

Apakah Epidural Preemptif Menghambat Stres Pembedahan dengan Sempurna?

Muh. Rumli Ahmad,¹ Tatang Bisri²

¹Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar ²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Analgesia preemptif adalah pemberian regimen analgesik sebelum *onset* stimulus noksius. Kerusakan jaringan akibat pembedahan menimbulkan rangsang noksius, melalui dua jalur input noksius ke susunan saraf pusat (SSP), melalui jalur neural dan jalur sirkulasi. Penelitian uji klinik tersamar ganda mengikutsertakan 48 pasien yang menjalani pembedahan orthopedi tungkai bawah. Dibagi 2 kelompok: kelompok I (n=24) diberikan bupivakain 0,25% 10 mL dan kelompok II (n=24) diberikan NaCl 0,9% melalui epidural sebagai kontrol sebelum dilakukan induksi. Kedua kelompok diberikan anestesi umum. Selama pembedahan pada kelompok I diberikan 5 mL bupivakain 0,25% selang 90 menit, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan 5 mL NaCl 0,9% dengan selang waktu yang sama. Pascabedah kedua kelompok diberikan bupivakain 0,25% secara kontinu 4 mL/jam sampai 24 jam pascabedah. Pengukuran kadar sitokin: *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 dan IL-10 dilakukan sebelum induksi anestesi, pascabedah dini, jam ke-4, 8, dan 24 pascabedah. Kelompok I memperlihatkan dinamika kadar proinflamasi lebih rendah dibandingkan dengan kelompok II namun secara statistik tidak bermakna ($p>0,05$). Sebaliknya, kadar sitokin antiinflamasi lebih tinggi pada kelompok epidural, namun tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Intensitas nyeri pada 4 jam, 8 jam, 24 jam pascabedah secara nyata lebih rendah pada kelompok I ($p<0,05$). Respons hemodinamik juga ditemukan lebih rendah pada kelompok I walaupun tidak berbeda nyata ($p>0,05$) kecuali pada pascabedah dini namun tidak secara sempurna. Simpulan, pemberian analgetik epidural preemptif menghasilkan analgesia disertai hemodinamik yang stabil dibandingkan tanpa epidural preemptif, namun epidural preemptif tidak dapat menekan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. [MKB. 2013;45(3):147–54]

Kata kunci: Epidural preemptif, hemodinamik, intensitas nyeri, sitokin

Does Preemptive Epidural Analgesia Completely Blok Surgical Stress Responses?

Abstract

Preemptive analgesia is initiating an analgesic regimen before the onset of the noxious stimulus. Damages to the tissue caused by surgical trauma generate noxious response conveyed to the central nervous system (CNS) by two pathways, neural pathway and circulatory pathway. This study is a double-blinded clinical trial that included 48 patients undergoing lower extremity orthopedic surgery. The subjects were divided into two groups: group I (n=24) received 10 mL bupivacaine 0.25% from epidural route, and group II (n=24) received 10 mL NaCl 0.9% from epidural route as the control group before induction of anesthesia. Both groups were anesthetized under general anesthesia. Group I received 5 mL bupivacaine 0.5% every 90 minutes and group II received 5 mL NaCl 0.9% with similar time intraoperatively. Post-operatively, both groups received continuous bupivacaine 0.25% 4 mL/hour until 24 hours after surgery. Measurements of cytokine levels: tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and IL-10 were done before induction of anesthesia, in the early post-operative period, at 4, 8, and 24 hours after surgery. Group I showed lower level proinflammatory cytokines level compared with group II but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). The level of anti-inflammatory cytokine was higher in group I, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). Pain intensity at 4 hours, 8 hours, 24 jam hours post operative was lower significantly ($p<0.05$). Hemodynamic responses was lower in group I but not significant ($p>0.05$) except at early postoperative period ($p<0.05$). Generally, preemptive epidural analgesia was able to suppress the cytokine responses, but not completely. In conclusion, preemptive epidural analgesia is associated with better analgesia and better hemodynamic stability compared without preemptive epidural, but unable to suppress the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. [MKB. 2013;45(3):147–54]

Key words: Cytokines, hemodynamic, pain intensity, preemptive epidural

Korespondensi: Dr. Muh. Ramli Ahmad, dr., Sp.An-KAO-KMN, Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Jl. AP. Petarani Blok GA 7 No. 9 Makasar, *mobile* 0811442733, *e-mail*: m_ramli_ahmad@yahoo.co.id

Pendahuluan

Analgesia preemtif adalah penanganan nyeri yang bertujuan untuk mengurangi nyeri pascabedah dengan upaya mencegah stimulus noxius dan jalur nosisepsi susunan saraf pusat (SSP) akibat pembedahan, konsep dasar analgesia preemtif yakni pemberian regimen analgesik sebelum *onset* stimulus noxius untuk mencegah sensitisasi baik perifer maupun sentral dan membatasi rasa nyeri berikutnya.¹ Stimulus noxius tidak hanya disebabkan oleh luka pembedahan, tetapi juga oleh substansi kimia dan enzim yang dilepaskan oleh jaringan yang cedera. Karena itu, pendekatan yang dilakukan untuk mencegah rangsang noxius harus mencakup pencegahan terhadap rangsang noxius akibat luka dan rangsang noxius akibat pelepasan senyawa kimia.²

Kerusakan jaringan diakibatkan pembedahan mengeluarkan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptor seperti prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik menyebabkan serabut C dan A- δ mengalami perubahan sifat yang disebut sensitisasi.³

Blokade epidural dapat menekan respons *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) serta kortisol plasma, dan efek blokade neuroendokrin hampir sempurna pada tindakan operasi abdomen bawah, namun blokade epidural tidak mampu untuk menghambat respons stres secara sempurna pada operasi abdomen bagian atas seperti pada pankreatoduodenektomi. Hal ini memperlihatkan *input* neural yang berasal dari luka operasi penting di dalam mekanisme aktivasi aksis *hypophysis-pituitary-adrenal* (HPA) di tingkat otak, hipofisis, dan kelenjar adrenal.⁴

Cedera pembedahan yang menginduksi jalur nosiseptif yang mengarah pada aktivasi respons stres neuroendokrin akan berperan pada efek samping luaran perioperatif. Terdapat dua bentuk *input* dari jaringan inflamasi ke SSP. Pertama, dimediasi oleh aktivitas elektrik dalam serabut saraf yang tersensitisasi. Kedua, respons humoral yang berasal dari jaringan inflamasi, pelepasan sitokin, setelah 2–4 jam akan ditemukan dalam cairan serebrospinal dan juga akan bekerja pada neuron susunan saraf pusat yang berperan pada signal interneuron, neuroimun, dan regulator imun di asosit akhirnya menginduksi COX-2 dan prostaglandin. *Input* ini tidak terpengaruh oleh anestesi regional serta hanya dapat dihambat dengan inhibitor COX-2 yang bekerja sentral.⁵

Salah satu hipotesis yang mendukung hal ini yaitu *walking hypothesis*, yang memaparkan bahwa COX-2 terlibat dalam sensitisasi sentral di medula spinalis. Pelepasan COX-2 ini diinduksi oleh sitokin proinflamasi (IL-1 β dan IL-6) setelah

suatu cedera jaringan. Epidural bekerja melalui jalur neural dan dianggap tidak dapat menghambat pelepasan sitokin melalui jalur sirkulasi.^{6,7}

Setelah mengkaji beberapa hasil penelitian tentang keterkaitan antara analgesia epidural preemtif dan nyeri, hampir semua berkesimpulan bahwa epidural preemtif mampu menurunkan intensitas nyeri dan respons hemodinamik. Belum diketahui apakah epidural preemtif memberikan kontribusi terhadap kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi yang mengaktivasi aksis HPA.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan uji klinis tersamar ganda terhadap 48 pasien yang menjalani operasi orthopedi tungkai bawah dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Oktober 2009 sampai Agustus 2010 dengan inklusi *American Society of Anesthesiologist* (ASA),^{1,2} setuju mengikuti penelitian dan setuju dilakukan teknik epidural analgesia. Kriteria eksklusi yaitu pasien tidak kooperatif, terdapat kontraindikasi epidural analgesia, riwayat alergi terhadap obat anestesi lokal bupivakain, menerima transfusi darah kurang dua minggu, sedang mengonsumsi nonsteroid *anti-inflammatory drug* (NSAID) dan kortikosteroid. Setelah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Unhas), semua pasien menjalani pemasangan kateter epidural pada *interspace* L1-L2 atau L2-L3 dan kateter diarahkan *cephalad* 3–4 cm. Kedua kelompok menerima *test dose* 2 mL lidokain 2%+adrenalin 1:200.000 untuk mengetahui letak kateter epidural serta menilai kemungkinan insersi intravaskular dan ruang subaraknoid. Setelah *test dose*, kelompok epidural preemtif menerima 10 mL anestetik lokal bupivakain 0,25% melalui kateter epidural, sedangkan kelompok kontrol menerima NaCl 0,9% sebanyak 10 mL. Untuk keperluan operasi pada kedua kelompok tersebut dilakukan anestesi umum dan induksi propofol serta fentanil intubasi apnea dengan pelumpuh otot atrakurium. Pemeliharaan anestesi dengan isofluran dan oksigen pelumpuh otot atrakurium bromida. Pada periode intraoperatif, kelompok epidural preemtif menerima 5 mL bupivakain 0,25% sedangkan kelompok kontrol menerima NaCl 0,9% melalui kateter epidural setiap 90 menit. Setelah operasi selesai, kedua kelompok menerima bupivakain 0,25% kontinu dengan dosis 4 mL/jam melalui kateter epidural sampai 24 jam pascabedah.

Sampel darah diambil preinduksi, pascabedah dini, jam ke-4, ke-8 dan ke-24 pascabedah untuk pemeriksaan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α),

IL-1 β , IL-6, dan IL-10. Penilaian intensitas nyeri menggunakan skor *numeric rating scale* (NRS), tekanan darah sistol dan diastol, nadi, TNF- α , IL-1 β , IL6, dan IL-10 dilakukan pada pascabedah dini, jam ke-4, 8, dan 24. Pengukuran TNF- α , IL-1 β , dan IL-10 dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di Laboratorium Prodia Jakarta Indonesia.

Untuk pemeriksaan kadar TNF- α , reagen kit yang dipergunakan adalah produk R&D Sistem, Minneapolis, Amerika Serikat. Untuk pemeriksaan IL-10, reagen kit yang digunakan adalah produk Diaclone. Instrumen laboratorium yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah *immilite DPC immunoanalyzer system, micro-elisa reader* (Biorad), dan *coagulation analyzer* (Dade Behring) Bahan yang digunakan adalah darah. Pengambilan darah vena untuk pengukur kadar TNF- α , IL-1 β , dan IL-10 sebanyak 5 mL, darah dimasukkan ke dalam tabung vakum berisi heparin, kemudian dipusing dengan alat sentrifus, plasma yang terpisah dipindahkan ke dalam *eppendorf tube*, kemudian dibekukan dalam suhu -20 °C. Plasma yang telah dibekukan akan dicairkan kembali saat dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α , IL-1 β , dan IL-10. Pemeriksaan tersebut menggunakan metode ELISA dengan kit *Human IL-1 β dan IL-10, ELISA anogen EL 10019*. Prinsip pemeriksaan ELISA menggunakan teknik *quantitative sandwich immunoassay*, hasil pencampuran substrat dan enzim akan ditambah

dengan larutan asam sulfat yang menyebabkan terjadi perubahan warna, yang diukur memakai spektrofotometri dengan panjang gelombang 450+2 nm. Hasil pemeriksaan ini merupakan angka *optical density* yang akan diekstrapolasi pada grafik standar untuk mendapatkan angka kadar IL-1 β dan IL-10 dalam pg/mL. Data dianalisis menggunakan *statistical product and service solution* (SPSS) 2010. Uji kesetaraan praperlakuan: berat badan, tinggi badan, usia, lama operasi, juga tekanan darah, laju jantung, konsumsi fentanil dan isofluran diuji dengan uji-t. Jenis kelamin diuji dengan chi-kuadrat. Setelah perlakuan median, tekanan darah, laju jantung, *numerical rating scale* (NRS), kadar sitokin karena data tidak berdistribusi normal pada masing-masing kelompok maka digunakan Uji Mann-Whitney U.

Hasil

Analisis pada variabel usia, berat, tinggi badan, lama operasi, dosis fentanil, dan juga isofluran selama operasi pada kelompok preemptif dan kontrol memiliki hasil analisis statistik yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$; Tabel 1). Dengan demikian, distribusi usia, berat badan, dan tinggi badan antara kedua kelompok dapat dianggap homogen.

Tabel 1 Karakteristik Kelompok Epidural Preemptif dan Kontrol

Variabel	Kelompok Epidural Preemptif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		P
	Min-Maks	Mean (SD)	Min-Maks	Mean (SD)	
Jenis kelamin*					
Laki-laki		16		18	
Perempuan		8		6	
Usia (tahun)	16-49	32,3 (11,2)	16-65	29,0 (13,6)	0,353
Berat badan (kg)	48-80	61,9 (10,4)	45-72	58,3 (6,4)	0,154
Tinggi badan (cm)	145,0-178,0	164,0 (8,8)	155,0-174,0	163,7 (5,1)	0,889
Durasi operasi (menit)	85,0-240,0	150,4 (48,9)	85,0-245,0	153,1 (45,2)	0,254
Konsumsi fentanil (μ g)	50,0-268,0	104,58 (53,9)	54,0-258,0	107,50 (51,20)	0,848
Konsumsi isofluran (mL)	50,0-228,0	107,62 (49,2)	53,0-225,0	131,95 (59,71)	0,130

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan rata-rata/mean (standar deviasi) kemudian probabilitas (p) diuji dengan *independent t-test*. *Diuji dengan Pearson *Chi-square*. Nilai $p < 0,05$ dinyatakan signifikan

Tabel 2 Dinamika Numerical Rating Scale (NRS) Kelompok Epidural Preemtif dan Kontrol

Waktu Pengamatan	NRS				P
	Kelompok Epidural Preemtif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		
	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	
Prabedah	0-2	1,0	0-6	1,0	0,636
Pascabedah dini	0-8	2,0	1-5	3,0	0,136
4 jam pascabedah	0-5	2,0	1-7	3,0	0,008*
8 jam pascabedah	0-3	1,0	1-8	2,0	0,001*
24 jam pascabedah	0-6	1,0	1-7	2,0	0,000*

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan median. Nilai p diuji dengan Mann Whitney-U Test. Nilai p<0.05 dinyatakan signifikan.*Nilai p<0,05

Pembahasan

Pada penelitian ini ditemukan intensitas nyeri pascabedah yang lebih rendah pada pasien yang menerima epidural preemtif dan berbeda secara bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa epidural preemtif sangat efektif dalam pengelolaan nyeri pascabedah tungkai bawah oleh karena transmisi neural mampu dihambat sempurna oleh epidural preemtif.^{8,9} Tekanan darah sistol dan diastol pada kelompok epidural preemtif terlihat lebih stabil dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kedua kelompok berbeda bermakna pada pascabedah dini, menunjukkan bahwa epidural preemtif dapat menghambat/memblok aksis HPA serta respons

simpatis sehingga laju jantung (nadi) dan tekanan darah signifikan lebih rendah pada kelompok epidural preemtif dibandingkan dengan kontrol.¹⁰ Hasil penemuan ini sejalan dengan penelitian lain pada operasi histerektomi radikal laparoskopik yang menemukan bahwa 60 sampai 270 menit pascabedah, tekanan darah dan laju jantung lebih tinggi pada kelompok kontrol bila dibandingkan dengan kelompok analgesia preemtif.⁹

Pada operasi di atas umbilikus, peningkatan kadar norepinefrin plasma disebabkan dominasi aktivitas simpatik sebagai akibat respons stres pembedahan masih tidak dapat dicegah.¹¹ Pada penelitian ini, operasi yang dilakukan termasuk operasi di bawah umbilikus sehingga respons stres masih dapat dicegah dengan analgesia epidural.

Tabel 3 Dinamika Tekanan Darah Kelompok Epidural Preemtif dan Kontrol

Waktu Pengamatan	Tekanan Darah Sistol (mmHg)				p	Tekanan Darah Diastol (mmHg)				p
	Kelompok Epidural Preemtif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)			Kelompok Preemtif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		
	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median		Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	
Prabedah	105-153	122,5	105-130	120,0	0,106	60-99	80,0	60-90	80,0	0,180
Pascabedah dini	88-140	119,5	110-145	130,0	0,005*	60-90	75,0	65-95	80,0	0,014*
4 jam pascabedah	90-150	121,5	110-146	131,0	0,068	50-90	72,0	60-94	82,5	0,331
8 jam pascabedah	97-160	119,0	100-141	130,5	0,265	49-103	76,0	56-106	80,0	0,243
24 jam pascabedah	100-148	123,0	110-144	130,0	0,051	60-99	80,0	60-90	80,0	0,180

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan median. Nilai p diuji dengan Mann Whitney-U Test. Nilai p<0.05 dinyatakan signifikan.*Nilai p<0,05

Tabel 4 Dinamika Laju Jantung (*Heart Rate*) Kelompok Epidural Preemptif dan Kontrol

Waktu Pengamatan	NRS				P
	Kelompok Epidural Preemptif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		
	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	
Prabedah	62-114	88,0	73-110	85,5	0,106
Pascabedah dini	55-115	92,0	80-134	108,0	0,000*
4 jam pascabedah	70-126	97,0	80-142	110,0	0,006*
8 jam pascabedah	72-130	96,5	82-139	108,0	0,004*
24 jam pascabedah	81-120	94,0	82-125	106,0	0,001*

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan median. Nilai p diuji dengan Mann Whitney-U Test. Nilai p<0.05 dinyatakan signifikan. *Nilai p<0,05

Oleh karena itu, respons hemodinamik berupa peningkatan tekanan darah dan laju jantung dapat dikendalikan (hasil lebih rendah) pada kelompok epidural preemptif. Memang masih didapatkan beberapa pasien yang mengalami peningkatan tekanan darah pada kelompok epidural preemptif. Hal ini wajar karena untuk menekan respons stres endokrin, blokade epidural harus mencakup sampai serabut saraf servikal.¹¹

Pada penelitian ini TNF- α pascabedah pada semua waktu pengamatan terlihat lebih tinggi pada kelompok kontrol bila dibandingkan dengan kelompok epidural preemptif, namun tidak berbeda secara bermakna. Penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya mengenai manajemen nyeri pascabedah yang membandingkan kelompok *patient controlled epidural analgesia* (PCEA)

periode pascabedah dengan kelompok epidural preemptif yang diikuti oleh PCEA (*preemptive analgesia/PA+PCEA*). Pada penelitian tersebut terlihat tidak ada perbedaan kadar TNF- α yang signifikan antara kedua kelompok.¹² Penelitian lain juga telah membuktikan bahwa analgesia epidural preemptif dengan klodinin juga tidak memperlihatkan perubahan TNF- α sepanjang waktu pengamatan, dan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan peningkatan kadar TNF bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹³

Interleukin-1 β dapat menginisiasi sensitisasi sentral melalui reseptor IL-1 β pada sistem saraf (neuron). Interleukin-1 β juga menginduksi hipersensitivitas nosiseptor mekanik yang menetap melalui mediasi pelepasan eikosanoid endogen. Interleukin-1 β juga berperan pada mekanisme

Tabel 5 Dinamika Kadar TNF- α dan IL-1 β Serum

Waktu Pengamatan	Kadar TNF- α Serum (pg/mL)				Kadar IL-1 β Serum (pg/mL)			
	Kelompok Preemptif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		Kelompok Preemptif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)	
	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median
Prabedah	1,08-11,87	2,26	1,17-12,34	2,50	0,08-9,5	0,95	0,05-8,00	1,30
Pascabedah dini	0,35-22,11	1,67	1,24-32,00	2,32	0,05-8,0	0,63	0,05-8,00	0,84
4 jam pascabedah	0,62-29,37	2,00	0,57-32,00	2,02	0,04-8,0	0,89	0,05-8,00	1,15
8 jam pascabedah	0,71-29,37	1,77	1,28-20,40	1,98	0,04-8,0	0,60	0,16-8,16	0,68
24 jam pascabedah	1,37-32,00	3,24	1,17-20,40	4,18	0,05-8,0	0,69	0,20-8,00	1,04

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan median. Nilai p diuji dengan Mann Whitney-U test. Nilai p kadar TNF- α serum berturut-turut 0,773; 0,635; 0,381; 0,359; dan 0,091; sedangkan kadar IL-1 β serum berturut-turut 0,695; 0,244; 0,749; 0,845; dan 0,421 dinyatakan signifikan bila p<0,05

Tabel 6 Dinamika Kadar IL-6 dan IL-10 Serum antara Kedua Kelompok

Waktu Pengamatan	Kadar IL-6 Serum (pg/mL)				Kadar IL-10 (pg/mL)			
	Kelompok Preemtif (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)		Kelompok Kontrol (n=24)	
	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	MinMaks	Median
Prabedah	0,66–8,69	2,84	0,81–8,46	2,52	1,3–50,0	1,30	1,3–1,3	1,30
Pascabedah dini	3,93–29,94	17,93	4,69–25,55	20,11	1,1–50,0	1,30	1,3–30,0	1,30
4 jam pascabedah	7,36–27,16	21,38	15,01–25,94	21,25	1,3–50,0	1,30	1,3–50,0	1,30
8 jam pascabedah	4,51–27,16	21,63	16,01–25,55	21,50	1,3–50,0	1,30	1,3–50,0	1,30
24 jam pascabedah	5,39–26,25	21,81	15,11–25,99	22,65	1,3–50,0	1,58	1,3–50,0	1,30

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal, dan median. Nilai p diuji dengan Mann Whitney-U test. Nilai p kadar IL-6 serum berturut-turut 0,976; 0,437; 0,907; 0,456 dan 0,065; sedangkan kadar IL-10 serum berturut-turut 0,976; 0,437; 0,907; 0,456; dan 0,065 dinyatakan signifikan bila $p < 0,05$.

nyeri dan hiperalgesia melalui beberapa cara lain, misalnya *upregulation receptor* COX2 dan meningkatkan produksi substansi-P, *nerve growth factor* (NGF), glutamin, dan *Nitric oxide* NO-sintase. Semua mediator ini turut memengaruhi proses timbulnya nyeri di SSP. Peningkatan IL-1 β di sistem saraf pusat juga mengarah pada produksi ezim COX2 oleh neuron dalam SSP dengan hasil akhir produksi PGE2, yang dikenal sebagai mediator yang dapat meningkatkan intensitas nyeri. IL-1 β tidak mudah terlepas ke dalam sirkulasi sistemik, bahkan kadarnya dalam plasma terkadang sangat rendah meskipun terjadi inflamasi hebat.¹³

Pada penelitian ini kadar IL-1 β lebih rendah pada kelompok epidural preemtif dibandingkan dengan kontrol, namun tidak signifikan. Penelitian ini bertentangan dengan penemuan Beilin dkk.¹⁴ yang menunjukkan pada pasien yang menerima PCEA pascabedah tidak terdapat peningkatan kadar sitokin IL-1 β . Keadaan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena perbedaan metode penelitian, pada penelitian sebelumnya analgesia epidural baru dimulai pada pascabedah sehingga kemungkinan besar menggunakan lebih banyak opioid, sedangkan pada penelitian ini pemberian analgesia epidural dimulai sebelum insisi bedah, selama, dan pascabedah sesuai dengan konsep analgesia epidural peemtif.

Interleukin-1 β secara langsung menstimulasi sekresi kortikosteroid dari korteks adrenal dan dapat merangsang pelepasan ACTH dari kelenjar hipofisis.¹⁵ Interleukin-1 β akan meninggi setelah cedera saraf, baik pada saraf perifer maupun sentral sehingga berperan dalam proses

hiperalgesia melalui efek langsung pada nosiseptif spinal atau aktivasi sel-sel glia dalam percobaan binatang.^{7,15} Interleukin-1 β (IL-1 β) pada periode pascabedah ternyata tetap meningkat baik pada pasien yang menerima epidural preemtif maupun yang menerima anestesi umum. Interleukin-6 yang dilepaskan dalam jumlah besar dari luka pembedahan dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi akan terukur dalam konsentrasi yang besarnya berbanding lurus dengan derajat berat pembedahan dan tidak berhubungan dengan durasi cedera.¹⁶ Interleukin-1 β dapat menstimulasi sintesis protein dalam hepar yang berperan dalam fase akut seperti *C-reactive protein*, fibrinogen, haptoglobin, dan antitripsin-al.¹¹

Berdasarkan respons sitokin IL-6, penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya. Kadar sitokin proinflamasi IL-6 juga mengalami peningkatan setelah insisi, baik pada kelompok epidural preemtif maupun kelompok kontrol. Pada penelitian ini, dinamika kadar IL-6 pascabedah juga lebih rendah pada kelompok epidural. Pada akhir pengamatan penelitian ini (jam ke-24) kadar IL-6 juga tidak mencapai kadar prabedah seperti pada penelitian lainnya, namun berbeda dengan hasil penelitian lain.¹³ Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah waktu pengamatan yang hanya mencakup 24 jam pascabedah sehingga proses penurunan kadar IL-6 setelah 24 atau 36 jam seperti yang dipaparkan penelitian lain tidak dapat dianalisis.¹³

Kerusakan jaringan oleh karena pembedahan menyebabkan reaksi inflamasi lokal mengiringi peningkatan sitokin proinflamasi, sementara itu, kadar sitokin antiinflamasi juga meningkat untuk

mempertahankan homeostasis termasuk IL-10.¹¹ Interleukin-10 memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat. Interleukin-10 merupakan sitokin yang dapat menghambat produksi IL-1 dan TNF- α dari makrofag dan monosit.¹⁷

Keterlibatan interleukin-10 (IL-10) dalam keadaan nyeri diduga karena efek prostaglandin yaitu PGE₂. Interleukin-10 dapat menghambat produksi prostaglandin oleh sel mononuklear darah tepi yang distimulasi IL-1 β . Interleukin-10 juga dapat menghambat produksi PGE₂ akibat suatu mekanisme umpan balik (*up-regulation*).¹⁵ Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kadar sitokin ini sama sekali tidak terpengaruh oleh epidural. Di sisi lain, terdapat kontroversi yang menunjukkan bahwa IL-10 dan IL-1ra meningkat signifikan pada periode pascabedah, baik pada kelompok epidural preemptif, atau pada pasien yang hanya menerima PCEA dan *patient controlled analgesia* (PCA) setelah pembedahan. Peningkatan IL-10 ditemukan lebih rendah pada pasien dengan PA+PCEA.¹²

Penelitian ini juga ternyata konsisten dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa epidural tidak berpengaruh signifikan pada kadar IL-10,¹¹ namun demikian diperoleh kadar IL-10 yang lebih tinggi pada kelompok epidural, walaupun secara statistik tidak bermakna.

Nyeri yang ditimbulkan merupakan respons komunikasi antara sistem imun, neuroendokrin, dan nosisepsi yang ditandai oleh sekresi mediator proinflamasi sitokin, peningkatan sekresi hormon stres dan parameter hemodinamik yang diiringi dengan derajat nyeri yang meningkat. Sitokin proinflamasi dan nyeri mempunyai interaksi yang timbal balik, sitokin proinflamasi memodulasi sensitivitas nyeri, sedangkan nyeri memengaruhi sintesis dan pelepasan sitokin.¹⁸

Nosisepsi/sitokin proinflamasi berperan dalam proses *up-regulatory* nyeri, dengan demikian, peningkatan produksi sitokin proinflamasi dapat saja berperan dalam kejadian nyeri berat dan *vice versa*.¹⁰ Hubungan antara perubahan intensitas nyeri dan sitokin proinflamasi ditemukan hanya signifikan pada kadar IL-6, mungkin oleh karena sitokin inilah yang dilepaskan dalam jumlah yang sangat besar oleh sel yang mengalami cedera akut bila dibandingkan dengan TNF- α dan IL-6; namun kadar sitokin antiinflamasi IL-10 juga diitemukan mempunyai hubungan yang signifikan.

Terdapat serangkaian hubungan yang timbal balik antara nosisepsi dan sitokin proinflamasi mengakibatkan pengalaman nyeri berat itu sendiri kemungkinan besar akan meningkatkan kadar sitokin. Kelompok epidural preemptif mengalami nyeri pascabedah yang ternyata lebih ringan dan memperlihatkan produksi sitokin proinflamasi yang lebih rendah meskipun tidak menunjukkan

hasil yang tidak signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Simpulan, intensitas nyeri lebih rendah, tekanan darah sistol dan diastol berada dalam batas normal pada penggunaan analgesia epidural preemptif. Kadar TNF- α , IL-1 α , dan IL-6 plasma lebih rendah, sedangkan kadar IL-10 lebih tinggi pada 24 jam pertama pada pasien yang menerima analgesia epidural preemptif, namun secara statistik tidak bermakna. Analgesia epidural preemptif mampu menekan sensitivitas sentral melalui jalur neural sehingga dapat menghasilkan analgesia yang optimal atau *pain free*, namun demikian teknik ini tidak dapat menekan sensitivitas sentral melalui jalur humoral sehingga tidak memiliki efek *stress free*. Hal ini mungkin dapat membantah anggapan yang dianut sampai saat ini yang menyatakan bahwa analgesia epidural dapat menghasilkan *pain free* dan *stress free*.

Daftar Pustaka

1. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesth Analg*. 2005;100(3):754–6.
2. Cousins MJ. Acute pain management. Edisi ke-2. Sydney: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2005.
3. Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain pathway and acute pain processing. Dalam: Raymond SS, penyunting. *Acute pain*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. hlm. 1001–8.
4. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesthesia*. 2007;98(2):196–203.
5. Reuben S, Buvanendran A. The role of preventive multimodal analgesia and impact on patient outcome. Dalam: Sinatra RS, Leon-Casasola OAd, Ginsberg B, Viscusi ER, McQuay H, penyunting. *Acute pain management*. Edisi ke-1. New York: Cambridge University Press; 2009. hlm. 172–83.
6. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, dkk. Upregulated of prostaglandin E₂ and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*. 2006;104(3):403–10.
7. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor

- necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *Neurosci.* 2008;28(20):5189–94.
8. Persec J, Persec Z, Bukovic D, Hused' inovic I, Bukovic N, Pavelic L. Effects of clonidine preemptive analgesia on acute postoperative pain in abdominal surgery. *Col Antrol.* 2007;31(4):1071–5.
 9. Hong JY, Lim KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(1):44–51.
 10. Hong JY, Lim KT. The effect of preemptive epidural analgesia on postoperative pain and white blood cell response in laparoscopic hysterectomy. *Korean Anesthesiol.* 2005; 48(6):S21–5.
 11. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, dkk. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1521–7.
 12. Beilin B. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:822–7.
 13. Wu TC, Jao SW, Borel CO, Yeh CC, Li CY, Lu CH, dkk. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain and bowel function in patient undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(2):502–7.
 14. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, dkk. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):822–7.
 15. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, dkk. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640–6.
 16. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, Rizos D, Siafaka I, Fassoulaki A. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *Int Obstet Anesth.* 2009;18:33–7.
 17. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2722–31.
 18. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):184–7.