

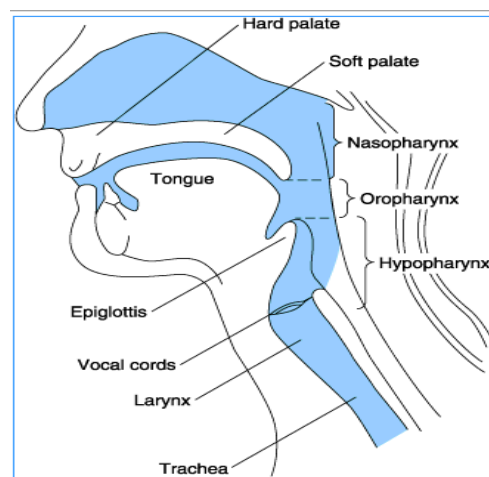
BAB II

LANDASAN TEORI

2.1.TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1.ANATOMI JALAN NAFAS

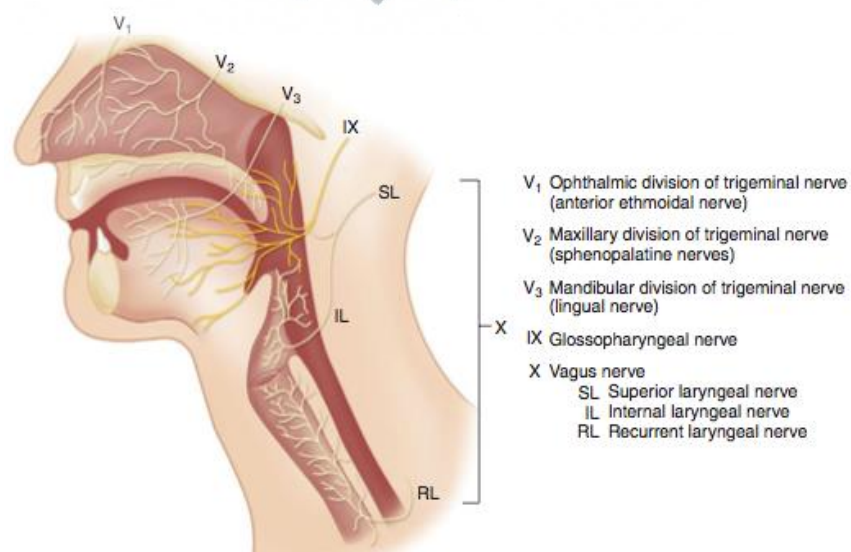
Jalan nafas pada manusia terdiri dari dua bagian, yaitu hidung yang menuju nasofaring (pars nasalis), dan mulut yang menuju orofaring (pars oralis) yang di pisahkan oleh palatum pada bagian anteriornya, tapi kemudian bergabung di bagian posterior dalam faring. Faring berbentuk seperti huruf U dengan struktur fibromuskuler yang memanjang dari dasar tengkorak menuju kartilago krikoid pada jalan masuk ke esofagus. Bagian depannya terbuka ke dalam rongga hidung, mulut, laring, nasofaring, orofaring dan laringofaring. Nasofaring dipisahkan dari orofaring oleh garis imajinasi mengarah ke posterior. Pada dasar lidah, epiglottis memisahkan orofaring dari laringofaring (atau hipofaring). Epiglottis mencegah terjadinya aspirasi dengan menutup glotis, gerbang laring, pada saat menelan. Laring adalah suatu rangka kartilago yang diikat oleh ligamen dan otot. Laring disusun oleh 9 kartilago: tiroid, krikoid, epiglottis, dan (sepasang) aritenoid, kornikulata dan kuneiforme (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).



Gambar 1 Anatomi Jalan Napas (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

commit to user

Persarafan jalan nafas bagian atas berasal dari saraf kranium (Gambar 1-2). Selaput mukosa dari hidung di innervasi bagian optalmikus (V1) dari nervus trigeminus anterior (anterior nervus etmoidal) dan oleh bagian maksilaris (V2) posterior (nervus sphenopalatinus). Nervus palatinus menyediakan serabut-serabut berhubungan dengan sensorik dari nervus trigeminus (V) ke superior dan inferior dari palatum mole dan durum. Nervus lingual (suatu cabang dari bagian mandibula (V3) dari nervus trigeminus) dan nervus glosfaring (saraf kranium yang kesembilan) mempersarafi dua pertiga anterior dan sepertiga posterior dari lidah, berturut-turut. Cabang dari nervus fasial (VII) dan saraf glosfaring menyediakan sensasi rasa kepada bagian tersebut, berturut-turut. Saraf glosfaring juga memberi persarafan pada atap dari faring, tonsil, dan bagian bawah dari palatum mole. Saraf vagus (saraf kranium yang kesepuluh) mempersarafi jalan nafas di bawah epiglotis. Cabang superior laringeal dari vagus membagi dalam satu yang nervus eksternal (motor) dan satu yang nervus internal (sensorik) laringeal yang mempersarafi sensoris pada laring antara epiglottis dan pita suara. Cabang lain dari vagus, nervus rekuren laringeal, memberi persarafan laring di bawah pita suara dan trakea.



Gambar 2. Persarafan Saluran Nafas (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

Suplai darah ke laring berasal dari cabang dari arteri tiroid. Arteri krikotiroid berasal dari arteri tiroid superior itu sendiri, cabang yang pertama keluar dari arteri karotid luar, dan menyilang selaput krikotiroid yang bagian atas, yang meluas dari tulang rawan krikoid ke tulang rawan tiroid. Arteri tiroid superior ditemukan sepanjang sisi lateral dari selaput krikotiroid. Ketika merencanakan suatu krikotirotomi, anatomi arteri krikotiroid dan arteri tiroid harus dipertimbangkan tetapi jarang perlu mempengaruhi praktek. Cara yang terbaik adalah tetap di dalam midline, di pertengahan antara krikoid dan tulang rawan tiroid. (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

2.1.2. LARINGOSKOPI DAN INTUBASI ENDOTRAKEAL

2.1.2.1. Pengertian

Laringoskopi adalah prosedur yang penting untuk dapat memvisualisasi laring. Dalam melaksanakan laringoskopi, ada dua teknik, yaitu laringoskopi direk (langsung) dan indirek (tidak langsung). Laringoskopi direk atau langsung memungkinkan visualisasi laring yang lebih baik. Teknik ini digunakan selama anestesi umum dan resusitasi. Alat ini berguna dalam berbagai lini rumah sakit, dari unit gawat darurat hingga unit perawatan intensif dan ruang operasi. Dengan memvisualisasikan laring, dapat dilakukan teknik intubasi endotrakeal (Walls *et al.*, 2017). Pemasangan intubasi trakea biasanya menggunakan teknik laringoskopi direk (langsung), namun beragam teknik dan peralatan untuk intubasi telah dikembangkan sebagai pilihan jika terdapat kesulitan saat melakukan intubasi secara konvensional (Miller *et al.*, 2015).

Intubasi endotrakeal adalah tindakan memasukkan pipa trakea ke dalam trakea melalui glotis, sehingga ujung distal akan menempati trakea antara pita suara dan bifurkasi trakea. Intubasi endotrakeal merupakan suatu standar emas untuk pengelolaan jalan napas. Intubasi endotrakeal dapat memberikan perlindungan maksimal terhadap

aspirasi lambung dan pemberian ventilasi tekanan positif yang lebih tinggi dibandingkan dengan menggunakan sungkup muka (Miller *et al.*, 2015).

2.1.2.2. Tujuan Laringoskopi dan Intubasi Endotrakeal.

Tujuan intubasi endotrakeal meliputi menurut Rehatta *et al.*, (2019) :

- a. Mempertahankan patensi jalan napas
- b. Melindungi jalan napas dari aspirasi
- c. Memungkinkan ventilasi tekanan positif
- d. Memungkinkan pembersihan sekresi jalan napas
- e. Memungkinkan napas kendali dengan oksigen 100 %
- f. Jalur pemberian obat-obat tertentu saat henti jantung

2.1.2.3. Indikasi

Pasien yang membutuhkan intubasi darurat termasuk mereka yang mengalami gagal napas akut, status mental yang berubah yang membutuhkan perlindungan jalan napas, dan oksigenasi dan ventilasi yang tidak memadai. Intubasi non-emergensi terjadi dalam pengaturan perioperatif karena pasien mungkin memerlukan anestesi umum. (Walls *et al.*, 2017)

Indikasi intubasi endotrakeal menurut Miller *et al.* (2015) :

1. Pasien dengan lambung penuh atau pasien dengan resiko aspirasi lambung tinggi.
2. Pasien dengan penyakit kritis.
3. Pasien dengan kelainan paru yang signifikan (contoh : komplian paru rendah, resistensi jalan nafas tinggi, gangguan oksigenasi).
4. Pasien yang membutuhkan isolasi paru.
5. Pasien yang menjalani operasi di daerah jalan nafas.
6. Pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis paska operasi.

Indikasi lain intubasi endotrakeal :

1. Operasi yang memerlukan pelumpuh otot.
2. Operasi dengan posisi tertentu (misal : telungkup)
3. Diprediksi akan terjadi kesulitan jalan nafas.
4. Prosedur operasi yang lama.

2.1.2.4. Komplikasi

Tindakan intubasi ini juga dapat menyebabkan beberapa komplikasi diantaranya adalah bisa menyebabkan trauma di jalan nafas, malposisi dari pipa endotrakea, hipoksia, hiperkarbi, perubahan fisiologi sebagai respon terhadap tindakan intubasi, semua komplikasi ini dapat terjadi selama laringoskopi maupun selama tindakan intubasi (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

Komplikasi akibat intubasi endotrakea dapat dipengaruhi oleh faktor pipa endotrakea, proses intubasi endotrakea, aktor pasien dan faktor lainnya. Faktor pipa endotrakea meliputi ukuran pipa endotrakea, desain pipa endotrakea, desain bahan pipa endotrakea, desain balon pipa endotrakea, tekanan balon, lubrikasi pipa endotrakea, zat aditif bahan pembuat pipa endotrakea. Faktor yang termasuk dalam proses intubasi endotrakea antara lain ketrampilan pelaku tindakan, jumlah berapa kali tindakan laringoskopi, jumlah penekanan krikoid. Faktor pasien meliputi jenis kelamin, umur, kondisi jalan nafas yang menyebabkan sulit untuk tindakan intubasi, dan kebiasaan merokok. Faktor lainnya yang juga bisa berpengaruh meliputi pemasangan pipa lambung, penggunaan obat-obatan induksi, pelumpuh otot dan obat-obatan anestesi (Walls *et al.*, 2017).

Komplikasi yang dapat terjadi selama laringoskopi dan intubasi terlihat pada tabel.

Tabel 1. Komplikasi intubasi

Selama laringoskopi dan intubasi
Malposisi <ul style="list-style-type: none"> - Intubasi ke dalam esophagus - Intubasi ke endobronkial - Posisi balon di laring
Trauma jalan nafas <ul style="list-style-type: none"> - Kerusakan gigi - Laserasi bibir, lidah atau mukosa - Nyeri tenggorokan - Dislokasi mandibular
Reflek Fisiologis <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensi, takikardi - Hipertensi intrakranial - Hipertensi intraokular - Laringospasme
Malfungsi pipa trakea <ul style="list-style-type: none"> - Kebocoran balon ETT
Akibat penempatan pipa trakea
Malposisi <ul style="list-style-type: none"> - Ekstubasi spontan - Intubasi endobronkial - Posisi balon ETT di laring
Trauma jalan nafas <ul style="list-style-type: none"> - Inflamasi dan ulserasi mukosa - Luka pada hidung
Malfungsi pipa trakea <ul style="list-style-type: none"> - Obstruksi
Saat ekstubasi
Trauma jalan nafas <ul style="list-style-type: none"> - Edema dan stenosis (glotis, subglotis, atau trakea) - <i>Hoarseness</i> - Aspirasi dan malfungsi laring
Laringospasme
Edema paru akibat tekanan negatif

(Butterworth IV JF *et al.* 2013)

2.1.2.4. Tata Cara

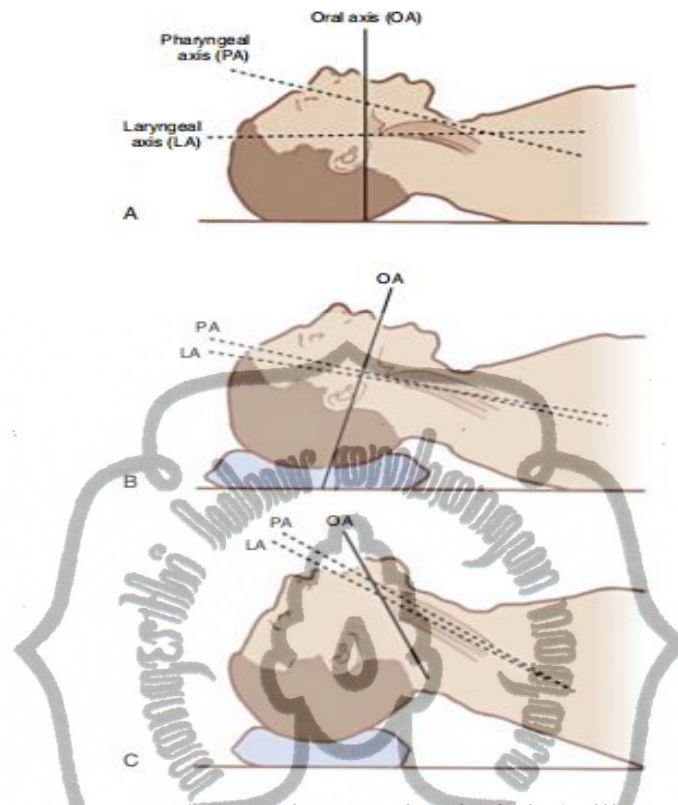
- Persiapan

Persiapan untuk intubasi meliputi mengecek peralatan dan posisi pasien yang benar. ETT harus diperiksa. Sistem pengembangan pipa manset harus dites dengan mengembang kempiskan *cuff* ETT menggunakan jarum suntik 10 mL. Pemeliharaan tekanan *cuff* setelah melepaskan jarum suntik untuk memastikan *cuff* dan fungsi katup benar. Beberapa ahli anestesi memotong ETT untuk menentukan panjang untuk mengurangi resiko dari intubasi bronkial atau oklusi. Konektor harus didorong ke dalam pipa sejauh mungkin untuk mengurangi kemungkinan terlepas. Jika stilet digunakan, stilet harus dimasukkan ke dalam ETT, yang kemudian membengkok menyerupai tongkat hoki. Bentuk ini memudahkan intubasi dari posisi anterior laring. Bilah yang digunakan dikunci di atas gagang laringoskop dan fungsi bola lampu diuji. Intensitas cahaya harus tetap konstan bahkan bila bola lampu bergoyang sekalipun. Lampu berkedip menunjukkan kontak listrik yang buruk, sedangkan cahaya memudar menunjukkan baterai habis. Sebuah gagang ekstra, bilah, ETT (satu ukuran lebih kecil), dan stilet harus segera tersedia. Satu unit fungsi penyedot diperlukan untuk membersihkan jalan nafas pada kasus-kasus cairan, darah, dan muntah-muntahan yang tidak terduga (Butterworth IV JF *et al.*, 2013). Saat tindakan, diharuskan ada seorang asisten yang terlatih untuk membantu memanipulasi laring eksternal, mencabut stilet atau tugas lainnya. Persiapan yang matang menjadi yang paling penting seperti halnya pada prosedur jalan napas lainnya, diupayakan percobaan intubasi pertama yang dilakukan harus berhasil (Miller *et al.*, 2015). Persiapan untuk induksi dan intubasi juga melibatkan preoksigenasi rutin. Preoksigenasi dengan beberapa (empat dari total kapasitas paru)

pernafasan dalam dari 100% oksigen memberikan batasan ekstra pada kasus pasien yang tidak mudah diventilasi setelah induksi. Preoksigenasi dapat diabaikan pada pasien yang keberatan dengan masker, yang bebas dari penyakit paru, dan yang tidak memiliki kesulitan jalan nafas. Setelah melakukan anestesi umum, ahli anestesi menjadi pelindung pasien. Karena anestesi umum meniadakan pelindung refleks kornea, perhatian harus dilakukan selama periode ini, jangan sampai mencederai mata pasien oleh abrasi kornea yang tidak disengaja. Jadi, mata ditutup perban secara rutin, sering kali setelah menggunakan salep mata berbahan dasar petroleum. (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).

- Posisi Pasien

Untuk keberhasilan laringoskopi direk, mulut dan faring harus segaris. Tahun 1944, Bannister dan Mac Beth menggunakan suatu model klasik yang menggambarkan hubungan anatomi antara sumbu oral, faring dan laring (Gambar 2.3). Dengan menempatkan pasien pada posisi *sniffing*, akan didapatkan keselarasan dari ketiga aksis tersebut. Untuk mendapatkan posisi *sniffing* yang tepat, diperlukan fleksi cervical sekitar 35 derajat, yang dapat dicapai dengan elevasi kepala menggunakan bantal setinggi 7-9 cm, pada pasien dengan leher pendek membutuhkan elevasi kepala lebih sedikit. Pasien dengan obesitas membutuhkan elevasi bahu dan punggung bagian atas untuk mendapatkan fleksi cervical yang adekuat, yang dapat dicapai menggunakan posisi *ramped* menggunakan alat khusus atau selimut yang dilipat. Fleksi cervical yang adekuat juga dapat memfasilitasi ekstensi sendi atlantooccipital secara maksimal yang memberikan kesejajaran antara aksis faring dan aksis oral sehingga didapatkan pandangan faring yang jelas.



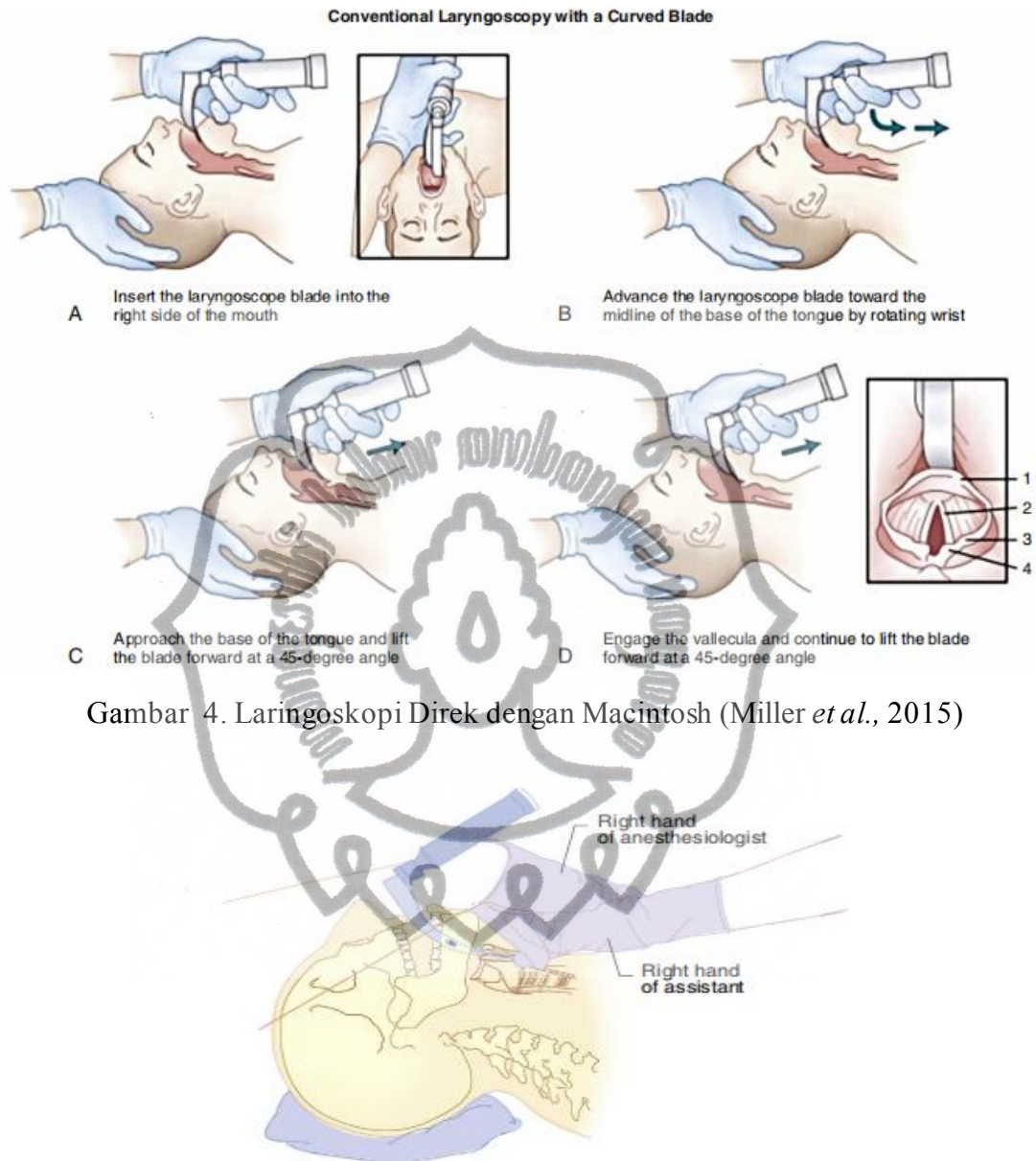
Gambar 3. Diagram visual Aksis (Miller *et al.*, 2015)

- Teknik

Teknik untuk laringoskopi terdiri dari teknik membuka mulut, memasukkan bilah laringoskop, memposisikan ujung bilah laringoskop, mengangkat laringoskop agar glotis terekspos dengan baik, memasukkan pipa trakea melalui pita suara kedalam trakea. Untuk membuka mulut, digunakan teknik *cross finger*, yaitu ibu jari janan mendorong geraham kanan bawah ke kaudal sementara jari telunjuk atau jari ketiga tangan kanan mendorong geraham kanan atas ke arah yang berlawanan.

Keputusan untuk menggunakan bilah Macintosh atau Miller bersifat subyektif tergantung penggunaanya. Pada umumnya, Macintosh lebih sering digunakan untuk pasien dewasa, sedangkan Miller digunakan untuk pasien pediatri. Bilah yang lengkung menyediakan ruang yang lebih besar untuk pipa endotrakeal melewati orofaring dan kerusakan gigi yang

disebabkan lebih minimal. Pada pasien dewasa, ukuran yang digunakan biasanya Macintosh nomor 3 atau Miller nomor 2, untuk pasien dengan jarak thyromental lebih panjang, bilah yang lebih besar dapat digunakan. Laringoskop dimasukkan dari sisi kanan mulut, diarahkan ke kiri untuk menyapu lidah ke bagian kiri (Gambar 3.A). Setelah laringoskop dimasukkan mulut, tangan kanan digunakan untuk memastikan bibir atas tidak terjepit antara laringoskop dan gigi bagian atas. Bilah laringoskop dimasukkan sepanjang dasar lidah sampai tampak epiglotis, ujung bilah kemudian maju untuk diposisikan di vallecula (Gambar 3.B). Laringoskop diangkat 45 derajat ke atas menjauhi laringoskopist sehingga epiglotis terangkat karena ada tarikan pada ligamentum hyoepiglottic sehingga glotis akan tampak (Gambar 3.C). Begitu glotis sudah tampak dengan jelas, ETT dimasukkan ke trakea melalui pita suara dengan menggunakan tangan kanan (Gambar 3.D). Penggunaan manipulasi laring eksternal dapat memperbaiki visualisasi laring. Pemberian tekanan ke belakang, atas, kanan (manuver BURP) pada kartilago tiroid paling sering digunakan. Manipulasi laringeal eksternal yang optimal, dapat tercapai menggunakan tangan kanan laringoskopis untuk memandu tangan asisten pada posisi dan tekanan yang harus diberikan (Gambar 3) (Miller *et al*, 2015). *Cuff* ETT harus berada di atas trakea tapi diluar laring. Laringoskop ditarik dengan hati-hati untuk menghindari kerusakan gigi. *Cuff* ETT dikembangkan dengan sedikit jumlah udara yang diperlukan untuk membuat segel selama tekanan ventilasi positif untuk meminimalkan tekanan yang ditransmisikan ke mukosa trakea. Setelah intubasi, dada dan epigastrium segera diauskultasi dan alat kapnografi dimonitor untuk memastikan lokasi intratrakeal (Butterworth IV JF *et al*, 2013).



Gambar 4. Laringoskopi Direk dengan Macintosh (Miller *et al.*, 2015)

Gambr 5. *Optimal External Laryngeal Manipulation* (Miller *et al.*, 2015)

2.1.3. EFEK TINDAKAN LARINGOSKOPI DAN INTUBASI ENDOTRAKEAL TERHADAP RESPON HEMODINAMIK

Intubasi endotrakeal adalah prosedur yang dilakukan untuk menjaga jalan napas tetap paten selama operasi. Sayangnya, laringoskopi dan intubasi dapat menyebabkan reflek fisiologis dan patofisiologis. Respon tersebut berkaitan dengan stimulasi reseptor aferen di pharing posterior yang dipersarafi oleh nervus glossofaringeus dan nervus vagus. Sistem saraf pusat, sistem kardiovaskular, dan sistem respiratori semuanya merespon terhadap stimulasi aferen tersebut (Butterworth IV JF *et al.*, 2013). Respon hemodinamik terhadap tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal tidak menimbulkan masalah bagi sebagian besar pasien. Akan tetapi, pada pasien yang telah memiliki riwayat penyakit kardiovaskular atau serebral mungkin berisiko lebih tinggi untuk mengalami morbiditas dan mortalitas akibat gangguan hemodinamik tersebut. Berbagai obat tersedia untuk mengendalikan respon hemodinamik terhadap laringoskopi dan intubasi. Obat pilihan tergantung pada banyak faktor, termasuk urgensi dan lama operasi, pilihan teknik anestesi, rute pemberian, kondisi medis pasien, dan status fisik tiap individu. (Sarkilar *et al.*, 2015)

Green *et al.*, (2009) melakukan review terhadap 22 penelitian yang relevan mengenai instabilitas hemodinamik paska intubasi (*Post Intubation Hemodynamic Instability/PIHI*). Sebanyak 2.833 pasien, prevalensi hipertensi paska intubasi berkisar antara 1% hingga 39%. Heterogenitas antara 22 penelitian tersebut membatasi kesimpulan tentang, pengalaman intubator, obat yang digunakan untuk memfasilitasi intubasi, dan strategi manajemen yang digunakan untuk mencegah PIHI (Green *et al.*, 2009).

Laringoskopi dan intubasi dapat meningkatkan kadar katekolamin dalam darah sehingga meningkatkan respon hemodinamik seperti takikardia, peningkatan tekanan darah, peningkatan tekanan intrakranial, sampai dengan aritmia, dan perubahan segmen ST. Respon ini diperlukan untuk banyak manipulasi lidah, faring, laring, dan epiglotis selama laringoskopi langsung (Hutariyus *et al.*, 2019).

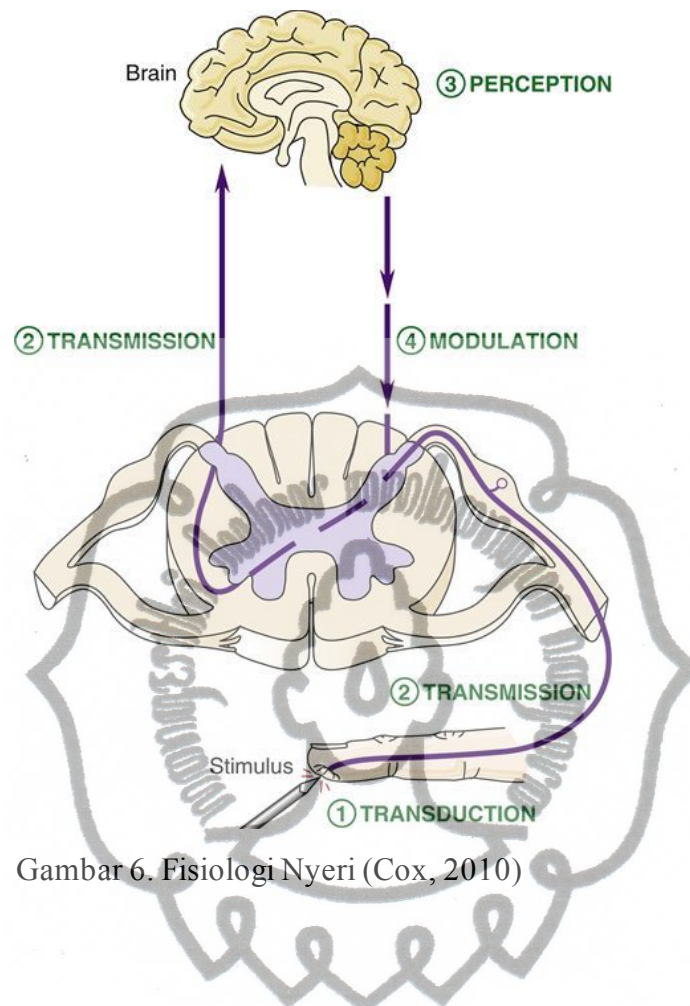
Mekanisme yang mendasari respon hemodinamik dikaitkan dengan pelepasan reflex simpatis yang disebabkan oleh stimulasi saluran pernapasan bagian atas. Spekulasi ini didukung oleh pengamatan sebelumnya bahwa respon hemodinamik terhadap intubasi trakea berhubungan dengan peningkatan konsentrasi katekolamin plasma dan dilemahkan pemberian beta blocker (Kyung *et al.*, 2001). Aliran simpatis reseptor aferen oleh nervus glossofaringeus dan nervus vagus, aliran eferen dimodulasi oleh medulla spinalis. Aliran eferen ke jantung berasal dari sumsum tulang belakang antara T1 hingga T4, dan ke medula adrenal dari antara T3 dan L3. Oleh karena itu, respon kardiovaskular terhadap laringoskopi dan intubasi trakea dapat berubah dengan cedera medulla spinalis. Hal ini dibuktikan dengan hilangnya respon kardiovaskular terhadap intubasi pada pasien yang menjalani anestesi thoracolumbar total. Sebaliknya, blokade aliran simpatis dengan anestesi epidural, baik anestesi servicothoracic tanpa blokade eferen kelenjar adrenal atau anestesi epidural lumbar tanpa blokade kardiak akselerator, tidak mempengaruhi respon kardiovaskular terhadap intubasi trakea. (Kyung *et al.*, 2001)

Peningkatan tekanan darah sebagai respon sistem kardiovaskuler terhadap laringoskopi dan intubasi baik terhadap tekanan sistolik maupun diastolik terjadi mulai 5 detik sejak tindakan laringoskopi, mencapai puncaknya dalam 2 menit, dan akan kembali seperti sebelum tindakan laringoskopi dalam waktu 5 menit. Variasi peningkatan laju jantung berkisar 22–66%, sedangkan sistolik meningkat hingga 36-45%. Pada orang sehat rata-rata peningkatan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik masing-masing lebih dari 53 dan 34 mmHg. Laju jantung meningkat rata-rata 23 kali/menit. Respon peningkatan laju jantung pada tindakan laringoskopi bervariasi, meningkat pada 50% kasus. Selama tindakan laringoskopi jarang terjadi perubahan EKG tetapi lebih sering terjadi pada tindakan intubasi (Hutama dan Villyastuti, 2014).

2.1.4. FISILOGI JALUR NYERI

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik yang multidimensional. Fenomena ini dapat berbeda dalam intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, seperti terbakar, tajam), durasi (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superfisial atau dalam, terlokalisir atau difus). Nyeri disebutkan sebagai respon sensasi yang memberi sinyal untuk mencegah trauma lebih lanjut dan melindungi area yang cedera dari gangguan saat proses penyembuhan. Namun demikian, jika kondisi nyeri berlanjut dan tidak mereda dapat menimbulkan rasa tersiksa pada seseorang (Bahrudin, 2018).

Nyeri akut didefinisikan sebagai nyeri yang diakibatkan oleh rangsangan noxious akibat cedera, proses penyakit atau fungsi abnormal otot maupun organ visera. Nyeri ini biasanya bersifat nosiseptif, yakni bisa dideteksi, terlokalisir dan terbatas pada kerusakan jaringan. Contoh nyeri ini diantaranya: nyeri paska trauma, nyeri paska operasi dan paska melahirkan (Bahrudin, 2018). Sebagian besar nyeri akut berangsur-angsur hilang dengan bantuan pengobatan dalam beberapa hari sampai beberapa minggu. Akan tetapi, apabila terjadi penyembuhan yang abnormal atau pengelolaan nyeri yang tidak sesuai, nyeri akut dapat berlanjut menjadi nyeri kronik (Reid, Eccleston and Pillemer, 2015)



Gambar 6. Fisiologi Nyeri (Cox, 2010)

Terdapat empat proses fisiologi terjadinya nyeri yaitu: transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Cox, 2010). Proses ini diilustrasikan pada gambar 6.

A. Transduksi

Transduksi adalah suatu proses dimana akhiran saraf aferen menerjemahkan stimulus (misalnya tusukan jarum) ke dalam impuls nosiseptif. Ada tiga tipe serabut saraf yang terlibat dalam proses ini, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan C. Serabut yang berespon secara maksimal terhadap stimulasi non noksius dikelompokkan sebagai serabut penghantar nyeri, atau nosiseptor. Serabut ini adalah A-delta dan C. Silent nociceptor, juga terlibat dalam proses transduksi, merupakan serabut saraf aferen yang tidak berespon terhadap stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi (Bahrudin, 2018).

B. Transmisi

Transmisi adalah suatu proses dimana impuls disalurkan menuju kornu dorsalis medula spinalis, kemudian sepanjang traktus sensorik menuju otak. Neuron aferen primer merupakan pengirim dan penerima aktif dari sinyal elektrik dan kimiawi. Aksonnya berakhir di kornu dorsalis medula spinalis dan selanjutnya berhubungan dengan banyak neuron spinal (Bahrudin, 2018).

C. Modulasi

Modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri (pain related neural signals). Proses ini terutama terjadi di kornu dorsalis medula spinalis, dan mungkin juga terjadi di level lainnya. Serangkaian reseptor opioid seperti mu, kappa, dan delta dapat ditemukan di kornu dorsalis. Sistem nosiseptif juga mempunyai jalur descending berasal dari korteks frontalis, hipotalamus, dan area otak lainnya ke otak tengah (midbrain) dan medula oblongata, selanjutnya menuju medula spinalis. Hasil dari proses inhibisi descendens ini adalah penguatan, atau bahkan penghambatan (blok) sinyal nosiseptif di kornu dorsalis (Bahrudin, 2018).

D. Persepsi

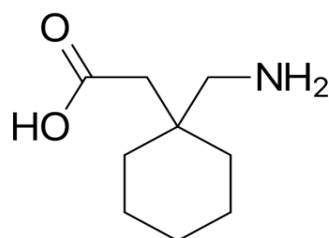
Persepsi nyeri adalah kesadaran akan pengalaman nyeri. Persepsi merupakan hasil dari interaksi proses transduksi, transmisi, modulasi, aspek psikologis, dan karakteristik individu lainnya. Reseptor nyeri adalah organ tubuh yang berfungsi untuk menerima rangsang nyeri. Organ tubuh yang berperan sebagai reseptor nyeri adalah ujung saraf bebas dalam kulit yang berespon hanya terhadap stimulus kuat yang secara potensial merusak. Reseptor nyeri disebut juga Nociseptor. Secara anatomis, reseptor nyeri (nociseptor) ada yang bermielin dan ada juga yang tidak bermielin dari saraf aferen (Bahrudin, 2018).

2.1.5. GABAPENTIN

Gabapentin adalah obat antikonvulsif yang pertama kali ditemukan pada 1970-an di Jepang. Di bawah merek nama “Neurontin”, obat ini pertama kali disetujui pada Mei 1993 untuk pengobatan epilepsi di Inggris, dan mulai dipasarkan di Amerika Serikat pada tahun 1994. Selanjutnya, Gabapentin disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan *postherpetic neuralgia* pada Mei 2002. Versi generik Gabapentin pertama kali tersedia di Amerika Serikat pada tahun 2004 (Yasaei *et al.*, 2020).

Saat ini, gabapentin memiliki persetujuan FDA untuk neuralgia paska herpes, terapi adjuvan dalam pengobatan kejang parsial atau general, sindrom kaki gelisah (*Restless Leg Syndrome/ RLS*) sedang hingga parah. Gabapentin juga dapat digunakan untuk nyeri neuropatik, fibromialgia, gangguan bipolar, *hot flash* paska menopause, tremor esensial, kecemasan, depresi dan gangguan suasana hati, sindrom iritasi usus besar (IBS), *alcohol withdrawal*, analgesia paska operasi, mual dan muntah, profilaksis migrain, sakit kepala, sistitis interstitial, nyeri neuropati diabetik, fobia sosial, kejang tonik-klonik umum, pruritus (gatal), insomnia, gangguan stres paska-trauma (PTSD), dan batuk kronis refraktori (Yasaei *et al.*, 2020).

2.1.5.1. Struktur Gabapentin



Gambar 7. Struktur molekul gabapentin

Gabapentin merupakan golongan analgesik adjuvan yang mempunyai struktur serupa dengan neurotransmitter GABA (Gamma Amino Butyric Acid) dengan nama kimia 1- (aminomethyl)

cyclohexaneacetic dengan rumus molekul $C_9H_{17}NO_2$, secara kimia digambarkan sebagai asam asetat sikloheksana 1-(aminometil), dengan berat molekul 171,24. Gabapentin adalah kristal solid putih dengan pK_{a1} : 3.7 dan pK_{a2} : 10.7. gabapentin larut dalam air, larut dalam basa dan asam. Koefisien partisi pada pH 7.4 adalah -1.25 (Kong and Irwin, 2007).

2.1.5.2. Farmakokinetik

- Absorpsi

Gabapentin diserap dari usus melalui proses transpor aktif yang dimediasi oleh transporter asam amino netral 1 (LAT1, SLC7A5), transporter untuk asam amino seperti L-leucine dan L-phenylalanine. Hanya sekitar kurang dari 10 jenis obat yang diketahui dibawa oleh transporter ini. Gabapentin dibawa hanya oleh LAT1, dan LAT1 mudah jenuh, sehingga farmakokinetik Gabapentin tergantung dosis, bioavailabilitas berkurang dan efek puncak tertunda pada dosis yang lebih tinggi (Dickens *et al.*, 2013).

Bioavailabilitas oral Gabapentin adalah sekitar 80% pada dosis 100 mg yang diberikan tiga kali sehari setiap 8 jam, tetapi menurun menjadi 60% pada dosis 300 mg, 47% pada dosis 400 mg, 34% pada dosis 800 mg, 33% pada dosis 1.200 mg, dan 27 % pada dosis 1.600 mg, semua dengan jadwal pemberian dosis yang sama. Obat-obatan yang meningkatkan waktu transit Gabapentin di usus kecil dapat meningkatkan bioavailabilitas oral, ketika Gabapentin diberikan bersama morfin oral (yang memperlambat intestinal peristalsis), bioavailabilitas oral dari Gabapentin dosis 600 mg meningkat 50% (Bockbrader *et al.*, 2010).

Gabapentin dengan dosis rendah 100 mg memiliki T_{max} (efek puncak) sekitar 1.7 jam, sementara T_{max} meningkat menjadi 3 hingga 4 jam pada dosis yang lebih tinggi. T_{max} dari *instant-release* (IR) Gabapentin enacarbil (sebagai Gabapentin aktif) adalah sekitar 2.1 hingga 2.6 jam di semua dosis (350-2.800 mg) dengan

administrasi tunggal dan 1.6 hingga 1.9 jam di semua dosis (350-2.100 mg) dengan pemberian berulang. Sebaliknya, T_{max} dari formulasi *extended-release* (XR) Gabapentin enacarbil adalah sekitar 5.1 jam pada dosis tunggal 1.200 mg dalam keadaan berpuasa dan 8,4 jam pada dosis tunggal 1.200 mg dalam keadaan makan. Makanan hanya memiliki sedikit efek pada laju dan tingkat penyerapan gabapentin, tetapi protein makanan dapat mempengaruhi parameter-parameter tersebut secara signifikan (Bockbrader *et al.*, 2010).

- Distribusi

Gabapentin melintasi sawar darah otak dan memasuki sistem saraf pusat. Namun, karena lipofilisitasnya yang rendah, Gabapentin membutuhkan transpor aktif di sawar darah otak. LAT1 sangat diekspresikan pada sawar darah otak dan mengangkut Gabapentin ke otak. Seperti dengan penyerapan usus dari Gabapentin yang dimediasi oleh LAT1, transportasi Gabapentin melintasi sawar darah otak oleh LAT1 adalah jenuh dan tidak mengikat pembawa obat lain seperti P-glikoprotein (ABCB1) atau OCTN2 (SLC22A5). Gabapentin tidak terikat secara signifikan dengan protein plasma (<1%) (Dickens *et al.*, 2013).

- Metabolisme

Gabapentin mengalami sedikit atau tanpa metabolisme. Sebaliknya, Gabapentin enacarbil, yang bertindak sebagai prodrug Gabapentin, harus menjalani hidrolisis enzimatis untuk menjadi aktif. Hal ini dilakukan melalui esterase non-spesifik di usus dan pada tingkat yang lebih rendah di hati (Calandra *et al.*, 2016).

- Ekskresi

Eliminasi gabapentin sepenuhnya bergantung pada sistem ekskresi ginjal, berbeda dengan banyak obat antiepilepsi yang dimetabolisme di hepar. Waktu paruh eliminasi gabapentin adalah sekitar 5 hingga 7 jam setelah dosis oral tunggal 200 mg hingga 400

mg. Adanya gangguan pada ginjal mengurangi konsentrasi obat dan augmentasi plasma gabapentin secara linear. Gabapentin memiliki waktu paruh eliminasi pendek dan penyerapan terbatas karena sistem transportasi asam amino L-jenuh yang diekspresikan terutama di usus halus. Oleh karena itu, gabapentin sebaiknya dikonsumsi tiga kali sehari untuk mempertahankan tingkat terapeutik (Goa and Sorkin, 2012).

Waktu paruh eliminasi Gabapentin telah diketahui diperpanjang dengan peningkatan dosis, dalam satu contoh rangkaian penelitian: 5.4 jam untuk 200 mg, 6.7 jam untuk 400 mg, 7.3 jam untuk 800 mg, 9.3 jam untuk 1.200 mg, dan 8.3 jam untuk 1.400 mg, semua diberikan dalam dosis tunggal (Bockbrader *et al.*, 2010).

2.1.5.3. Farmakodinamik

Gabapentin adalah Gabapentinoid, atau ligan dari subunit $\alpha 2\delta$ tambahan dari saluran kalsium tergantung voltase tertentu (VDCCs), dan dengan demikian bertindak sebagai inhibitor subunit $\alpha 2\delta$ yang mengandung VDCC. Ada dua subunit $\alpha 2\delta$ yang mengikat obat, $\alpha 2\delta$ -1 dan $\alpha 2\delta$ -2, dan Gabapentin menunjukkan afinitas yang sama untuk kedua subunit ini. Gabapentin selektif dalam mengikat kedua subunit $\alpha 2\delta$ VDCC. Terlepas dari kenyataan bahwa Gabapentin adalah analog GABA, Gabapentin tidak mengikat reseptor GABA, tidak pula diubah menjadi GABA atau agonis reseptor GABA lainnya secara *in vivo*, dan tidak memodulasi transportasi atau metabolisme GABA. Saat ini tidak ada bukti bahwa efek Gabapentin dimediasi oleh mekanisme lain selain penghambatan VDCC yang mengandung $\alpha 2\delta$. Penghambatan $\alpha 2\delta$ -1 oleh Gabapentin bertanggung jawab untuk efek antikonvulsan, analgesik, dan ansiolitik (Vasigh *et al.*, 2016).

Dalam sebuah penelitian, nilai afinitas (K_i) dari Gabapentin untuk subunit $\alpha 2\delta$ yang diekspresikan dalam otak tikus berada pada kisaran

50 nM. Asam α -amino endogen L-leusin dan L-isoleusin, yang sangat mirip dengan Gabapentin dan Gabapentinoids lainnya dalam struktur kimia, adalah ligan jelas dari subunit $\alpha 2\delta$ VDCC dengan afinitas yang sama dengan Gabapentinoids dan ada dalam cairan serebrospinal manusia pada konsentrasi mikromolar. Gabapentinoids seperti Gabapentin dan pregabalin memiliki kedekatan nanomolar untuk subunit $\alpha 2\delta$, potensi mereka dalam vivo berada dalam kisaran mikromolar rendah (Eidy and Fazel, 2017).

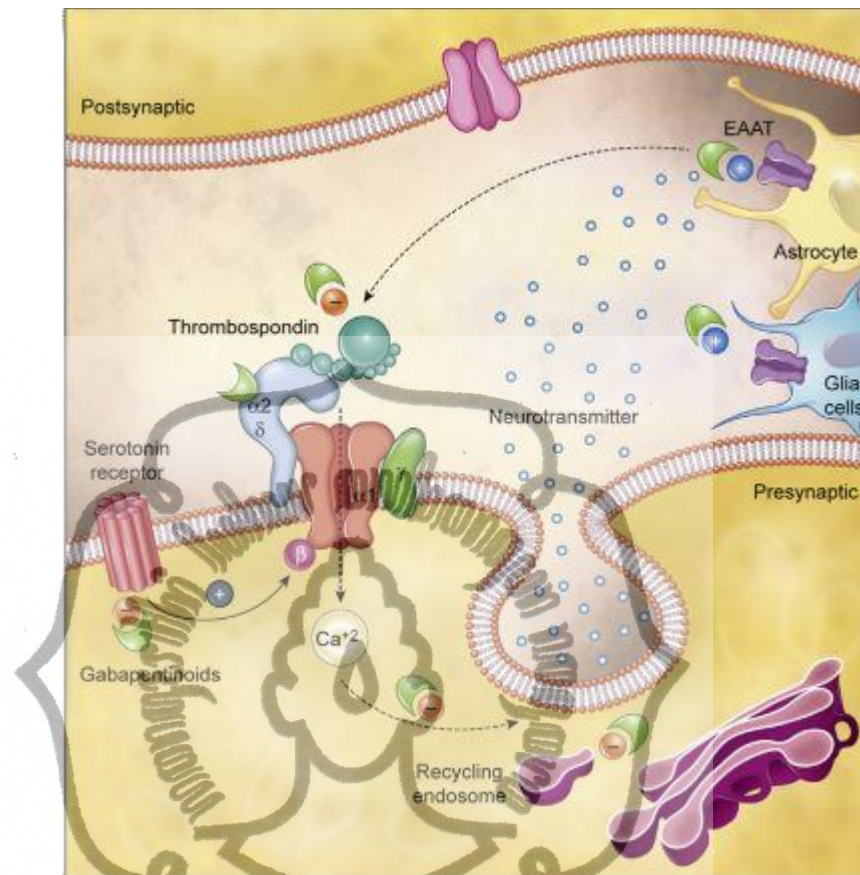
2.1.5.4. Cara Kerja

Gabapentin secara struktural terkait dengan neurotransmitter gamma aminobutyric acid (GABA) tetapi tidak mengikat reseptor GABA. Mekanisme kerjanya adalah melalui pengikatan pada saluran kalsium dan memodulasi masuknya kalsium, dengan demikian memberikan efek antiepileptik, analgesik, dan obat penenang. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa gabapentin bertindak dengan memblokir pembentukan sinapsis baru (Narain and Adcock, 2018).

Mekanisme aksi gabapentin dengan reseptor GABA tidak diketahui secara pasti, akan tetapi penelitian saat ini menunjukkan bahwa gabapentin bebas melewati sawar darah-otak dan bekerja langsung pada neurotransmitter. Gabapentin memiliki gugus sikloheksil pada struktur neurotransmitter GABA sebagai struktur kimia, meskipun memiliki struktur yang mirip dengan GABA tetapi tidak mengikat reseptor GABA dan tidak mempengaruhi sintesis atau penyerapan GABA. Gabapentin bekerja dengan menunjukkan afinitas tinggi untuk mengikat situs koresponden otak dengan mengikat saluran kalsium, terutama α -2-delta-1, yang tampaknya menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatorik di daerah presinaptik yang berpartisipasi dalam epileptogenesis. Meskipun tidak ada bukti untuk tindakan langsung pada reseptor serotonin, dopamin, benzodiazepine, atau

histamin, gabapentin telah terbukti meningkatkan kadar total darah serotonin pada subyek kontrol yang sehat. Waktu paruh eliminasi gabapentin adalah 5 hingga 7 jam, dan dibutuhkan 2 hari bagi tubuh untuk menghilangkan gabapentin dari sistemnya (Yasaei *et al.*, 2020).

Antikonvulsan derivate gabapentinoid (gabapentin dan pregabalin) dengan struktur kimia seperti GABA diindikasikan sebagai obat pilihan untuk nyeri neuropatik kronis. Sediaan ini tidak memiliki efek pada ikatan, ambilan atau degradasi GABA. Gabapentinoid terutama bekerja pada alpha-2-delta-1 subunit kanal kalsium pre-sinap dan menghambat influx calcium neuron. Akibatnya terjadi pengurangan pembebebasan neurotransmitter eksitatori (glutamate, substance P, dan calcitonin gene-related peptide) dari serabut saraf afferent, dimana neurotransmitter eksitatori tersebut memfasilitasi transmisi dari jaras nyeri melalui aktivasi reseptor neurokinin-1, dengan demikian terjadi penekanan eksitabilitas saraf setelah terjadinya pencederaan saraf atau jaringan. Sediaan ini dapat mencegah sensitisasi sentral dan kejadian hiperlagesia dan allodinia (Suwondo et al, 2017).



Gambar 8. Mekanisme kerja selular gabapentin (Chincholkar, 2018)

Gabapentin sangat lipofilik tetapi tidak terikat dengan protein plasma, yang menunjukkan farmakokinetik linier, tidak terkait dengan ikatan protein atau metabolisme hati yang signifikan. Secara umum, pasien mencapai kadar plasma dalam keadaan stabil dalam 24 hingga 48 jam. Tidak ada efek yang signifikan secara klinis dalam pemberian bersamaan dengan makanan, baik pada tingkat penyerapan atau eliminasi. Waktu paruh eliminasi obat adalah sekitar 6,5 jam. Gabapentin terutama diekskresikan melalui jalur ginjal, tanpa metabolit aktif. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal (Yasaei *et al.*, 2020).

2.1.5.5. Penggunaan Klinik Gabapentin

Obat ini awalnya digunakan sebagai pelemas otot dan obat anti-spasmodik, tetapi kemudian, ditemukan potensi obat gabapentin ini sebagai obat antikonvulsif. Gabapentin adalah obat antikonvulsan yang mendapat persetujuan FDA untuk terapi kejang parsial pada tahun 1993. Saat ini, gabapentin memiliki persetujuan FDA untuk :

- a. Neuralgia paska herpes
- b. Terapi ajuvan dalam pengobatan kejang parsial atau general.
- c. Sindrom kaki gelisah (*Restless Leg Syndrome*/RLS) sedang hingga parah

Gabapentin mampu mengurangi nyeri neuropati seperti neuropati diabetes, multiple sclerosis, migraine, PHN, dan sympathetically-mediated pain. Sediaan ini juga berguna untuk nyeri pantom. Gabapentin memiliki jendela terapi yang lebar dan khasiatnya sebanding dengan anti-konvulsan lain dan dapat diresepkan tanpa memerlukan pemantauan kadar obat dalam darah. Sedasi dapat dikurangi dengan memulai terapi dengan dosis 100 mg tiga kali sehari dan dapat dititrasi sampai 3.600 mg perhari. Ketersediaan hayati gabapentin berbanding terbalik dengan dosis yang diberikan yaitu dari 60% (900 mg/day); 47% (1200 mg/day); 34% (2400 mg/day); 33% (3600 mg/day); dan menjadi 27% (4800 mg/day) (Suwondo et al, 2017).

Dalam satu penelitian terkontrol plasebo retrospektif, yang menyelidiki efek gabapentin pada sekitar 700 pasien dengan gangguan kejang parsial refrakter, ada peningkatan kualitas hidup secara keseluruhan pada pasien. Efek inilah yang mendorong penelitian terkontrol gabapentin dalam kaitannya dengan kondisi kejiwaan primer (Yasaei *et al.*, 2020).

2.1.5.6. Efek Samping

Reaksi serius yang harus diamati dari penggunaan obat ini adalah: Bunuh diri, Depresi, Sindrom Steven-Johnson, Anafilaksis, Angioedema, Erythema multiforme, Rhabdomyolysis, Kejang bangkitan setelah penghentian mendadak gabapentin (*withdrawal seizure*) atau gejala penarikan jika dihentikan tiba-tiba. Sedangkan efek samping lain, umumnya lebih ringan (Yasaei *et al.*, 2020).

Somnolen (20%), pusing (18%) ataksia (13%) dan kelelahan (11%) adalah efek samping yang paling umum diamati selama terapi gabapentin, seperti yang dilaporkan pada 1748 pasien, sedangkan pada kelompok plasebo somnolence (9,8%), sakit kepala (9%), pusing (7,8%) dan mual / muntah (7,5%) paling sering. Gejala-gejala ini dan lainnya biasanya ringan, mereda dengan terapi gabapentin yang berkelanjutan. Gabapentin juga dapat menyebabkan beragam efek samping seperti teratogenesis, hipoventilasi, kegagalan pernapasan, defisit visual, miopati, perilaku melukai diri sendiri, perilaku bunuh diri, toksisitas mitokondria, somnolen, pusing, dan asthenia. Namun, tampaknya perlu untuk melakukan lebih banyak penelitian dengan ukuran sampel yang lebih besar untuk mengkonfirmasi efek ini (Quintero, 2017).

Gabapentin dapat berinteraksi dengan losartan, asam etakrilat, kafein, fenitoin, mefloquine, magnesium oksida, simetidin, naproxen, sevelamer dan morfin. Penggunaan Gabapentin dikontraindikasikan pada pasien dengan miastenia gravis atau mioklonus (Quintero, 2017).

Toleransi jangka panjang gabapentin belum dijelaskan secara rinci. Diperlukan konfirmasi dari data saat ini yang menunjukkan bahwa gabapentin dapat ditoleransi dengan baik selama periode pengobatan yang diperpanjang.

2.1.5.7. Gabapentin untuk menurunkan respon hemodinamik paska intubasi

Selain kegunaan gabapentin pada kondisi nyeri kronik, saat ini gabapentin juga digunakan pada kondisi akut, seperti pada periode perioperatif seperti analgesia paska operasi, anti cemas preoperatif,

pencegahan nyeri kronis paska operasi, menumpulkan respon hemodinamik akibat laringoskopi dan intubasi trakea, pencegahan *post operative nausea and vomiting* (PONV), serta pencegahan delirium paska operasi (Kong and Irwin, 2007).

Tindakan laringoskopi dan intubasi sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Komplikasi yang timbul dapat berupa nyeri tenggorokan, obliterasi trakea total, pada sistem kardiovaskuler (disritmia, peningkatan tekanan darah), sistem respirasi (spasme laring, spasme bronkus, hipoksia, hiperkarbia), susunan saraf pusat (peningkatan tekanan intrakranial), mata (peningkatan tekanan intraokuler), saluran pencernaan (muntah dan teraspirasinya isi lambung), dan lain-lain. Respon tersebut terjadi akibat adanya peningkatan rangsangan simpatis oleh karena penekanan pada saraf laryngeus superior dan saraf recurren laryngeus oleh ujung laringoskop maupun pipa endotrakeal. Peningkatan rangsangan simpatis ini akan menyebabkan kelenjar adrenal mensekresi hormone adrenalin dan noradrenalin sehingga pada sistem kardiovaskuler akan terjadi peningkatan tekanan darah, laju jantung, dan disritmia.

Aktivitas simpatetik diyakini menginisiasi terjadinya perjalanan impuls yang abnormal pada neuron sensorik sehingga mencetuskan persepsi nyeri.

1. Terdapat rangkaian / hubungan langsung antara terminal neuron noradrenergik dan sensorik pada efektor perifer.
2. Terdapat rangkaian saraf ephaptic antara serabut saraf sensorik dan simpatetik.
3. Terdapat hubungan tidak langsung melalui mekanisme sensitisasi perifer dengan dilepaskannya mediator inflamasi dari terminal simpatetik dan sensitisasi axon sensorik primer.
4. Terdapat hubungan langsung antara sistem saraf simpatetik dan sensorik di ganglion radiks dorsalis (Bahrudin, 2018).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk meneliti manfaat gabapentin perioperatif, diantaranya Waikar *et al.*, (2017) menyimpulkan bahwa pregabalin oral dan gabapentin melemahkan respon tekanan darah dengan cukup baik dan denyut jantung secara signifikan dibandingkan clonidine. Ketiga obat ini sangat efektif untuk menghilangkan kecemasan dan meningkatkan sedasi. Ghai *et al.*, (2012) melakukan penelitian yang membandingkan pregabalin 300 mg dan gabapentin 900 mg untuk menghilangkan kecemasan dan sedasi sebelum operasi. Mereka menyimpulkan bahwa keduanya secara signifikan mengurangi kecemasan dan sedasi. Memis *et al.*, (2006) membandingkan dua dosis oral gabapentin 600 mg dan 400 mg. Dan menemukan bahwa kelompok yang menerima 600 mg mengalami pengurangan respon simpatis yang signifikan karena laringoskopi dan intubasi. Bhandari *et al.*, (2014) membandingkan gabapentin 600 mg 2 jam preoperasi dengan placebo dan menemukan gabapentin 600 mg efektif dalam mengurangi respon hemodinamik akibat laringoskopi direk dan intubasi endotrakeal. Liu dan Sun (2016) melakukan penelitian secara metaanalisa tentang pemberian gabapentin 600 mg peroral pada pasien yang menjalani cholelasktomi perlaparaskopi, mereka menyimpulkan pemberian gabapentin 600 mg dapat menurunkan nyeri posoperasi, penurunan penggunaan analgetik, penurunan insidensi mual muntah dan juga hemodinamik yang lebih stabil saat operasi.

Marashi *et al.*, (2009) mempelajari perbandingan oral gabapentin 900 mg dan clonidine oral 0,2 mg, 120 menit sebelum operasi untuk pelemahan respon pressor terhadap intubasi orotrakeal. Mereka menemukan bahwa gabapentin melemahkan respon lebih baik daripada clonidine. Namun, denyut nadi terendah yang dilaporkan dalam penelitian ini adalah dalam kelompok clonidine pada 10 menit. Marashi juga melaporkan denyut jantung terendah pada kelompok clonidine tetapi pada 5, 10 menit (Marashi *et al.*, 2009). Hal ini selaras dengan

penelitian yang dilakukan oleh Shreedhara *et al.*, (2014) yang menunjukkan bahwa efek penurunan respon hemodinamik ditemukan lebih baik pada kelompok yang mendapatkan gabapentin dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan clonidine (Shreedhara *et al.*, 2014).

(Kumari and Pathania, 2009) melakukan studi acak terkontrol plasebo dengan pemberian gabapentin oral ganda (900 mg) yang diberikan 2 jam sebelum induksi dan menyimpulkan bahwa penurunan pada respon tekanan darah pada secara efektif terlihat pada 10 menit pertama intubasi. Dalam penelitian Majumdar *et al.*, (2015), penurunan respon hemodinamik yang diinduksi gabapentin bekerja kurang lebih 7 menit setelah tindakan laringoskopi dan intubasi. Efek ini bekerja pada respon waktu yang lebih sebentar diakibatkan pemberian dosis yang lebih sedikit (800 mg gabapentin) bila dibandingkan dengan penelitian Kumari dan Pathania (Kumari and Pathania, 2009; Majumdar *et al.*, 2015).

2.1.6. LIDOKAIN

2.1.6.1. Struktur Kimia

Berdasarkan struktur molekulnya obat anestesi lokal dibagi menjadi dua golongan yaitu ester dan amida. Semua obat anestesi lokal yang digunakan terdiri dari cincin aromatik (hidrofobik) yang terhubung dengan kelompok amino tersier (hidrofilik) oleh beberapa alkil pendek, yaitu rantai perantara yang mengandung ikatan ester atau di tengah sesuai dengan pembagiannya (golongan ester atau amida), lidokain termasuk golongan amida. Obat anestesi lokal merupakan zat lemah yang mengandung muatan positif pada gugus amino tersiernya pada kondisi pH fisiologis (Butterworth IV JF *et al.*, 2013). Lidokain terdiri dari gugus lipofilik yang disetujui dengan rantai yang didukung oleh gugus yang mudah mengion, bagian lipofilik penting dalam hal anestesi (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

Anestesi lokal merupakan basa lemah. Dalam penerapan terapi, mereka disediakan dalam bentuk garam agar lebih mudah larut dan stabil.

Lidocaine



Gambar 9. Struktur Kimia Lidokain (Butterworth IV JF *et al.*, 2013)

2.1.6.2. Farmakokinetik

Lidokain diabsorpsi secara sempurna pada pemberian parenteral. Kecepatan absorpsinya tergantung dari tempat pemberian, dosis, tidak ada vasokonstriktor. Lidokain dapat disediakan pada topikal di membran mukosa seperti mukosa jalan nafas, kecepatan absorpsinya tergantung dari konsentrasi dan dosis total yang diberikan, tempat pemberian dan penambahan pelaporannya (Butterworth IV JF *et al.*, 2013). Tujuh puluh persen lidokain berhasil dalam protein plasma, terutama alfa-1- asam glikoprotein. Pada pemberian intravena, volume rata-rata distribusi Lidokain (60 kg) pada orang dewasa berat badan adalah 90 L pada kondisi seimbang. Lidokain dapat melewati plasenta dan sawar darah otak melalui transisi difusi pasif (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).

Jalur konsentrasi utama lidokain adalah oksidasi dealkalinisasi di hati menjadi senyawa monoetilglisinexilidid (MEGX) dengan bantuan enzim CYP3A4, kemudian MEGX di hidrolisis menjadi xilidid. Pada pemberian intravena lidokain, konsentrasi plasma MEGX dan xilidid kombinasi antara 11-36% dan 5-11% dari konsentrasi lidokain. MEGX memiliki potensi sekitar 80% dari lidokain sebagai antiaritmia dan anti kejang. Xilidid memiliki potensi antiaritmia sekitar 10% dari lidokain. Pada manusia, 75% xilidid diekskresikan lewat urin dalam bentuk 4-hidroksi-2,6-

dimetilanilin. Penyakit hati atau penurunan aliran darah hati akan menurun dengan kecepatan lidokain (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).

Lidokain dan metabolitnya diekskresikan oleh ginjal. Eliminasi waktu putaran dari lidokain setelah injeksi bolus intravena sekitar 1,5-2,0 jam. Kira-kira 90% lidokain yang diberikan diekskresikan melalui berbagai bentuk metabolit, dan kurang dari 1,0% diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).

2.1.6.3. Farmakodinamik

Ion natrium merupakan ion ekstraseluler utama sedangkan kalium merupakan ion intraseluler utama pada sel saraf. Dinding sel lebih permeabel terhadap ion kalium. Jadi kalium lebih bebas melewati dinding sel, sedangkan ion natrium hanya semi permeabel dan diatur oleh gerbang ion-ion. Potensi membran sel saraf pada waktu istirahat. Perbedaan ini relatif lebih negatif di dalam sel dibandingkan dengan di luar sel. Saat terjadi konduksi saluran ion natrium terbuka dan ion natrium bergerak ke sel sehingga terjadi sel depolarisasi. Obat anestesi lokal akan memblokir konduksi saraf dengan cara menghambat masuknya ion natrium (Butterworth IV JF *et al.*, 2013).

2.1.6.4. Cara Kerja

Penjalaran rangsang elektrik pada serabut saraf dikenal sebagai potensial aksi. Potensial aksi merupakan peningkatan lokal dari muatan positif atau depolarisasi yang terjadi pada membran sel akibat masuknya ion natrium melalui kanal natrium secara cepat dan mengakibatkan penurunan muatan elektrokimia pada membran sel. Perubahan tersebut akan mengakibatkan rangsangan pada saraf dapat menjalar hingga pusat saraf yang lebih tinggi. Anestesi lokal lidokain bekerja dengan menghalangi transmisi dari hantaran saraf melalui hambatan pada kanal natrium. Ikatan lidokain dengan kanal

natrium intraseluler akan menghambat ion natrium untuk masuk ke dalam sel dan menghalangi terjadinya Anestesi lokal lidokain bekerja dengan menghalangi transmisi dari hantaran saraf melalui hambatan pada kanal natrium. Ikatan lidokain dengan kanal natrium intraseluler akan menghambat ion natrium untuk masuk ke dalam sel dan menghalangi terjadinya aksi potensial membran saraf. Mekanisme tersebut memberikan efek anestesi dan analgesik dengan menghambat transmisi sensasi nyeri pada serabut saraf (Lauretti, 2008).

2.1.6.5. Indikasi

Lidokain, sebelumnya juga disebut sebagai lignocaine, adalah agen anestesi lokal amida. Pertama kali disintesis antara tahun 1943 dan 1946 oleh Nils Löfgren dan Bengt Lundquist, lidokain adalah amina tersier yang berasal dari xylidine, dan penggunaannya dengan cepat menyebar luas mengingat profil keamanannya yang unggul dibandingkan dengan agen anestesi lokal yang lebih tua. Obat ini biasanya digunakan untuk anestesi lokal, sering dalam kombinasi dengan epinefrin (yang bertindak sebagai vasopresor dan memperpanjang durasi kerjanya di suatu tempat dengan melawan efek vasodilatasi lokal dari lidokain). Diberikan secara intravena, dapat digunakan selama manajemen jalan napas lanjut sebagai adjuvant untuk intubasi trakea, memperoleh respon hipertensi terhadap laringoskopi dan berpotensi mengurangi kejadian mialgia dan hiperkalemia ketika suksinilkolin diberikan. Lidokain adalah agen antiaritmia kelas Ib pada klasifikasi Vaughan-Williams, dan penggunaannya diindikasikan dalam pengelolaan takikardi ventrikel akut. Lidokain juga memiliki peran sebagai analgesik adjuvan dalam pengelolaan nyeri kronis (Beecham *et al.*, 2020).

2.1.6.6. Penggunaan

Lidokain sebagai obat anestesi lokal dapat diberikan secara intravena, topikal pada kulit atau mukosa, infiltrasi subkutan,

epidural atau spinal. Secara klinis penggunaan paling sering dari anestesi lokal ialah untuk tindakan lokal, regional dan analgesia. Anestesi dan analgesia saraf sentral dapat dicapai dengan injeksi anestesi lokal secara epidural atau spinal. Penempatan kateter epidural dan spinal memungkinkan anestesi lokal dan analgesia untuk durasi yang lebih lama. Anestesia regional dengan intravena dan blok saraf perifer memungkinkan anestesi kepala dan leher, termasuk jalan napas, ekstremitas atas, dan ekstremitas bawah. Kateter untuk blok saraf perifer kontinu dapat digunakan untuk anestesi dan analgesia yang lebih lama. Aplikasi topikal anestesi lokal pada jalan napas, mata dan kulit menyediakan anestesi yang cukup untuk prosedur anestesi minor dan bedah seperti intubasi trakea, penempatan kateter intravena, atau penusukan epidural. Penggunaan klinis lain anestesi lokal termasuk pemberian lidokain untuk menghilangkan respon saat intubasi trakea dan supresi disritmia jantung. Pemberian intravena atau topikal dari lidokain memiliki tingkat kesuksesan bervariasi dalam mencegah respon hemodinamik saat intubasi trakea dan ekstubasi. Lidokain intravena efektif untuk menurunkan sensitivitas jalan napas terhadap instrumentasi melalui supresi reflek jalan napas. Dosis lidokain untuk intravena berkisar 1 hingga 1.5 mg/kgBB untuk mencegah respon hemodinamik dan jalan napas pada instrumentasi trakea. Onset yang diperlukan untuk lidokain agar dapat bekerja dengan baik antara 60-90 detik dengan durasi kerja 60 - 120 menit sebagai anestesi lokal (Beecham *et al.*, 2020).

2.1.6.7. Efek Samping

Sebagian besar efek samping terjadi ketika konsentrasi plasma naik ke tingkat toksik. Obat mencapai kompartemen intravaskular paling cepat ketika diberikan ke dalam ruang interkostal, diikuti oleh kaudal, epidural, pleksus brakialis, ruang femoral dan subkutan. Dosis maksimum yang aman berdasarkan berat badan yaitu 3

mg/kgBB, atau 7 mg/kgBB saat menggunakan preparat dengan epinefrin, meskipun literatur yang lain mengutip berbagai dosis lain. Jumlah yang lebih kecil dari ini masih dapat menghasilkan efek samping dan toksisitas jika diberikan secara intravaskular (Beecham *et al.*, 2020).

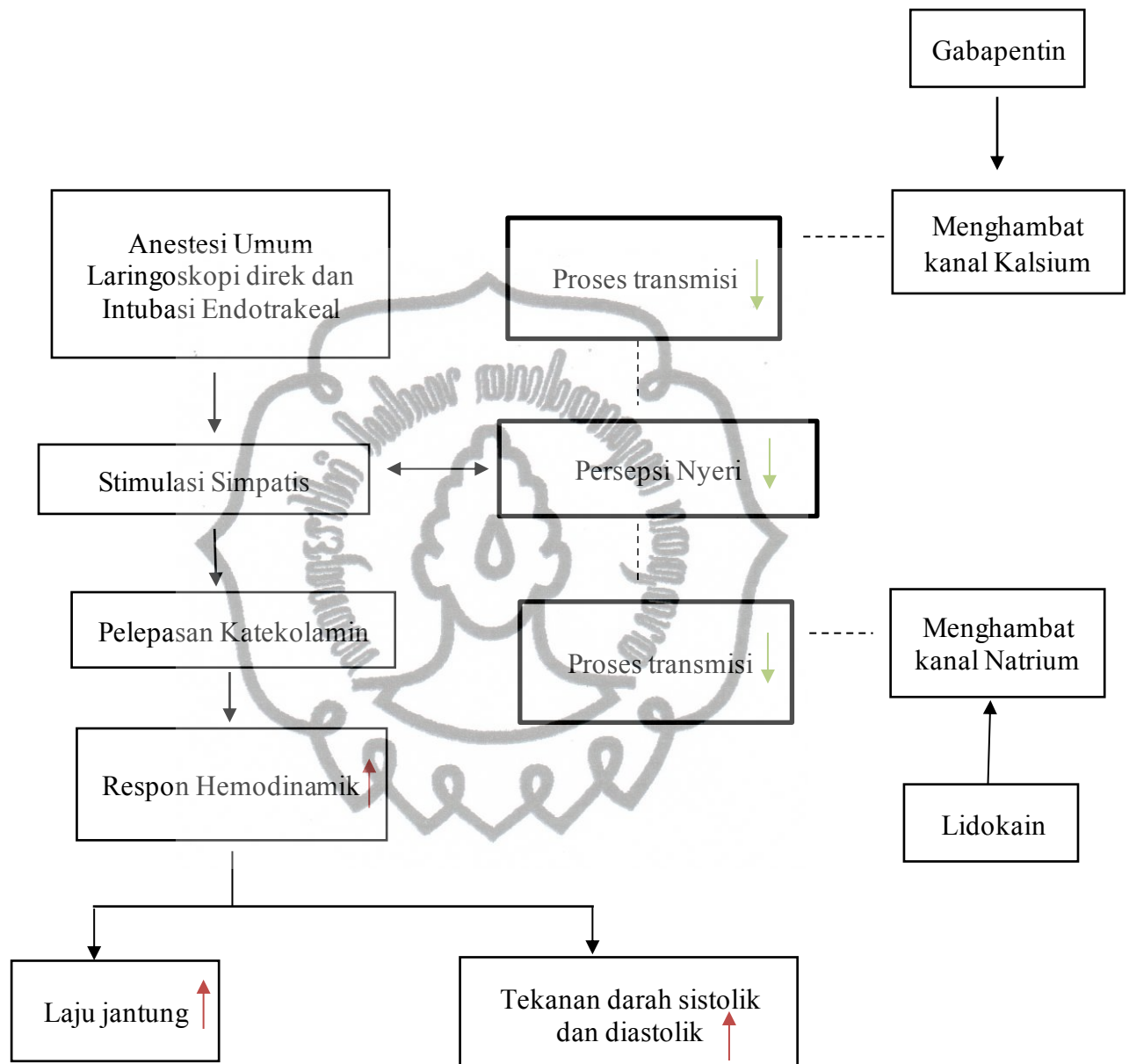
Lidokain dianggap lebih neurotoksik daripada anestesi lokal lainnya, terutama ketika konsentrasi tinggi diterapkan langsung ke jaringan saraf. Penggunaan lidokain dengan konsentrasi tinggi (2,5 hingga 5%) untuk anestesi spinal berkorelasi dengan tingkat insiden yang lebih besar dari sindrom iritasi radikular sementara (*transient radicular irritation syndrome*) (Zaric *et al.*, 2003).

2.1.6.8. Kontraindikasi

Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan reaksi alergi terhadap lidokain. Reaksi anafilaksis terhadap lidokain mungkin terjadi tetapi jarang. Methemoglobinemia dapat terjadi karena metabolisme lidokain menjadi O-toluidine. Metabolit ini lebih mungkin terjadi ketika dosis yang diberikan sangat tinggi, tetapi juga dapat terjadi pada dosis yang lebih rendah di mana pasien minum obat lain yang dapat mengendapkan methemoglobinemia, terutama pada pasien yang memiliki hemoglobinopati atau penyebab anemia lainnya (Barash *et al.*, 2015; Becker and Reed, 2012).

Lidokain tidak boleh digunakan sebagai antiaritmia jika kemungkinan disritmia yang terjadi adalah disritmia sekunder akibat toksisitas anestesi lokal. Sediaan lidokain yang mengandung epinefrin menyebabkan efek kardiovaskular yang dapat dibuktikan walaupun hanya diberikan dalam jumlah kecil, dan pemantauan hemodinamik dasar harus dilakukan sebelum dan selama menggunakan larutan yang mengandung vasopresor, terutama jika ada kekhawatiran khusus mengenai status kardiovaskular pasien (Becker and Reed, 2012).

2.2. KERANGKA TEORI



Gambar 10. Alur Kerangka Teori

Ket :

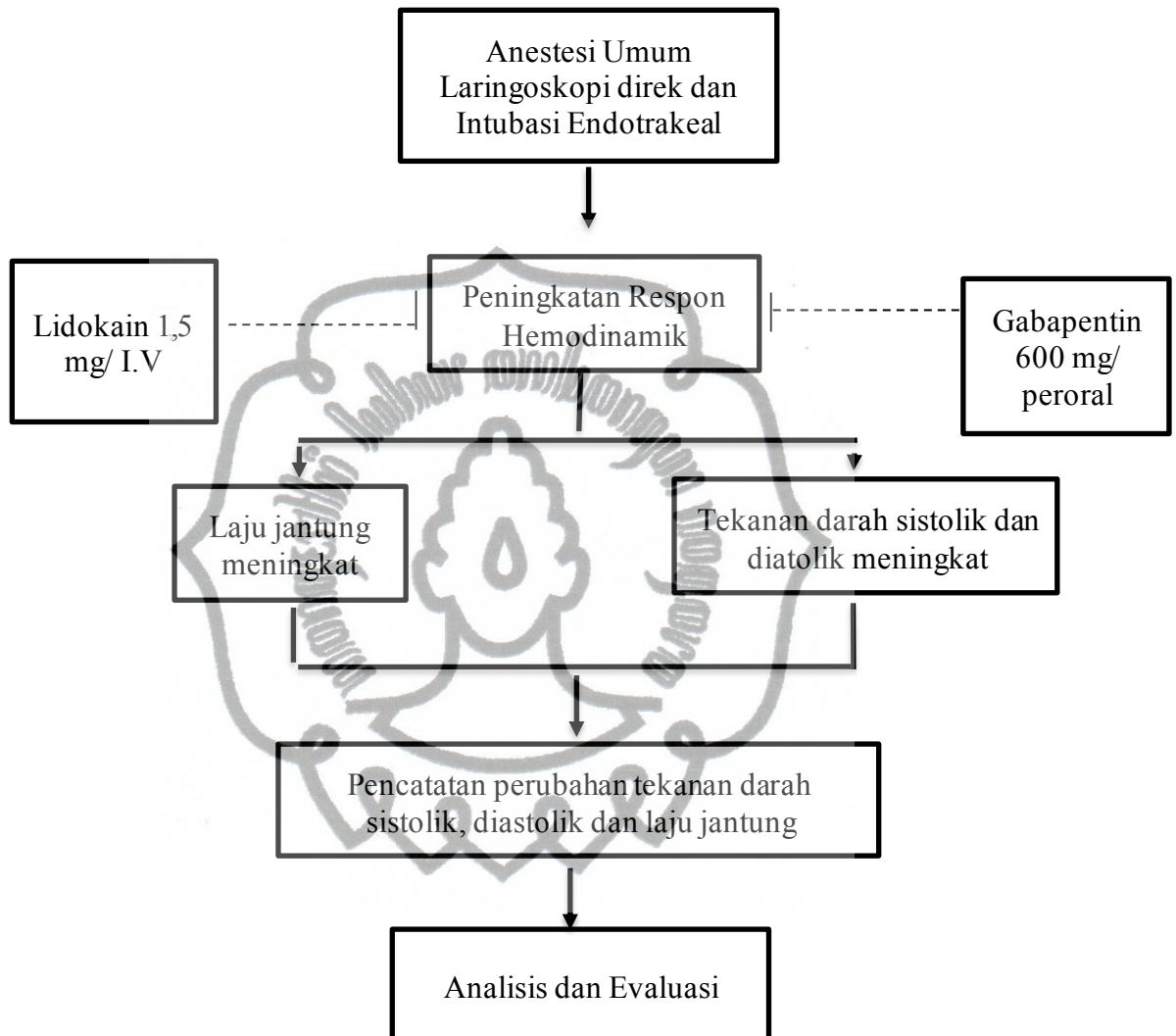
----- : menghambat

————— : memicu

↑ : meningkatkan

↓ : menurunkan

2.3. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.11. Alur Kerangka Berpikir

Ket :

----- : menghambat

_____ : memicu

2.4. HIPOTESIS

Lidokain intravena lebih efektif dalam mengurangi respon hemodinamik pada tindakan laringoskopi direk dan intubasi endotrakeal.

