

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Fisiologi nyeri**

Definisi nyeri berdasarkan International Association for the Study of Pain (IASP, 1979) adalah pengalaman sensori dan emosi yang tidak menyenangkan dimana berhubungan dengan kerusakan jaringan atau potensial terjadi kerusakan jaringan.<sup>1,2</sup>

Sebagaimana diketahui bahwa nyeri tidaklah selalu berhubungan dengan derajat kerusakan jaringan yang dijumpai. Namun nyeri bersifat individual yang dipengaruhi oleh genetik, latar belakang kultural, umur dan jenis kelamin. Kegagalan dalam menilai faktor kompleks nyeri dan hanya bergantung pada pemeriksaan fisik sepenuhnya serta tes laboratorium mengarahkan kita pada kesalahpahaman dan terapi yang tidak adekuat terhadap nyeri, terutama pada pasien-pasien dengan resiko tinggi seperti orang tua, anak-anak dan pasien dengan gangguan komunikasi.<sup>2,7,10,11</sup>

Setiap pasien yang mengalami trauma berat (tekanan, suhu, kimia) atau pasca pembedahan harus dilakukan penanganan nyeri yang sempurna, karena dampak dari nyeri itu sendiri akan menimbulkan metabolic stress response (MSR) yang akan mempengaruhi semua sistem tubuh dan memperberat kondisi pasiennya. Hal ini akan merugikan pasien akibat timbulnya perubahan fisiologi dan psikologi pasien itu sendiri, seperti: <sup>1,2,3,9</sup>

- Perubahan kognitif (sentral): kecemasan, ketakutan, gangguan tidur dan putus asa.
- Perubahan neurohumoral: hiperalgesia perifer, peningkatan kepekaan luka.
- Plastisitas neural (kornu dorsalis), transmisi nosiseptif yang difasilitasi sehingga meningkatkan kepekaan nyeri.
- Aktivasi simpatoadrenal: pelepasan renin, angiotensin, hipertensi, takikardi.
- Perubahan neuroendokrin: peningkatan kortisol, hiperglikemi, katabolisme.

Tipe nyeri ada beberapa jenis, pertama yaitu nyeri nosiseptif yang disebabkan oleh aktivitas nosiseptor (reseptor nyeri) sebagai respon terhadap stimuli yang berbahaya. Nosiseptif sebenarnya merupakan alur nyeri yang dimulai dari transduksi, transmisi, modulasi sampai persepsi; kedua adalah nyeri neuropatik yang disebabkan oleh sinyal yang diproses di sistem saraf perifer atau pusat yang menggambarkan kerusakan sistem saraf perifer atau pusat yang menggambarkan kerusakan sistem saraf.<sup>1,3,8,9,10,12</sup>

Nosiseptor adalah aferen-aferen primer yang berespon terhadap stimulus yang berbahaya dan intens. Pertama, stimulus mencetuskan aktivitas pada grup aferen primer di neuron-neuron ganglion sensorik (nosiseptor). Melalui sistem spinal dan berbagai sistem intersegmental, informasi tersebut mengakses pusat supraspinal di batang otak dan talamus. Sistem proyeksi ini mewakili dasar rangsangan somatik dan visera yang memberikan hasil berupa usaha menarik diri atau keluhan verbal. Nosisepsi merupakan istilah yang menunjukkan proses

penerimaan yang menunjukkan proses penerimaan informasi nyeri yang dibawa dari reseptor perifer di kulit dan visera ke korteks serebri melalui penyiaran neuron-neuron. Neuron-neuron sensorik pada akar dorsal ganglia mempunyai ujung tunggal yang bercabang ke akson perifer dan sentral. Akson perifer mengumpulkan input sensorik dari reseptor jaringan, sementara akson sentral menyampaikan input sensorik tersebut ke medula spinalis dan batang otak. Akson sensorik (afere nosiseptif) tersebar luas di seluruh tubuh (kulit, persendian, visera dan meningen).<sup>10,13,14</sup>

Nyeri merupakan suatu bentuk peringatan akan adanya bahaya kerusakan jaringan. Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noksius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medulla spinalis, batang otak, thalamus dan korteks serebri. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak.<sup>15,16</sup>

Perjalanan nyeri termasuk suatu rangkaian proses neurofisiologis kompleks yang disebut sebagai nosiseptif (nociception) yang merefleksikan empat proses komponen yang nyata yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi, dimana terjadinya stimuli yang kuat diperifer sampai dirasakannya nyeri di susunan saraf pusat (cortex cerebri).<sup>1,3</sup>

### **1) Proses Transduksi**

Proses dimana stimulus noksius diubah ke impuls elektrik pada ujung saraf. Suatu stimuli kuat (noxious stimuli) seperti tekanan fisik kimia, suhu dirubah

menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf perifer (nerve ending) atau organ-organ tubuh (reseptor meisneri, merkel, corpusculum paccini, golgi mazoni). Kerusakan jaringan karena trauma baik trauma pembedahan atau trauma lainnya menyebabkan sintesa prostaglandin, dimana prostaglandin inilah yang akan menyebabkan sensitisasi dari reseptor-reseptor nosiseptif dan dikeluarkannya zat-zat mediator nyeri seperti histamin, serotonin yang akan menimbulkan sensasi nyeri. Keadaan ini dikenal sebagai sensitisasi perifer.<sup>1,3,6,9,15</sup>

## **2) Proses Transmisi**

Proses penyaluran impuls melalui saraf sensoris sebagai lanjutan proses transduksi melalui serabut A-delta dan serabut C dari perifer ke medulla spinalis, dimana impuls tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke thalamus oleh tractus spinothalamicus dan sebagian ke traktus spinoretikularis. Traktus spinoretikularis terutama membawa rangsangan dari organ-organ yang lebih dalam dan viseral serta berhubungan dengan nyeri yang lebih difus dan melibatkan emosi. Selain itu juga serabut-serabut saraf disini mempunyai sinaps interneuron dengan saraf-saraf berdiameter besar dan bermielin. Selanjutnya impuls disalurkan ke thalamus dan somatosensoris di cortex cerebri dan dirasakan sebagai persepsi nyeri

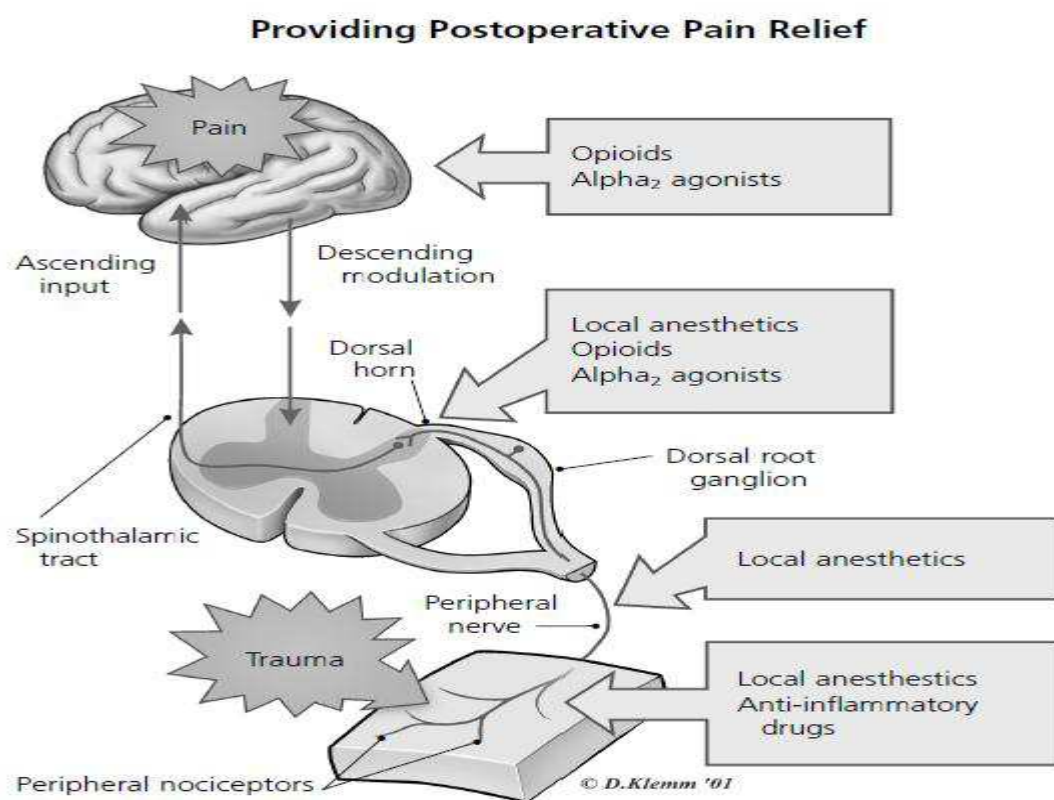
## **3) Proses Modulasi**

Proses perubahan transmisi nyeri yang terjadi disusunan saraf pusat (medulla spinalis dan otak). Proses terjadinya interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh tubuh kita dengan input nyeri yang masuk ke kornu posterior medulla spinalis merupakan proses ascenden yang dikontrol oleh otak.

Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat menekan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Dimana kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Inilah yang menyebabkan persepsi nyeri sangat subjektif pada setiap orang.<sup>1,3,9,15</sup>

#### 4) Persepsi

Hasil akhir dari proses interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya akan menghasilkan suatu proses subjektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri, yang diperkirakan terjadi pada thalamus dengan korteks sebagai diskriminasi dari sensorik.<sup>3,7,8,17</sup>



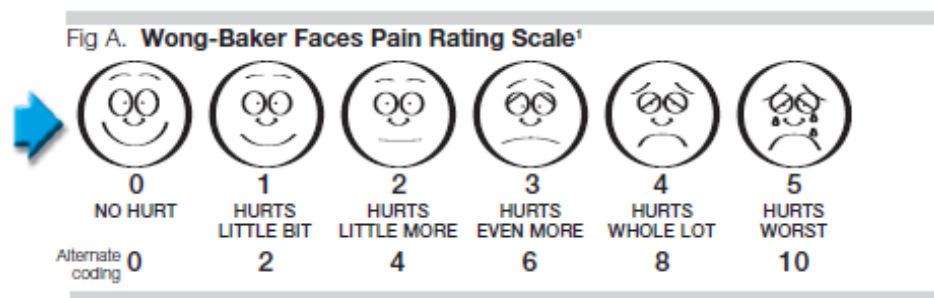
**Gambar 1.** Pain Pathway<sup>10</sup>

Pada beberapa jurnal menyebutkan nyeri luka operasi tingkat moderate sampai severe 30 - 40% berkurang 24 - 48 jam pasca operasi. Penilaian derajat nyeri merupakan elemen yang penting untuk menentukan terapi nyeri pasca pembedahan yang efektif. Skala penilaian nyeri dan keterangan pasien digunakan untuk menilai derajat nyeri. Intensitas nyeri harus dinilai sedini mungkin selama pasien dapat berkomunikasi dan menunjukkan ekspresi nyeri yang dirasakan.<sup>1,2,18</sup>

Ada beberapa skala penilaian nyeri pada pasien sekarang ini:<sup>1,2,8,9,10</sup>

### 1) **Wong-Baker Faces Pain Rating Scale**

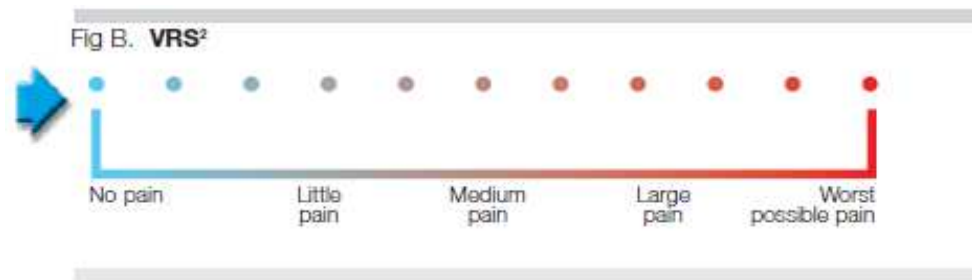
Skala dengan enam gambar wajah dengan ekspresi yang berbeda, dimulai dari senyuman sampai menangis karena kesakitan. Skala ini berguna pada pasien dengan gangguan komunikasi, seperti anak-anak, orang tua, pasien yang kebingungan atau pada pasien yang tidak mengerti dengan bahasa lokal setempat



**Gambar 2.** Wong Baker Faces Pain rating Scale<sup>10</sup>

### 2) **Verbal Rating Scale (VRS)**

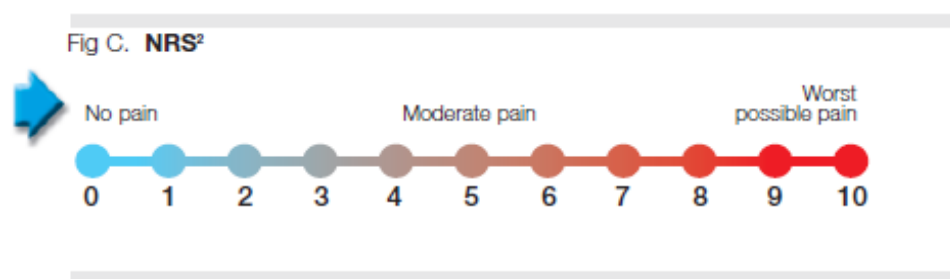
Pasien ditanyakan tentang derajat nyeri yang dirasakan berdasarkan skala lima poin: tidak nyeri, ringan, sedang, berat, dan sangat berat.



**Gambar 3.** Verbal Rating Scale<sup>10</sup>

### 3) Numerical Rating Scale (NRS)

Pertama sekali dikemukakan oleh Downie dkk pada tahun 1978, dimana pasien ditanyakan tentang derajat nyeri yang dirasakan dengan menunjukkan angka 0 – 5 atau 0 – 10, dimana angka 0 menunjukkan tidak ada nyeri dan angka 5 atau 10 menunjukkan nyeri yang hebat.

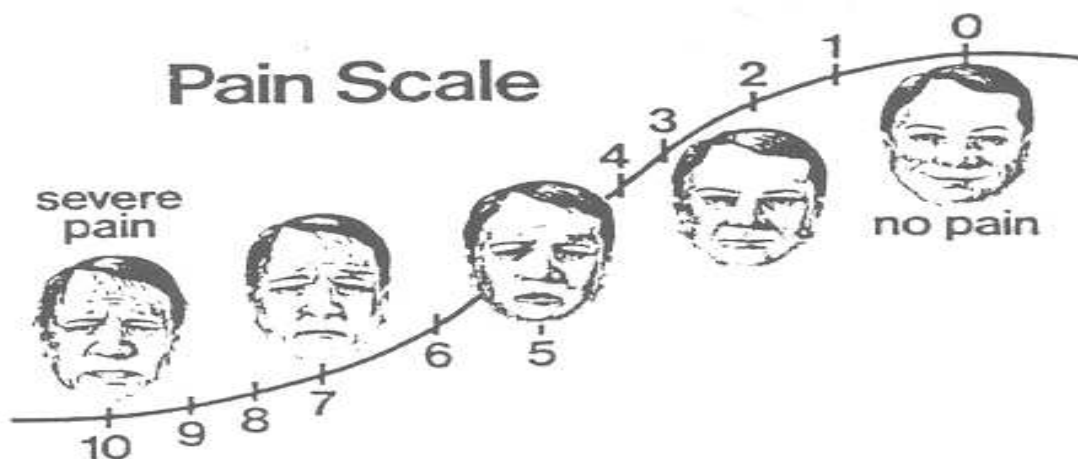


**Gambar 4.** Numerical Rating Scale<sup>10</sup>

### 4) Visual Analogue Scale (VAS)

Skala yang pertama sekali dikemukakan oleh Keele pada tahun 1948 yang merupakan skala dengan garis lurus 10 cm, dimana awal garis (0) penanda tidak ada nyeri dan akhir garis (10) menandakan nyeri hebat. Pasien diminta untuk membuat tanda digaris tersebut untuk mengekspresikan nyeri yang dirasakan.

Penggunaan skala VAS lebih gampang, efisien dan lebih mudah dipahami oleh penderita dibandingkan dengan skala lainnya. Penggunaan VAS telah direkomendasikan oleh Coll dkk karena selain telah digunakan secara luas, VAS juga secara metodologis kualitasnya lebih baik, dimana juga penggunaannya realtif mudah, hanya dengan menggunakan beberapa kata sehingga kosa kata tidak menjadi permasalahan. Willianson dkk juga melakukan kajian pustaka atas tiga skala ukur nyeri dan menarik kesimpulan bahwa VAS secara statistik paling kuat rasionya karena dapat menyajikan data dalam bentuk rasio. Nilai VAS antara 0 – 4 cm dianggap sebagai tingkat nyeri yang rendah dan digunakan sebagai target untuk tatalaksana analgesia. Nilai VAS > 4 dianggap nyeri sedang menuju berat sehingga pasien merasa tidak nyaman sehingga perlu diberikan obat analgesic penyelamat (rescue analgetic).



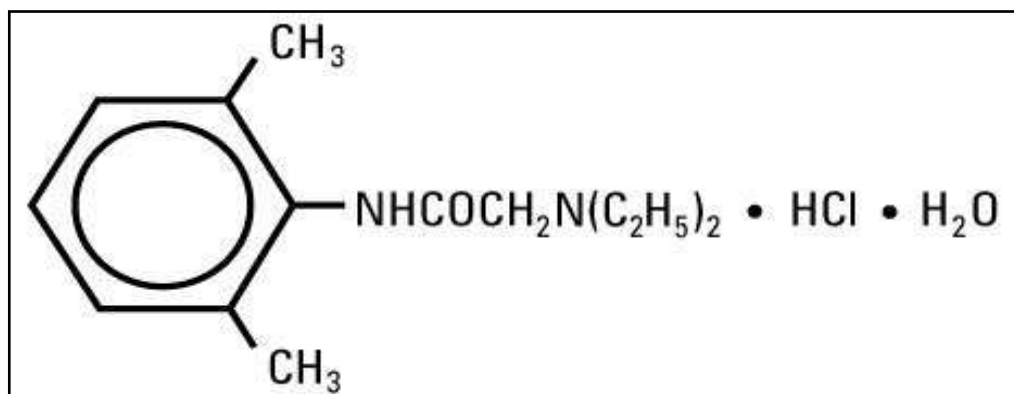
**Gambar 5.** Visual Analogue Scale<sup>10</sup>



Impuls yang diteruskan ke sel-sel neuron di kornu antero-lateral akan mengaktifkan sistem simpatis. Akibatnya, organ-organ yang diinervasi oleh sistem simpatis akan teraktifkan. Nyeri akut baik yang ringan sampai yang berat akan memberikan efek pada tubuh, salah satunya terhadap sistem kardiovaskuler. Pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi. Terjadi gangguan perfusi, hipoksia jaringan akibat dari efek nyeri akut terhadap kardiovaskuler berupa peningkatan produksi katekolamin, angiotensin II, dan anti deuretik hormon (ADH) sehingga mempengaruhi hemodinamik tubuh seperti hipertensi, takikardi dan peningkatan resistensi pembuluh darah secara sistemik.

## 2.2 Lidocain

Lidokain [2 - (diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide] adalah anestesi lokal yang banyak digunakan, dan dianggap sebagai prototipe dari anestesi lokal golongan amino-amid. Lidokain bersifat basa lemah (pKa konstanta ionisasi 7,9), dan sulit larut dalam air.



Gambar 6. Susunan kimia lidocain<sup>3</sup>

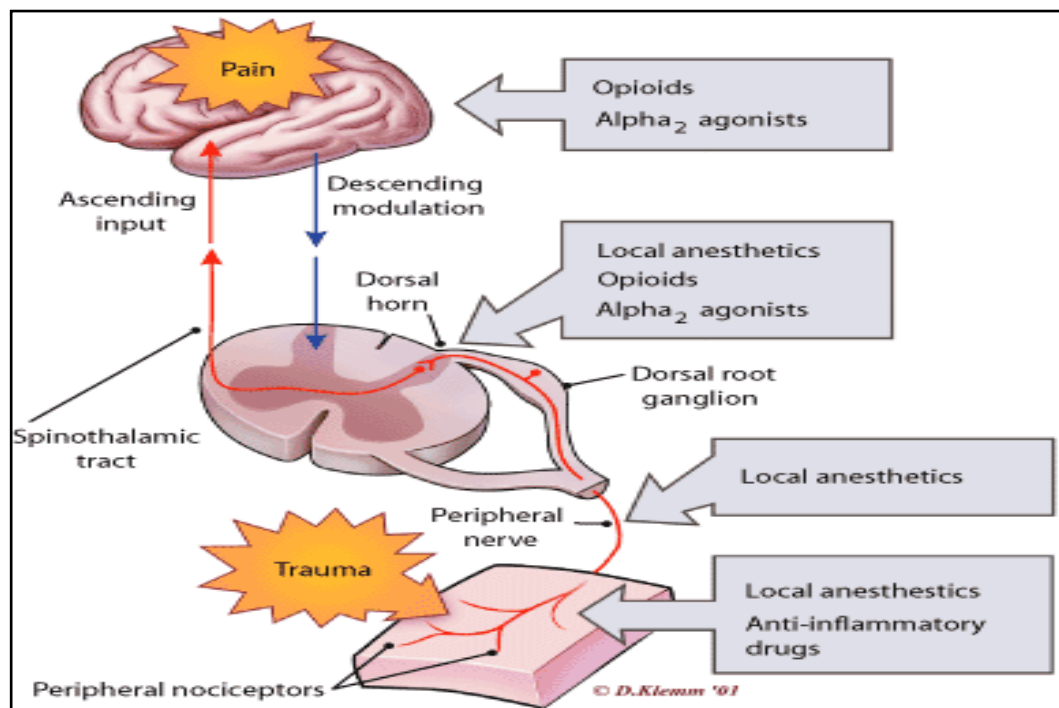
Kanal natrium bervoltase (Nav) merupakan reseptor target yang dipengaruhi lidokain. Reseptor ini dibentuk oleh kompleks protein yang terglykosilasi dengan satu sub unit  $\alpha$  (33.000 sampai 38.000 Dalton), dan  $\beta$ 1 sampai  $\beta$ 4 (260.000 Dalton). Subunit ini memiliki empat domain homolog (1 sampai 4), masing-masing memiliki enam segmen transmembran helicoidal (S1 hingga S6) dan regio nonhelicoidal antara S5 dan S6 (segmen P), di mana terdapat kanal natrium. Pada mamalia, kanal natrium bervoltase memiliki sembilan jenis subunit (Nav 1,1-1,9), dan beberapa diantaranya berhubungan dengan nyeri neuropatik (Nav 1,3, 1,7, 1,8, dan 1,9) dan sisanya dengan nyeri inflamasi (Nav 1,7, 1,8, dan 1,9).<sup>1,3,4</sup>

Setelah melintasi membran neuron, pH intraseluler mengubah lidokain ke dalam bentuk terionisasi, yang memiliki efek ireversibel pada segmen S6 dalam domain 4 sub unit  $\alpha$  di dalam kanal natrium bergerbang tegangan. Sebagai obat anestesi, lidokain menaikkan ambang batas eksitabilitas listrik secara bertahap, sehingga puncak potensial aksi menurun, konduksi impuls saraf kemudian melambat, dan faktor keamanan untuk konduksi menurun. Hal ini mengurangi kemungkinan terjadinya penjalaran potensial aksi dan akhirnya konduksi saraf mengalami kegagalan. Hilangnya sensorik bersifat progresif dan dalam urutan sebagai berikut: nyeri, suhu, sentuh, tekanan yang dalam, dan fungsi motorik, sesuai dengan diameter serabut saraf.

Afinitas lidokain terhadap kanal natrium bervariasi sesuai dengan bentuk saluran, afinitas menjadi lebih besar bila saluran terbuka (baik aktif atau tidak aktif) dan lebih rendah ketika tertutup (nonaktif atau saat istirahat). Dengan

demikian, jumlah molekul lidokain terionisasi yang memiliki akses ke lokasi aksi meningkat dengan frekuensi stimulasi saraf yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan derajat blokade (blokade yang tergantung pada penggunaan atau frekuensi).

Lidokain juga bersifat analgesik dan anti-inflamasi ketika bekerja dalam saluran kalium, saluran kalsium, dan reseptor protein G berpasangan. Dalam praktek klinis, lidokain dapat digunakan dalam berbagai bentuk (misalnya, larutan, tetes mata, krim) dan cara pemberian yang berbeda (misalnya, epidural, subarachnoid, intrapleural, intravena, intramuskular, intra-artikular, topikal), tetapi di sini kita akan fokus pada pemberian intravena.



**Gambar 7.** Skema kerja obat<sup>1</sup>

Lidokain dimetabolisme di hati, oleh sistem enzim mikrosomal (sitokrom P450), dengan tingkat klirens 0,85 L.kg-1.h-1. Lidokain teroksidasi menjadi monoethylglycine xylidide dan sebagian dari substratnya dihidrolisis menjadi glisin xylidide. Metabolit ini menjadi aktif dan berperan dalam kasus-kasus intoksikasi setelah dosis berulang atau infus kontinyu. Lidokain dieliminasi oleh ginjal, dengan fase eliminasi cepat, dari 8 sampai 17 menit, dan fase lambat, dari 87-108 menit. Kurang dari 10% dari lidokain yang dieliminasi tidak berubah dalam urin.<sup>1,5,6</sup>

Telah diketahui bahwa penyerapan sistemik dari setiap anestesi lokal tergantung pada tingkat vaskularisasi di tempat suntikan, dimana akan lebih tinggi pada penyuntikan intravena, menjadi semakin rendah pada trakeal, interkostal, paraservikal, epidural, pleksus brakialis, siatik, dan pemberian pada kulit.<sup>1,5,7</sup>

Tingkat keparahan efek samping tergantung pada dosis, tingkat, dan lokasi pemberian, serta status fisik pasien dalam kaitannya dengan usianya, kondisi klinis, dan kehamilan.

Jika konsentrasi lidokain dalam sirkulasi sistemik meningkat, akan ditemukan beberapa tanda dan gejala yang berkaitan dengan sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskular. Analgesia dan inhibisi neuron motorik kortikal telah dilaporkan dengan kadar serum kurang dari 5 ug.mL-1, sehingga lidokain memiliki efek antikonvulsan. Paresthesia perioral, pengecapan logam, pusing, bicara cadel, diplopia, tinnitus, kebingungan, agitasi, kram otot, dan bangkitan kejang telah dilaporkan pada kadar serum yang lebih tinggi. Kadang-kadang, kejang merupakan indikasi pertama terjadinya intoksikasi berat, setelah adanya

penghambatan neuron oleh reseptor GABA (gamma-aminobutyric acid) di amigdala serebral. Biasanya kejang terjadi dengan kadar plasma yang lebih tinggi dari 8 ug.mL<sup>-1</sup>, tetapi juga dapat terjadi pada kadar plasma yang lebih rendah pada hiperkapnia. Bradikardia dengan peningkatan interval PR dan pelebaran kompleks QRS terlihat pada toksisitas kardiovaskular. Alergi terhadap amida amino sangat langka, dengan tingkat estimasi kejadian hanya 1% dari seluruh reaksi alergi anestesi local yang dilaporkan.<sup>1,2,8</sup>

Pengobatan intoksikasi meliputi langkah-langkah suportif yaitu dengan oksigenasi, hidrasi, dan penggunaan vasopressor, obat inotropik, antikonvulsan, dan antiaritmia sesuai kebutuhan.

Lidokain intravena telah digunakan secara luas. Setelah pemberian intravena, lidokain awalnya didistribusikan ke organ yang sangat tervascularisasi, seperti otak, ginjal, dan hati, dan kemudian ke organ dengan vaskularisasi yang kurang seperti kulit, otot rangka, dan jaringan adiposa. Lidokain memiliki volume distribusi yang tinggi (91 L.kg<sup>-1</sup>), dan koefisien partisi minyak / air sebesar 366, dengan potensi yang sedang. Sekitar 60% molekulnya terikat pada protein plasma, terutama asam glikoprotein  $\alpha 1$ .<sup>2,4,9</sup>

Sekitar 40% dari lidokain intravena diekstraksi setelah pertama kali melewati paru-paru, di mana pH pada organ tersebut lebih rendah dibandingkan dengan plasma. Akibatnya, hal ini mengurangi kemungkinan intoksikasi dalam kasus pemberian intravena. Sekitar 90% dari lidokain intravena mengalami metabolisme di hati, dan memiliki waktu paruh 1,5-2 jam.

Lidokain intravena memiliki efek perifer dan sentral, dan mekanismenya meliputi: blokade kanal natrium, pengaruh terhadap reseptor glisinergik, blokade reseptor NMDA, dan pengurangan substansi P. Lidokain konsentrasi rendah menghambat aktivitas abnormal dalam serabut aferen primer khususnya serabut C, menyebabkan blokade simpatis dan vasodilatasi, dan memutus siklus yang berperan dalam patofisiologi nyeri.

Blokade saluran sodium menyebabkan penghambatan aktivitas neuronal spontan dan bangkitan. Hal ini mengurangi hiperaktivitas saraf, sehingga mengurangi nyeri. Dalam konsentrasi terapi, lidokain mengurangi hipereksitabilitas tanpa mempengaruhi konduksi saraf.<sup>3,6,11</sup>

Lidokain intravena menyebabkan reduksi sensitivitas medulla spinalis. Lidokain mengurangi aktivitas neuron medulla spinalis, dan akan menurunkan depolarisasi pasca-sinaptik yang dimediasi oleh N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan reseptor neurokinin. Lidokain dapat mengurangi aktivitas glutamat dalam cormu dorsal medulla spinalis, dan efeknya lebih besar pada subkelompok neuron medulla spinalis. Kerentanan yang lebih tinggi dari neuron yang hipereksitabel terhadap lidokain dapat dijelaskan oleh perubahan ekspresi kanal natrium dalam saraf yang rusak, menunjukkan adanya blokade yang disebabkan oleh lidokain yang berlebihan. Tindakan ini berkaitan dengan supresi discharge ektopik yang disebabkan oleh perubahan dalam kanal natrium.<sup>2,8,12</sup>

Lidokain menyebabkan pengurangan nyeri yang signifikan dengan pengurangan kejadian allodynia dan hyperalgesia. Penurunan nyeri spontan, disesthesia, hyperalgia mekanik, dan allodynia mekanik dapat terjadi.

Blokade selektif pada kanal natrium inaktif menjamin bahwa kanal natrium yang hipereksitabel turut terblokir, misalnya pada aktivitas ektopek setelah kerusakan saraf yang permanen terdepolarisasi.<sup>1,8,14</sup>

Lidokain tampaknya tidak cukup efektif pada nyeri nosiseptif. Efek ini tampaknya tergantung dosis, dan 5 mg.kg<sup>-1</sup>. 30 menit dianggap sebagai dosis dengan respon yang paling konsisten. Dalam studi lain, korelasi antara konsentrasi plasma maksimal dan pengurangan nyeri maksimal tidak ditemukan.

Lidokain intravena tidak boleh digunakan pada pasien dengan aritmia, gagal jantung, penyakit arteri koroner, Adams-Stokes, atau blok jantung. Perhatian harus diberikan ketika menggunakan lidokain pada pasien dengan gagal hati, sinus bradikardia, dan incomplete branch block.

Efek samping yang paling umum biasanya terkait dengan SSP. Pasien mungkin mengalami: mengantuk, pusing, rasa sakit kepala, pengecapan rasa logam, penglihatan kabur, paresthesia, disarthria, euforia, dan mual. Pemberian cepat dengan dosis lebih tinggi dapat menyebabkan tinnitus, kelemahan, tremor, dan agitasi. Gangguan kardiovaskular jarang terjadi pada dosis biasa.

Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa lidokain intravena dosis rendah (konsentrasi plasma di bawah 5 ug.mL<sup>-1</sup>) mengurangi rasa sakit setelah pemberian, tanpa mengganggu konduksi saraf normal, dengan insidensi efek samping yang lebih rendah. Dosis terbaik lidokain untuk memperoleh keberhasilan yang lebih besar untuk pengobatan nyeri pasca operasi belum ditentukan, mungkin karena pola sensitisasi sentral dan perifer berbeda sesuai dengan jenis dan lokasi operasi.<sup>1,16,18</sup>

Lidokain intravena memiliki efek analgesik, anti-hiperalgik, dan anti-inflamasi, dan lidokain dapat mengurangi kebutuhan analgesik intra-dan pasca operasi dan mengurangi lama rawat inap. Efeknya lebih menonjol ketika infus diberikan selama periode intraoperatif dan dapat diteruskan selama sehari-hari atau berminggu-minggu, yaitu, di antara pemberian infus dan sesuai waktu paruh plasma, menunjukkan bahwa lidokain juga mempengaruhi target lain, dan tidak hanya sodium saluran bervoltase, dan hal ini menunjukkan pencegahan hipersensitivitas dari sistem saraf pusat atau perifer atau keduanya.

Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa lidokain intravena memiliki tiga fase pengurangan nyeri yang berbeda: yang pertama berkembang selama infus dan akan menurun 30 sampai 60 menit setelah pemberian, yang kedua adalah fase transisi dan terlihat sekitar 6 jam setelah obat masuk, dan fase ketiga terlihat 24 hingga 48 jam setelah infus dan berlanjut selama 21 hari.<sup>2,4,6,7,9</sup>

Selain mempengaruhi kanal natrium bervoltase (Nav), terutama isotipe Nav 1,7, 1,8, dan 1,9, yang ada di nosiseptor jaringan yang meradang, lidokain mempengaruhi reseptor protein G-berpasangan (GPCR), reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartate), dan saluran kalium dan kalsium, yang mengganggu konduksi impuls rangsang pada serabut A-delta dan C, nyeri viseral, sensitisasi sentral, dan respon imun. Lidokain juga menyebabkan blokade langsung reseptor NMDA dengan menghambat protein kinase C (PKC), mengerahkan pengaruh signifikan dalam menyebabkan hyperalgia pasca operasi dan toleransi terhadap opioid.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>



Lidokain bekerja melalui GPCR pada beberapa tahap proses inflamasi, seperti sensitisasi neutrofil dan degranulasi lisosom, produksi radikal bebas, dan sekresi sitokin oleh makrofag dan sel glia.

Meskipun lidokain kurang memiliki afinitas pada kanal kalium dan kalsium bervoltase, Lidokain juga berkerja pada saluran tersebut. Biasanya, lidokain memblok pembukaan saluran ion, mirip dengan keadaan pada kanal natrium. Penghambatan saluran kalsium dalam ujung saraf pra-sinaptik mempengaruhi penyebaran impuls nyeri secara signifikan. Ada hipotesis menyatakan bahwa lidokain mengurangi kerusakan sel yang disebabkan oleh sitokin melalui kanal kalium yang difasilitasi adenosin trifosfat (ATP) mitokondria.<sup>1,3,4,5,7</sup>

Efek sinergis dari lidokain intravena ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) dan dekstrometorfan intramuskuler (40 mg) pada nyeri pasca operasi dan pemulihan peristaltik usus terlihat pada kolesistektomi video laparoskopi dimana obat tersebut diberikan 30 menit sebelum operasi.

Pengurangan beratnya nyeri pasca operasi dan konsumsi morfin, serta pencegahan hyperalgia sentral, diamati pada pasien yang menjalani operasi perut saat lidokain intravena (bolus  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , diikuti dengan infus  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) diberikan 50 menit sebelum pembedahan, dan dipertahankan sampai 60 menit setelah penutupan kulit, dan efek ini lebih jelas pada 36 jam setelah operasi.<sup>1,3,5,8</sup>

Pemberian lidokain intravena, bolus  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  pre insisi dan infus  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  sampai akhir operasi, mengurangi nyeri yang signifikan dan mengembalikan fungsi usus lebih cepat, mengurangi konsumsi anestesi inhalasi

dan opioid, dan mengurangi produksi antagonis reseptor interleukin 1, IL-6, dan 8 (IL-1RA, IL-6, dan IL-8) selama 72 jam setelah colectomy konvensional. Demikian pula, profil analgesik lidokain jelas terlihat pada pasien yang menjalani kolektomi video laparoskopi.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>

### **2.3 Fisiologi Tekanan Darah**

Tekanan darah merupakan daya yang dihasilkan oleh darah terhadap setiap satuan luas dinding pembuluh. Tekanan darah hampir selalu dinyatakan dalam milimeter air raksa (mmHg) karena manometer air raksa merupakan rujukan baku untuk pengukuran tekanan.<sup>18</sup> Tekanan darah arteri rata-rata adalah gaya utama yang mendorong darah ke jaringan. Tekanan ini harus cukup tinggi untuk menghasilkan gaya dorong yang cukup akan tetapi tidak boleh terlalu tinggi sehingga menimbulkan beban kerja tambahan bagi jantung dan meningkatkan risiko kerusakan pembuluh serta kemungkinan rupturnya pembuluh-pembuluh halus.

Dua penentu utama tekanan darah arteri rata-rata adalah curah jantung dan resistensi perifer total. Curah jantung merupakan volume darah yang dipompa oleh tiap ventrikel per menit dan dipengaruhi oleh volume sekuncup (volume darah yang dipompa oleh setiap ventrikel per detik) dan frekuensi jantung. Resistensi merupakan ukuran hambatan terhadap aliran darah melalui suatu pembuluh yang ditimbulkan oleh friksi antara cairan yang mengalir dan dinding pembuluh darah yang stasioner. Resistensi bergantung pada tiga faktor yaitu, viskositas (kekentalan) darah, panjang pembuluh, dan jari-jari pembuluh. Tekanan

arteri rata-rata secara konstan dipantau oleh baroreseptor yang diperantarai secara otonom dan mempengaruhi jantung serta pembuluh darah untuk menyesuaikan curah jantung dan resistensi perifer total sebagai usaha memulihkan tekanan darah ke normal. Reseptor terpenting yang berperan dalam pengaturan terus menerus yaitu sinus karotikus dan baroreseptor lengkung aorta.

Pengaturan sirkulasi secara hormonal merupakan pengaturan oleh zat- zat yang disekresi atau diabsorpsi ke dalam cairan tubuh seperti hormon dan ion. Beberapa zat diproduksi oleh kelenjar khusus dan dibawa di dalam darah ke seluruh tubuh. Zat lainnya dibentuk di daerah jaringan setempat dan hanya menimbulkan pengaruh sirkulasi setempat. Faktor- faktor humoral terpenting yang mempengaruhi fungsi sirkulasi adalah sebagai berikut:<sup>18</sup>

**1) Zat Vasokonstriktor**

- Norepinefrin dan epinefrin.

Norepinefrin merupakan hormon vasokonstriktor yang amat kuat sedangkan epinefrin tidak begitu kuat. Ketika sistem saraf simpatis distimulus selama terjadi stress maka ujung saraf simpatis pada masing-masing jaringan akan melepaskan norepinefrin yang menstimulus jantung dan mengkontriksi vena serta arteriol. Selain itu, sistem saraf simpatis pada medula adrenal juga dapat menyebabkan kelenjar ini menyekresi norepinefrin dan epinefrin ke dalam darah. Hormon tersebut bersirkulasi ke seluruh tubuh yang menyebabkan stimulus yang hampir sama dengan stimulus simpatis langsung terhadap sirkulasi dengan efek tidak langsung.

- Angiotensin II

Pengaruh angiotensin II adalah untuk mengkonstriksi arteri kecil dengan kuat. Angiotensin II dihasilkan dari aktivasi angiotensinogen yang dihasilkan oleh hepar dan berada di plasma. Jika terjadi stimulasi pengeluaran renin, suatu protein yang dihasilkan oleh sel jukstaglomerular pada ginjal, angiotensinogen yang berada di plasma akan diubah menjadi angiotensin I.

Kemudian, angiotensin I diubah oleh Aldosteron Converting Enzyme (ACE) menjadi angiotensin II. Angiotensin II secara normal bekerja secara bersamaan pada banyak arteriol tubuh untuk meningkatkan resistensi perifer total yang akan meningkatkan tekanan arteri. Selain itu, angiotensin II merangsang korteks adrenal melepaskan aldosteron, suatu hormon yang menyebabkan retensi natrium pada tubulus distal dan tubulus kolektivus yang akan menyebabkan peningkatan osmolalitas sehingga terjadi absorpsi H<sub>2</sub>O yang akan meningkatkan volume CES. Hal tersebut akan meningkatkan curah jantung dan menyebabkan peningkatan tekanan darah.

- Vasopressin

Disebut juga dengan hormon antidiuretik yang dibentuk di nukleus supraoptik pada hipotalamus otak yang kemudian diangkut ke bawah melalui akson saraf ke hipofisis posterior tempat zat tersebut berada yang akhirnya disekresi ke dalam darah. Zat ini merupakan vasokonstriktor yang kurang kuat dibandingkan angiotensin II. Vasopressin memiliki fungsi utama meningkatkan reabsorpsi air di tubulus distal dan tubulus

kolektivus renal untuk kembali ke dalam darah yang akan membantu mengatur volume cairan tubuh. Jika vasopressin meningkat karena suatu hal, maka terjadi peningkatan reabsorpsi H<sub>2</sub>O yang meningkatkan peningkatan volume plasma yang akan meningkatkan curah jantung sehingga tekanan darah meningkat.

- Endotelin

Endotelin terdapat di sel-sel endotel pada sebagian besar pembuluh darah. Zat ini berupa peptida besar yang terdiri dari 21 asam amino dan merupakan vasokonstriktor yang kuat di dalam pembuluh darah yang rusak.

## 2) **Zat Vasodilator**

- Bradikinin

Menyebabkan dilatasi kuat arteriol dan peningkatan permeabilitas kapiler.

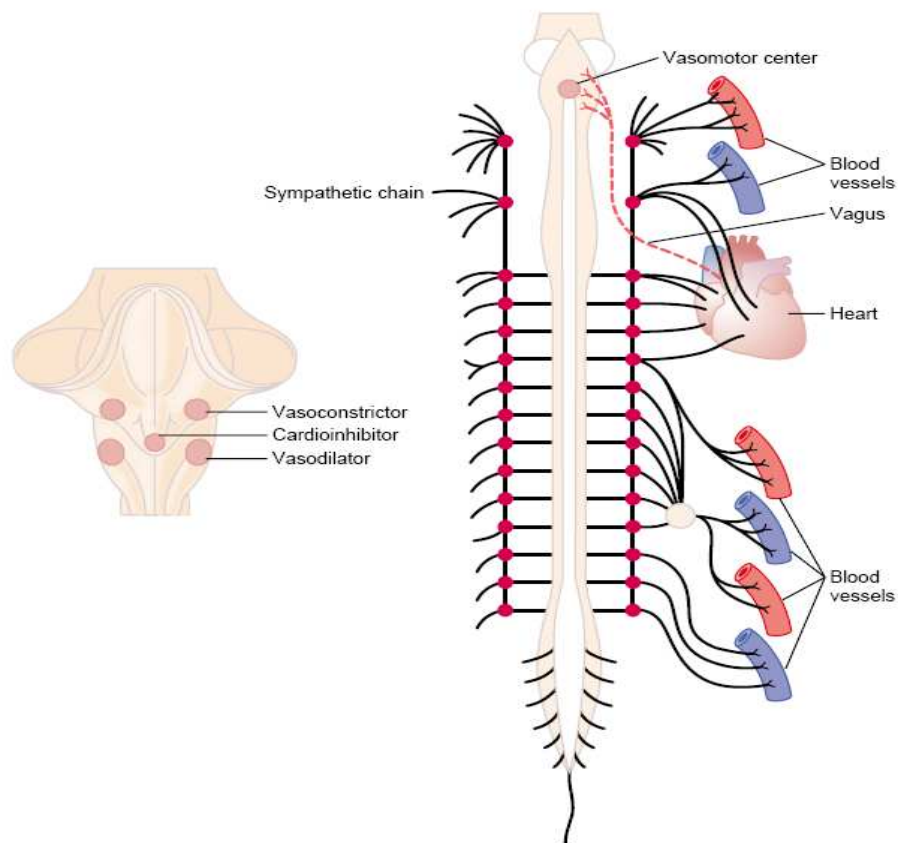
- Histamin

Histamin dikeluarkan di setiap jaringan tubuh jika jaringan tersebut mengalami kerusakan atau peradangan dan berperan pada reaksi alergi. Zat ini memiliki efek vasodilator kuat terhadap arteriol dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas kapiler dengan hebat sehingga kebocoran cairan dan protein plasma ke dalam jaringan.

Pengaturan sirkulasi oleh saraf diatur oleh sistem saraf otonom yaitu sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis. Serabut-serabut saraf vasomotor simpatis meninggalkan medula spinalis melalui semua saraf spinal

thoraks satu atau dua saraf spinal lumbal pertama (T1-L3) yang kemudian masuk ke dalam rantai spinalis yang berada di tiap sisi korpus vertebra.

Serabut ini menuju sirkulasi melalui dua jalan, yaitu melalui saraf simpatis spesifik yang mempersyarafi pembuluh darah organ visera interna dan jantung dan serabut saraf lainnya mempersyarafi pembuluh darah perifer. Hal ini dapat dilihat pada gambar sebagai berikut:



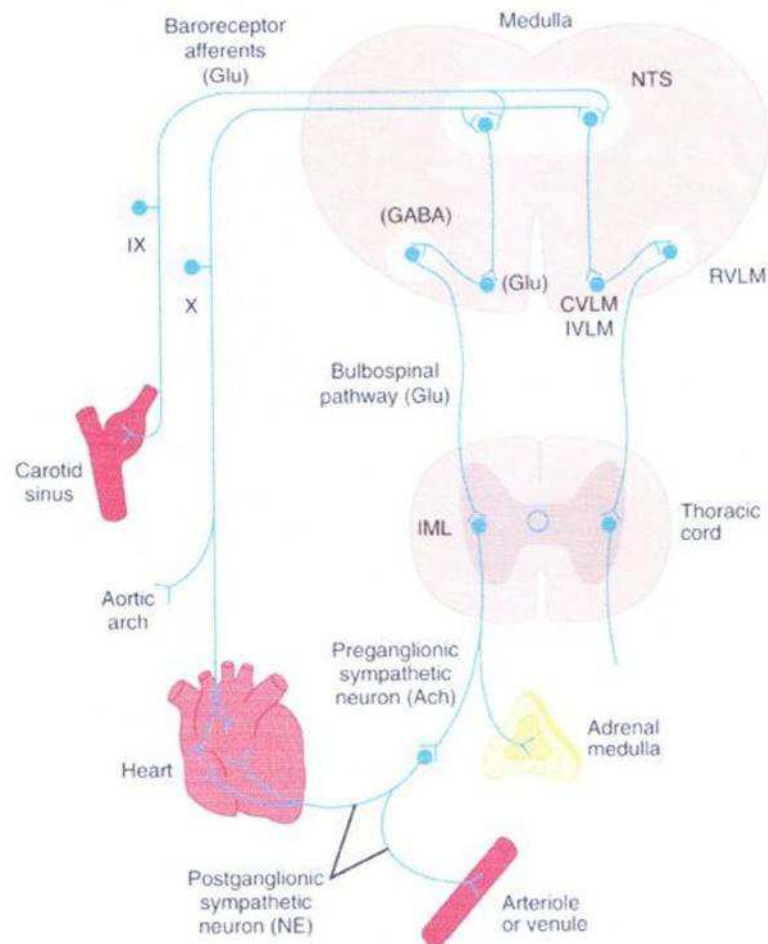
**Gambar 8.** Regulasi sirkulasi dalam mengontrol tekanan darah melalui persarafan

simpatis<sup>18</sup>

Inervasi arteri kecil dan arteriol menyebabkan rangsangan simpatis untuk meningkatkan tahanan aliran darah yang akan menurunkan laju aliran darah yang melalui jaringan. Sedangkan inervasi pembuluh darah besar, terutama vena, memungkinkan rangsangan simpatis untuk menurunkan volume pembuluh darah. Hal ini dapat mendorong darah masuk ke jantung dan dengan demikian berperan penting dalam pengaturan pompa jantung. Inervasi serabut saraf simpatis juga mempersarafi jantung secara langsung yang jika terangsang akan meningkatkan aktivitas jantung, meningkatkan frekuensi jantung dan menambah kekuatan serta volume pompa jantung.<sup>18</sup>

Sistem pengaturan vasomotor dipengaruhi oleh neuron di medula oblongata yang disebut sebagai pusat vasomotor. Aktivitas refleks spinal mempengaruhi tekanan darah, tetapi kendali utama tekanan darah dipengaruhi oleh pusat vasomotor tersebut. Neuron yang memperantarai peningkatan pelepasan impuls simpatis ke pembuluh darah dan jantung berproyeksi ke neuron praganglion simpatis dalam kolumna grisea intermediolateralis di medula.<sup>15</sup> Akson dari badan sel neuron ini berjalan ke dorsal dan medial kemudian turun dalam kolumna lateralis medula spinalis ke intermediolateralis yang jika terstimulasi akan mengeksitasi glutamat. Impuls yang mencapai medula mempengaruhi frekuensi denyut jantung melalui pelepasan impuls vagus ke jantung. Bila pelepasan impuls vasokonstriktor arteriol meningkat, konstriksi arteriol dan tekanan darah juga meningkat. Frekuensi denyut jantung dan isi sekuncup meningkat akibat aktivitas saraf simpatis yang menuju jantung, serta curah jantung meningkat.

Sebaliknya, penurunan pelepasan impuls vasomotor menimbulkan vasodilatasi, penurunan tekanan darah, dan peningkatan simpanan darah dalam cadangan vena akibat stimulasi persarafan vagus di jantung. Hal ini dapat dilihat dalam gambar sebagai berikut:

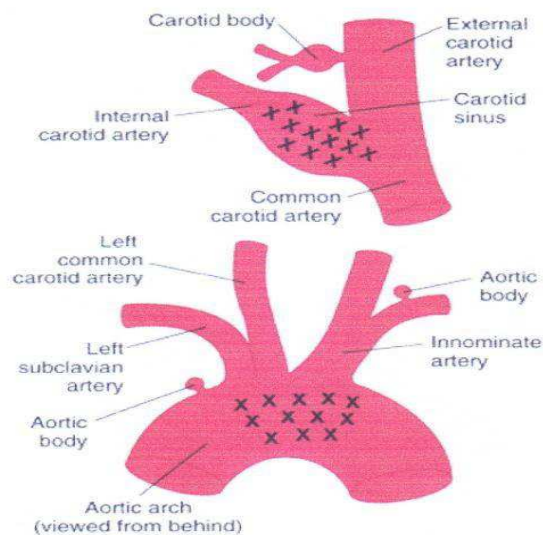


**Gambar 9.** Skema jalur yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah oleh medulla oblongata<sup>15</sup>

Sistem pengaturan sirkulasi juga ditentukan oleh baroreseptor. Baroreseptor adalah reseptor regang di dinding jantung dan pembuluh darah. Reseptor sinus karotikus dan arkus aorta memantau sirkulasi arteri. Reseptor juga



terletak di dinding atrium kanan dan kiri pada tempat masuk vena cava superior dan inferior serta vena pulmonalis, juga di sirkulasi paru. Refleks baroreseptor dimulai oleh regangan struktur tempatnya berada sehingga baroreseptor tersebut melepaskan impuls dengan kecepatan tinggi ketika tekanan dalam struktur ini meningkat.<sup>15</sup> Peningkatan tekanan arteri tersebut akan meregangkan baroreseptor dan menyebabkan menjalarnya sinyal menuju sistem saraf pusat. Selanjutnya, sinyal umpan balik dikirim kembali melalui sistem saraf otonom ke sirkulasi untuk mengurangi tekanan arteri kembali ke nilai normal.<sup>18</sup> Jadi, peningkatan pelepasan impuls baroreseptor menghambat pelepasan impuls tonik saraf vasokonstriktor dan menggiatkan persarafan vagus jantung yang menyebabkan vasodilatasi, venodilatasi, penurunan tekanan darah, bradikardia, dan penurunan curah jantung. Berikut merupakan gambar daerah baroreseptor di sinus karotikus dan arkus aorta:



**Gambar 10.** Daerah baroreseptor di sinus karotikus dan arkus aorta<sup>15</sup>