dengan plasebo ($P < 0,05$) saat istirahat dan selama batuk atau bergerak hingga 48 jam pascaoperasi. Skor nyeri *Visual Analog Scale* (VAS) secara signifikan lebih rendah pada lidokain dibandingkan dengan ketamin dalam 12 jam pertama pascaoperasi ($P < 0,05$).⁹

Lidokain IV mempunyai efek analgesik, antihiperalgesik, dan antiinflamasi yang dimediasi oleh berbagai mekanisme termasuk blokade saluran natrium yang diatur tegangannya, sinyal reseptor yang digabungkan dengan protein G, antagonisme NMDA, penekanan sensitisasi sentral dan penghambatan refleksi visceromotor.⁹

Efek anti-inflamasi lidokain mungkin dapat dijelaskan oleh akumulasi neutrofil yang lebih rendah di lokasi cedera dan pelepasan mediator inflamasi yang berkurang. Tindakan ini membenarkan penggunaannya dalam pendekatan multimodal untuk analgesia pascaoperasi.⁹

2.8.2 Berdasarkan Rescue Opioid

Ketamin bekerja terutama sebagai antagonis reseptor NMDA. Ketamin mengurangi sensitisasi sentral yang disebabkan oleh cedera jaringan dan menurunkan perkembangan toleransi opioid. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa infus IV kontinu dosis rendah ketamin selama 24 jam yang dikombinasikan dengan PCA morfin mengurangi konsumsi morfin hingga 33% tanpa peningkatan efek samping seperti sedasi atau gangguan kejiwaan akibat ketamin.⁹

Efek anti-inflamasi ketamin telah didokumentasikan dalam beberapa penelitian. Efek ketamin pada respon inflamasi perioperatif telah dipelajari pada pasien yang menjalani artroplasti panggul total, histerektomi, torakotomi, dan operasi jantung dan tulang belakang. Peran ketamin sebagai komponen proses pemulihan perioperatif masih belum jelas.⁹

Dalam meta-analisis studi yang melibatkan lebih dari 2000 pasien, penulis menemukan bahwa dosis subanestesi ketamin perioperatif mengurangi konsumsi morfin PCA 24 jam. Efek sampingnya ringan atau tidak ada. Tinjauan naratif yang lebih baru menyimpulkan bahwa ketamin efektif dalam mengendalikan nyeri pascaoperasi, tetapi tidak ada konsensus tentang metode pemberian ketamin terbaik.⁹

Beberapa studi telah mengevaluasi kegunaan infus lidokain perioperatif dalam bedah ginekologi. Dalam sebuah studi terhadap 93 wanita yang menjalani histerektomi, bolus 1,5 mg/kg diikuti oleh infus lidokain 3 mg/kg dibandingkan dengan plasebo dalam rejimen analgesik multimodal. Tidak ada perbedaan dalam nyeri, lama tinggal di rumah sakit, atau pemulihan antara kedua kelompok. Dalam studi ini, asetaminofen dan celecoxib diberikan sebelum operasi kepada semua pasien yang menunjukkan adanya potensi faktor pengganggu. Periode lidokain pascaoperasi bervariasi untuk semua pasien, dengan kisaran tiga jam hingga 24 jam. Sebuah studi yang lebih baru terhadap 45 pasien yang menjalani histerektomi, menemukan bahwa pasien yang menerima bolus lidokain 1,5 mg/kg dan infus 2 mg/kg/jam memerlukan lebih sedikit remifentanil intraoperatif daripada kontrol yang cocok. Dalam RCT tindak lanjut dari 64 pasien yang menjalani histerektomi terbuka, tidak ditemukan perbedaan dalam tes jalan enam menit, konsumsi opioid, atau skor nyeri dua hari pasca operasi pada pasien yang menerima infus lidokain dibandingkan dengan plasebo. Hasil ini bertentangan dengan studi tindak lanjut dari 40 pasien yang secara acak ditugaskan untuk menerima lidokain pada 2 mg/kg/jam atau salin pada tingkat yang sama. Jumlah total remifentanil yang diberikan secara signifikan lebih rendah

daripada kelompok salin (472 µg vs 167 µg, $p < 0,001$) dan waktu untuk flatus dan defekasi lebih pendek pada kelompok lidokain dibandingkan dengan kontrol (1972 menit vs. 1452 menit, $p < 0,001$). Lebih jauh lagi, pada enam jam pasca operasi terdapat lebih sedikit gejala PONV pada kelompok lidokain dibandingkan dengan kontrol meskipun tidak ditemukan perbedaan pada 24 jam. Studi ini menunjukkan bahwa lidokain dapat memperbaiki nyeri pada operasi ginekologi. Hasil ini dikonfirmasi dalam studi terhadap 50 pasien yang menjalani operasi ginekologi laparoskopi. Pasien menerima bolus lidokain 1 mg/kg diikuti dengan infus lidokain atau infus salin. Pada pasien yang menerima lidokain, waktu hingga flatus pertama lebih singkat ($p = 0,02$) dan skor nyeri membaik ($p = 0,02$). Lidokain bekerja sama dengan deksmedetomidin pada pasien kontrol nyeri pascaoperasi yang menjalani histerektomi abdomen. Tidak ada perbedaan signifikan pada skor VAS 1 hingga 48 jam pascaoperasi menggunakan lidokain atau deksmetatomidin. Namun, lidokain dikaitkan dengan waktu hingga flatus yang secara signifikan lebih singkat ($p < 0,001$).⁵

Studi-studi menunjukkan pengurangan konsumsi opioid 24 jam sekitar 50% pada pasien rawat jalan yang menjalani operasi laparoskopi, kolesistektomi, dan kolektomi laparoskopi. Studi terbaru lain menemukan bahwa lidokain IV mengurangi konsumsi morfin pascaoperasi secara keseluruhan sekitar 66% serta skor nyeri saat istirahat dan selama batuk selama 2 hari pascaoperasi pertama. Tinjauan Cochrane yang lebih baru menganalisis 45 studi (2802 pasien) dan menunjukkan bahwa nyeri segera setelah operasi dan hingga 24 jam berkurang dengan infus lidokain jika dibandingkan dengan plasebo atau perawatan biasa.⁹

Hasil studi sebelumnya menunjukkan bahwa lidokain dan ketamin sistemik juga secara signifikan memperbaiki fungsi usus pascaoperasi dan mengurangi durasi rawat inap dibandingkan dengan ketamin. Pemulihan secara signifikan lebih baik dengan lidokain daripada ketamin. Waktu rata-rata untuk kentut pertama dan buang air besar secara signifikan dipersingkat hingga 23 jam dan durasi rawat inap berkurang rata-rata 1,8 hari pada pasien yang diobati dengan lidokain dibandingkan dengan ketamin.⁹

2.8.3 Berdasarkan Kadar Kortisol Pasca Operasi

Hormon hipofisis bekerja pada organ targetnya masing-masing sehingga menyebabkan pelepasan hormon seperti hormon stres dan kortisol. Selama dan setelah operasi, kadar ACTH dan kortisol yang tinggi tetap ada di dalam darah. Selain tingkat pembedahan, tingginya kadar kortisol juga dipengaruhi oleh anestesi. Jenis anestesi juga menentukan pengaruhnya terhadap kadar kortisol, dengan anestesi umum meningkatkan kadar kortisol lebih tinggi segera setelah pemberian dan kembali ke tingkat normal setelah 24-48 jam setelah operasi tanpa komplikasi. Durasi operasi berpengaruh pada kadar

kortisol harian. Kadar kortisol bedah pada periode selanjutnya (misalnya malam hari) telah dilaporkan menghasilkan kembalinya tingkat normal lebih awal dibandingkan dengan periode sebelumnya (yaitu pagi hari). Peningkatan kadar kortisol dalam respons stres yang parah, laju pemecahan protein melebihi sintesis protein, menghasilkan katabolisme bersih protein otot untuk menyediakan substrat untuk glukoneogenesis. Substrat lebih lanjut untuk glukoneogenesis disediakan melalui pemecahan lemak.¹⁰

Efek infus lidokain terhadap respon neuroendokrin terhadap trauma bedah adalah dengan menghambat aktivasi simpatis dan menekan pelepasan kortisol. Hal ini mungkin disebabkan oleh penghambatan kemonosireseptor oleh infus lidokain perioperatif dan karenanya penurunan input saraf sensorik yang menyebabkan efek antihiperalgik sentral dan penurunan konsumsi analgesik pasca operasi. Perlu juga dicatat bahwa efek lidokain berhubungan dengan operasi yang disertai dengan trauma jaringan besar seperti laparotomi.¹⁰

Mekanisme anestesi lokal lidokain intravena dalam menghambat respon simpatis tampaknya merupakan hasil dari peningkatan ambang stimulasi saluran napas, penghambatan sentral transmisi simpatis, dan depresi langsung respon kardiovaskular. Lidokain yang diberikan secara sistemik bekerja pada saluran natrium berpintu tegangan dan memberikan analgesia pada tingkat tulang belakang, yang diharapkan dapat mengurangi konsentrasi minimum isofluran alveolar dan melemahkan respons stres terhadap stimulasi bedah.¹⁰

Sementara itu, secara klinis ketamin dapat meningkatkan tekanan arteri dan menjaga stabilitas sirkulasi, terutama sebagai akibat dari penghambatan sekresi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, ketamin bekerja pada metabolisme triptofan dan bioproduk seperti kynurenine; suatu produk yang diketahui sebagai modulator fungsi reseptor NMDA, dan pada produksi kortisol.²⁵

