

## TINJAUAN PUSTAKA

# Terapi Opioid Intratekal Pada Eras (Enhanced Recovery After Surgery)

**Irvan Revaldi Loho<sup>1\*</sup>, Calcarina Fitriani<sup>1</sup>, Sudadi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, University of Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito

\*Corresponden author : irvanloho92@gmail.com

**Article Citation** : Irvan Revaldi Loho, Calcarina Fitriani, Sudadi. Terapi Opioid Intratekal Pada Eras (Enhanced Recovery After Surgery). Jurnal Komplikasi Anestesi 11(1)-2023.

### ABSTRAK

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) adalah sebuah protocol multidisiplin yang diperkenalkan untuk suatu mendapatkan pemulihan dari bedah elektif yang lebih cepat dan efektif. Target dari ERAS adalah mobilisasi dini, nutrisi oral dini dan length of stay (LOS) yang lebih cepat. Preoperatif ERAS merekomendasikan optimalisasi keadaan klinis pasien, berhenti merokok, minimalisir puasa dan minum cairan bening kaya karbohidrat hingga 2 jam sebelum pembedahan, mengurangi anxietas pasien, dan profilaksis PONV. Intraoperatif, ERAS merekomendasikan penggunaan analgesi multimodal, pemeliharaan suhu tubuh normal, dan goal-directed fluid therapy. Postoperatif, ERAS merekomendasikan multimodal analgesi agar pasien dapat mobilisasi secara dini dan makan secara dini. Terapi Opioid intratekal dapat menjadi salah satu opsi dalam mencapai tujuan dari ERAS. Penggunaan Opioid yang optimal adalah salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas pada pasien dengan protocol ERAS.

**Kata kunci:** ERAS, anestesi ERAS, protokol ERAS, Opioid intratekal

### ABSTRACT

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a multidisciplinary protocol introduced for a faster and more effective recovery from elective surgery. The target of ERAS is early mobilization, early oral intake and a faster length of stay. Preoperative ERAS recommends optimizing the patient's clinical condition, smoking cessation, minimizing fasting and drinking clear, carbohydrate-rich fluids up to 2 hours before surgery, reducing patient anxiety, and PONV prophylaxis. Intraoperatively, ERAS recommends the use of multimodal analgesia, maintenance of normothermia, and goal-directed fluid therapy. Postoperatively, ERAS recommends multimodal analgesia so that patients can mobilize early and eat early. Intrathecal opioid therapy can be an option in achieving the goals of ERAS. Optimal use of opioids is one of the factors that influence effectiveness in patients with the ERAS protocol.

**Keywords:** ERAS, ERAS anesthesia, ERAS protocol, Opioid, intratecal opioid

## Pendahuluan

*Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), atau *Enhanced Recovery Programme* (ERP) menggunakan praktik berbasis bukti untuk menurunkan variasi dalam manajemen klinis, meminimalkan disfungsi organ, dan mempercepat penyembuhan. Konsep ERAS ini sebenarnya sudah lebih dari satu dekade dikenalkan, tepatnya tahun 1994, pada pembedahan *coronary artery bypass*. Penelitian yang pada saat itu konsepnya diberi nama *Fast-Track* tersebut menunjukkan penurunan *length of stay* (LoS) sekitar 20%. Setahun kemudian, Bardram et al melaporkan hal yang serupa pada reseksi sigmoid, dimana pasien dapat pulang 2 hari setelah pembedahan. Baru kemudian pada 2001, sebuah kelompok akademik di Eropa mengadakan pertemuan dan membentuk ERAS *Study group*, serta mengembangkan protokol ERAS. Group ERAS ini mengembangkan protokol-protokol spesifik kasus yang dapat diakses di <http://www.erassociety.org>.<sup>1,2,3</sup>

Meskipun banyak publikasi telah menunjukkan hasil positif terhadap luaran pembedahan, namun laporan tentang peran terapi opioid intratekal dalam ERAS masih sedikit. Oleh karena itu, Dengan luasnya cakupan ERAS itu sendiri, dalam referat ini penulis akan membahas pada bagaimana peran Terapi Opioid intratekal pada protocol ERAS

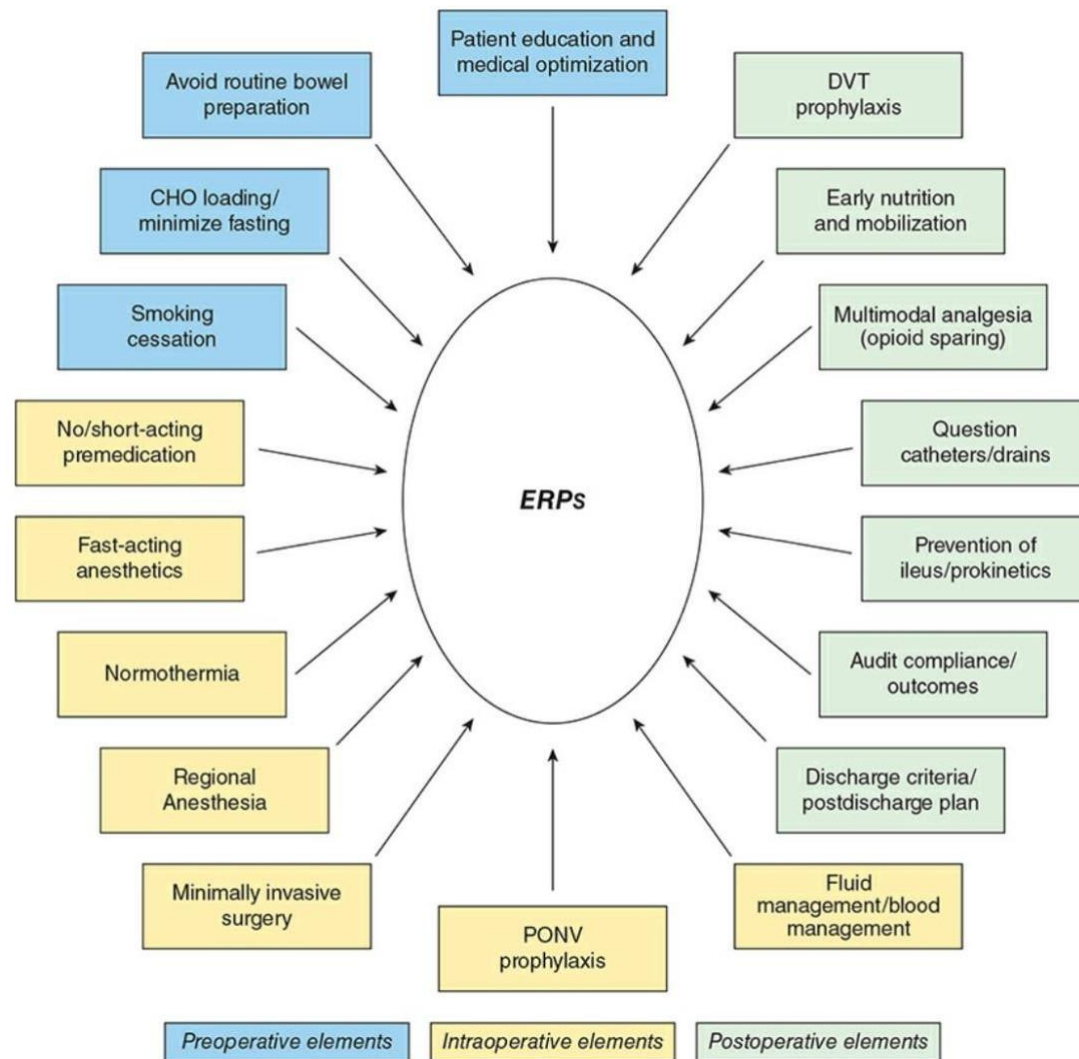
Efek opioid pada LCS cukup kompleks, dikarenakan kombinasi aktivasi reseptor opioid di dorsal horn, aktivasi reseptor opioid serebral setelah transport LCS, serta efek perifer dan central setelah pengambilan vaskuler. Efeknya bergantung kepada dosis yang diberikan dan properti

psikokimia dari opioid yang digunakan, terutama jika larut lemak. Selain depresi respirasi, opioid intratekal juga dapat menginduksi efek samping lain seperti mual muntah, gatal, dan retensi urin.<sup>3</sup>

Meskipun terjadi peningkatan jumlah pasien bedah yang memiliki problem yang kompleks dan komorbid yang berat, namun berbagai kemajuan di bidang bedah dan anestesi telah secara bermakna menurunkan mortalitas dan morbiditas perioperatif. Peningkatan lebih lanjut dalam luaran perioperatif, ditandai dengan percepatan penyembuhan postoperatif dan penurunan kejadian komplikasi perioperatif, akan tergantung pada evolusi berkelanjutan yang terintegrasi, pendekatan tim multidisiplin pada perawatan perioperatif yang memerlukan penyesuaian berbagai aspek perawatan meliputi teknik bedah dan anestesi, perawat, fisioterapi, dan dukungan nutrisi. Tujuannya adalah untuk mengkombinasikan masing-masing elemen perawatan perioperatif yang berdasarkan bukti mempunyai keuntungan rendah bila digunakan secara terpisah, menjadi terkoordinasi dengan ketat, sehingga keuntungan-keuntungan tersebut menjadi sinergistik terhadap luaran pasien bedah.<sup>1,2</sup>

### Konsep Dasar ERAS

Bagan ini menunjukkan elemen dasar yang menjadi kunci pada sebuah protocol ERAS. Banyak factor yang berpengaruh dalam keberhasilan ERAS, pada bagan ini dipisahkan antara preoperative, intraoperative dan postoperative. Manajemen nyeri khususnya paska operasi, adalah salah satu factor utama yang dapat menentukan keberhasilan ERAS dalam mengurangi LOS pasien.



Gambar 1. Elemen perioperative pada ERAS <sup>1</sup>

### Nyeri pasca operasi pada ERAS

Mencapai analgesia yang optimal dengan efek samping yang minimal memerlukan pendekatan Multimodal, berbasis bukti dan spesifik prosedur regimen analgesik harus standar perawatan. Analgesia epidural mid-toraks sebagai analgesi dibandingkan dengan analgesia opioid intravena sangat efektif mencegah ileus pasca operasi. Epidural thorakal analgesi (T6 -T11) merupakan baku emas untuk kontrol nyeri pasca operasi pada pasien yang menjalani operasi laparotomi. Epidural thorakal juga berguna untuk memfasilitasi pemulihan fungsi usus bahkan

setelah operasi laparoskopik.<sup>6,7</sup> Mobilisasi dini termasuk melakukan gerakan di tempat tidur, duduk dari tempat tidur, berdiri, berjalan di ruangan, berjalan di lorong atau berolahraga dimulai sejak dini, pada hari operasi, dan meningkat setiap hari untuk mencapai target yang telah ditentukan. Pasien harus didorong untuk meningkatkan aktivitas fisik mereka pada periode pra operasi.<sup>6,7</sup>

Manfaat opioid hidrofilik intratekal, dibandingkan dengan intravena, diyakini disebabkan oleh potensi yang lebih tinggi dan efek durasi yang lebih panjang. Karena

volumedistribusi dan difusi yang lebih kecil pada CSF. Penggunaan Opioid intratekal dapat mengurangi kebutuhan opioid sistemik sebagai analgesic, sehingga dapat mempercepat mobilisasi pasien dan mempercepat pemulihan paska operasi.<sup>2</sup>

### Efek Opioid terhadap tubuh

#### a. Efek Sistem Saraf Pusat

Efek analgesik opioid berasal dari aksi dari beberapa neuraksis. Informasi proses nyeri diinhibisi oleh efek langsung spinal di dorsal horn, sedangkan transmisi sinyal nyeri ke rostral diturunkan oleh aktivasi jalur inhibisi descendens di batang otak. Respons emosional nyeri dialihkan oleh aksi opioid di cortex limbic.<sup>10</sup>

Administrasi opioid dapat meningkatkan tekanan LCS jika ventilasi tidak dikontrol dan PaCO<sub>2</sub> dibiarkan meningkat. Premedikasi opioid harus dihindari jika dicurigai terdapat peningkatan tekanan intrakranial. Jika ventilasi dikontrol, fentanyl memiliki efek minimal terhadap rasio metabolik dan aliran darah cerebral, sehingga tidak menyebabkan kenaikan tekanan intrakranial.<sup>10</sup>

Opioid menyebabkan depresi respons ventilasi terhadap CO<sub>2</sub>. Hal ini terjadi secara langsung pada reseptor  $\mu$  di area ventrolateral medula yang memediasi ritme inspirasi. Morphine juga berefek menumpulkan respons terhadap hipoxia. Rasio dan ritme napas terpengaruh. Ketika dosis opioid dinaikkan, rasio ventilasi akan menurun, namun efek ini bisa kurang berpengaruh jika volume tidal meningkat. Penting untuk diingat bahwa penurunan rasio ventilasi bukan merupakan indikator sensitif untuk efek opioid.<sup>10</sup>

Dosis tinggi opioid dapat menyebabkan ventilasi inadekuat. Napas dapat menjadi ireguler atau membentuk pola Cheyne Stoke. Pasien yang responsif dapat menjadi hipoventilasi dan sianosis kecuali diingatkan untuk bernapas. Depresi ventilasi yang merupakan akibat dari toksisitas opioid hampir selalu menjadi penyebab kematian akibat overdosis.<sup>10</sup>

Opioid menyebabkan efek kompleks terhadap pusat muntah di medula. Terdapat stimulasi langsung di CTZ pada area postrema di lantai ventrikel quartus. Mekanisme ini akan mengaktifasi pusat muntah. Efek emetik disebabkan oleh stimulasi aparatus vestibular, sehingga pasien yang bergerak akan lebih mudah muntah dibanding pasien yang diam. Pada periode pasca operasi, pasien sering mual ketika dipindahkan ke tempat tidur. Respons terhadap dosis sulit diperkirakan karena pada pasien yang diberikan dosis besar seperti pada operasi jantung biasanya tidak muntah.<sup>10</sup>

#### b. Efek Kardiovaskuler

Opioid yang selektif terhadap reseptor  $\mu$  menyebabkan bradikardia melalui aksi langsung terhadap nukleus sentral nervus vagus. Peningkatan tonus vagal yang diinduksi opioid menyebabkan pemanjangan konduksi atrioventrikular. Terdapat juga bukti efek depresi nodus sinoatrial pada model hewan. Bradikardi sering muncul ketika dosis besar opioid diberikan dengan cepat. Kejadian ini dapat dicegah atau ditangani dengan atropin atau obat vagolitik lainnya. Bradikardia terinduksi opioid bisa lebih sering terjadi ketika diberikan relaksan seperti vecuronium yang efek blokade vagalnya lemah. Meperidine yang sedikit memiliki

sifat seperti atropin, tidak menyebabkan bradikardia.<sup>11</sup>

Efek vaskuler perifer meliputi resistensi dan kapasitansi pembuluh darah. Efek ini diperkirakan hasil dari lisis tonus simpatis sentral. Namun efek ini jarang ditemukan pada pemberian intratekal. Beberapa studi menyatakan bahwa opioid menyebabkan aksi langsung ke otot polos vaskuler, akan tetapi, mekanisme mengenai hal ini masih belum jelas. Morphine dapat menempel di reseptor  $\mu$  di endotel arteri dan menyebabkan vasodilatasi melalui pelepasan nitrik oksida. Saat dosis besar morphine diberikan, vasodilatasi dapat terjadi akibat pelepasan histamin. Venodilatasi dapat menyebabkan pengumpulan darah yang signifikan, terutama di splanknik.<sup>10</sup>

Pada konsentrasi tertentu, opioid tidak menyebabkan depresi miokard yang signifikan dan tidak memblokir reseptor adrenergik  $\alpha$  dan  $\beta$ . Tidak seperti anestesi inhalasi, morphine tidak memblokir konstriksi arteriol akibat stimulasi nervus simpatis maupun katekolamin yang bersirkulasi. Fentanyl dengan atau tanpa benzodiazepine, tidak memblokir respons baroreseptor tekanan tinggi atau rendah. Kombinasi perlambatan denyut jantung, vasodilatasi perifer, efek miokard minimal, dan preservasi refleksi autonom menyebabkan anestesi berbasis opioid sering digunakan pada pasien kritis dengan iskemia atau gagal jantung.<sup>10</sup>

#### c. Pelepasan Histamine

Pelepasan histamine merupakan efek nonspesifik yang bergantung pada pergeseran kompetitif amine oleh molekul opioid. Degranulasi mast cell muncul di

beberapa tempat seperti kulit dibandingkan lainnya (paru, saluran cerna). Opioid poten seperti fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, dan remifentanyl tidak menyebabkan pelepasan histamine. Proses ini juga dipengaruhi struktur kimia, karena konsentrasi equimolar fentanyl dan morphine tidak menyebabkan pelepasan histamine yang sama. Pelepasan histamine tidak selalu menyebabkan bronkospasme, akan tetapi, opioid harus digunakan dengan hati-hati pada pasien asma. Opioid dapat memperberat bronkospasme dengan mendepresi batuk dan ventilasi dengan mengurangi sekresi.<sup>10</sup>

#### d. Pruritus

Pasien yang diberikan opioid intratekal sering mengeluh gatal dan panas di wajah dan leher, terutama area malar. Administrasi neuraksial opioid (terutama intratekal) dapat menyebabkan gatal menyeluruh. Hal ini merupakan dysesthesia akibat reseptor opioid, dan dapat diakibatkan oleh fentanyl yang tidak menyebabkan pelepasan histamine. Rasa gatal ini tidak diantagonisasi oleh antihistamine, tetapi dengan antagonis opioid.<sup>10</sup>

#### e. Retensi Urin

Pada pemberian intratekal, dapat menyebabkan blok saraf otonom yang menyebabkan retensi urin. Hal ini menjadi salah satu kelemahan Opioid intratekal pada ERAS karena dapat memperlambat mobilisasi pasien paska operasi.

### OPIOID INTRATEKAL

Opioid dapat diberikan sebagai agen utama dan adjuvant pada Anestesi Neuraxial. Adjuvan neuraksial digunakan untuk meningkatkan atau memperpanjang analgesi

serta menurunkan efek samping yang berhubungan dengan dosis tinggi agen lokal anestesi. Selain itu, adjuvan neuraksial juga digunakan untuk meningkatkan kecepatan onset blokade neural, meningkatkan kualitas serta memperpanjang durasi blok. Adjuvant neuraksial meliputi opioid, Natrium Bikarbonat, Vasokonstriktor, agonis  $\alpha$ -2 adrenoceptor, agonis cholinergic, antagonis NMDA, dan agonis GABA.<sup>12</sup>

#### a) Mekanisme Aksi

Analgesi dengan opioid neuraksial terutama dimediasi dengan penempelan reseptor  $\mu$  pre dan post synaptic di substansia gelatinosa pada dorsal horn medula spinalis. Aktivasi reseptor presinaptik pada neuron aferen primer yang membawa informasi nosiseptif menyebabkan penurunan konduktansi melalui kanal kalsium voltage gated dan menurunkan influks kalsium disertai penurunan pelepasan neurotransmitter. Hal ini menurunkan sinyal antara neuron aferen primer dan sekunder di dorsal horn. Penempelan pada reseptor opioid post synaptic di neuron aferen sekunder akan menyebabkan hiperpolarisasi dan menurunkan potensial aksi.<sup>12</sup>

Opioid intratechal beraksi sebagai ligan pada reseptor opioid pada 3 area berbeda untuk memberikan analgesi:

- a) Akses langsung ke dorsal horn medula spinalis (area aksi paling utama)
- b) Ditransport ke supraspinal oleh aliran LCS di mana terjadi modulasi jalur nyeri descending inhibisi.
- c) Sejumlah sedikit opioid berdifusi ke rongga epidural dengan absorpsi sistemik menghasilkan analgesi sentral (efek minor).<sup>12</sup>

Opioid intratechal mengalami metabolisme minimal di LCS. Onset dan durasi analgesi dan derajat penyebaran cephalad bergantung pada kelarutan lemak. Opioid lipofilik seperti fentanyl dan sufentanyl berdifusi ke medula spinalis dan menempel cepat ke dorsal horn. Hal ini memproduksi analgesi onset cepat dengan penyebaran cephalad minimal dan risikorendah depresi respirasi, akan tetapi, durasi analgesinya pendek. Morphine merupakan opioid hidrofilik dan lambat menempel di reseptor dorsal horn, menyebabkan lambatnya onset akan tetapi durasi analgesi lebih panjang, meningkatkan penyebaran cephalad dan risiko depresi napas lambat.<sup>12</sup>

Setelah administrasi epidural, opioid akan berdifusi ke arachnoid mater dan rongga subarachnoid dan menempel di reseptor opioid dorsal horn medula spinalis. Kelarutan lemak merupakan faktor terpenting yang mempengaruhi rasio difusi serta onset dan durasi analgesi. Opioid lipofilik seperti fentanyl dan sufentanyl menembus cepat ke dura dan CSF dibandingkan dengan opioid hidrofilik seperti morphine. Opioid lipofilik memberikan onset analgesi yang cepat serta durasi keseluruhan yang lebih singkat. Setelah pemberian epidural, level opioid CSF memuncak pada 6 menit untuk sufentanyl, 20 menit untuk fentanyl, 1-4 jam untuk morphine.<sup>12</sup>

Ruang epidural merupakan ruang yang sangat vaskuler dan terjadi absorpsi ekstensif opioid lewat pleksus venosus ke sirkulasi sistemik. Opioid sistemik mencapai sistem saraf pusat dan menempel di reseptor di otak yang memodulasi persepsi dan respons nyeri. Administrasi epidural dari sufentanyl,

fentanyl, dan morphine menghasilkan level plasma mirip dengan injeksi intramuskular dosis yang sama. Analgesi sentral setelah absorpsi sistemik merupakan mekanisme penting analgesi untuk opioid epidural. Opioid lipofilik seperti sufentanil dan fentanyl diabsorpsi cepat dan lebih sering menyebabkan depresi respirasi awal. Setelah pemberian epidural, level plasma memuncak kurang dari 5 menit untuk sufentanil, 5-10 menit untuk fentanyl, dan 10-15 menit untuk morphine.<sup>12</sup>

## b) Dosis

Dosis yang sesuai bergantung kepada jenis opioid (potensi, efikasi, kelarutan lemak), indikasi penggunaan, penambahan adjuvan lain, faktor pasien, serta rute administrasi. Obat intrathecal memiliki akses langsung ke susunan saraf pusat dan membutuhkan dosis kecil untuk efek analgesi dibandingkan epidural. Dosis intrathecal biasanya 1/10 dosis epidural.<sup>12</sup>

Tabel 2. Dosis opioid neuraksial<sup>12</sup>

OBAT	DOSIS	EFEK SAMPING, KEKURANGAN, DAN KELEBIHAN
	INTRATHECAL	
Fentanyl	10 – 25 µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebih larut lemak</li> <li>• <i>Clearance</i> lebih cepat dari CSF</li> <li>• Persebaran cephalad yang rendah, sehingga efek samping lebih rendah dibanding fentanil</li> <li>• Fentanil intrathecal memiliki efek mual dan muntah lebih rendah</li> <li>• Efek pruritus tergantung dosis</li> <li>• Efek analgetik post-operatif tergantung jenis operasi<sup>15,16</sup></li> <li>• Eskalasi dosis fentanil dapat menyebabkan hiperalgesia<sup>16</sup></li> </ul>
Sufentanil	2,5 – 10 µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sufentanil intrathecal lebih superior terkait onset, durasi aksi, dan <i>pain relief</i> tanpa efek samping yang mengancam nyawa</li> <li>• Pruritus lebih sering ditemui</li> <li>• Mengurangi nyeri optimal pada pasien usia muda<sup>17</sup></li> </ul>
Morphine	50 – 300 µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrol nyeri yang lebih baik</li> <li>• Lekas kembali ke mobilitas awal</li> <li>• Durasi rawat inap yang lebih singkat dengan morphine intrathecal<sup>18</sup></li> </ul>

Diamorphine	300 – 400 µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obat anestesi intratekal yang umum digunakan diUK</li> <li>• Persebaran cephalad yang lebih rendah</li> <li>• Rendahnya risiko depresi napas dibandingkan morfin</li> <li>• Durasi aksi yang lebih panjang dibandingkan fentanil<sup>19</sup></li> </ul>
Pethidine	Tidak direkomendasikan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaksi serius: syok, kejang, pingsan, halusinasi(lansia), ketergantungan opioid, <i>withdrawal symptoms</i> apabila tanpa <i>tapering-down</i>, <i>opioid-induced androgen deficiency</i>, bradikardi, henti jantung. Hipotensi, apnea, gagal napas</li> <li>• Reaksi umum: takikardi, retensi urin, tremor, konstipasi, xerostomia, pruritus, delirium, dysphoria, agitasi, gerakan involunter, hipotensi orthostatik<sup>20</sup></li> </ul>

### c) Efikasi

Opioid neuraksial berbeda pada potensi, onset, durasi aksi, dan efek samping. Pemilihan opioid bergantung pada indikasi analgesia neuraksial (analgesia persalinan, pembedahan caesar, analgesia pasca pembedahan), penambahan adjuvan lain, dan apakah analgesia epidural atau spinal diperlukan. Opioid dapat digunakan sendiri, atau yang lebih umum sebagai adjuvan anestesi lokal yang dapat mempunyai efek sinergis. Jika digunakan sendiri, kegunaan opioid lipofilik terbatas oleh durasi yang singkat dan efek samping terkait dosis. Opioid yang sering digunakan untuk neuraksial antara lain morphine, diamorphine, fentanyl, sufentanil, dan pethidine.<sup>12</sup> Opioid sering ditambahkan ke obat anestesi lokal untuk pembedahan yang difasilitasi oleh anestesi epidural dan spinal. Opioid

neuraksial meningkatkan kualitas analgesia intraoperatif, menghambat regresi blokade sensoris, dan memperpanjang analgesia pasca pembedahan.<sup>12</sup> Opioid sering ditambahkan ke obat anestesi lokal untuk pembedahan yang difasilitasi oleh anestesi epidural dan spinal. Opioid neuraksial meningkatkan kualitas analgesia intraoperatif, menghambat regresi blokade sensoris, dan memperpanjang analgesia pasca pembedahan.<sup>12</sup>

Opioid memiliki efek sinergis dengan anestesi lokal. Hal ini menyebabkan penggunaan anestesi lokal dengan dosis lebih rendah dan menurunkan frekuensi dan keparahan hipotensi maternal serta blokade motorik. Opioid epidural meningkatkan kualitas analgesia dan menurunkan rasio kegagalan epidural akibat patchy block. Berbagai opioid



dapat digunakan, akan tetapi, opioid dengan kelarutan lipid yang rendah seperti morphine berhubungan dengan depresi respirasi lambat dan harus

**Opioid intrathecal juga efektif untuk analgesia persalinan, akan tetapi, tidak ada obat intrathecal tunggal yang dapat memberikan analgesia yang cukup selama durante persalinan.**<sup>12</sup>

Infusi anestesi lokal melalui epidural jarang digunakan sebagai agen tunggal untuk analgesia pasca pembedahan. Berbagai studi membuktikan bahwa penambahan opioid ke anestesi lokal secara signifikan mengurangi nyeri setelah pembedahan thoraks, abdomen, dan orthopedi. Insidensi blokade motorik dan hipotensi juga berkurang akibat efek dose- sparing, serta kebutuhan analgesia pasca pembedahan juga berkurang.<sup>12</sup>

#### d) Opioid Spesifik

*Fentanyl* merupakan lipofilik derivat phenylpiperidine potensi tinggi. Mempunyai onset cepat (5 menit intrathecal, 10 menit epidural) dan durasi relatif singkat karena redistribusi (2-4 jam intrathecal dan epidural). Tidak mempunyai metabolit aktif dan 800 kali lebih larut lemak dibandingkan morphine. Memiliki waktu paruh eliminasi terminal yang cukup panjang (190 menit) dan dosis tinggi yang berulang dapat menyebabkan akumulasi. Dikarenakan tingginya kelarutan lemak, fentanyl menempel di reseptor dorsal horn dengan cepat setelah administrasi neuraksial. Migrasi cephalad dan depresi respirasi lambat jarang terjadi. Bolus epidural dapat menyebabkan depresi respirasi awal akibat absorpsi sistemik. Onsetnya yang cepat menguntungkan

digunakan dengan hati-hati. Fentanyl paling sering digunakan untuk analgesia persalinan.

untuk analgesia persalinan dan pembedahan caesar darurat, akan tetapi, durasi aksinya yang singkat membatasi efek analgesia setelah anestesi spinal dosis tunggal.<sup>12</sup>

*Sufentanil* merupakan derivat phenylpiperidine lipofilik yang memiliki potensi sangat tinggi. Onsetnya lebih cepat (2-3 menit intrathecal, 4-6 menit epidural) dan durasi aksi yang lebih singkat dibandingkan fentanyl (1-3 jam intrathecal dan epidural). Potensi analgesianya 5-7 kali lebih kuat dibandingkan fentanyl, dan 1.600 kali lebih larut lemak dibandingkan morphine. Waktu paruh eliminasi terminal lebih pendek dari fentanyl (150 menit) sehingga kemungkinan terjadi akumulasi lebih kecil. Tingginya solubilitas lipid menurunkan risiko migrasi cephalad dan depresi respirasi lambat setelah penggunaan neuraksial, akan tetapi risiko depresi respirasi awal setelah bolus epidural lebih tinggi. Seperti fentanyl, administrasi intrathecal sufentanil untuk analgesia pasca pembedahan dibatasi oleh durasi aksinya yang singkat.<sup>12</sup>

*Pethidine* merupakan derivat phenylpiperidine lipofilik yang 10 kali kurang poten dan 30 kali lebih larut lipid dibandingkan morphine. Memiliki onset lebih cepat (5 menit intrathecal, 10 menit epidural) dan durasi lebih singkat (4-8 jam intrathecal dan epidural) dibandingkan morphine. Pethidine memiliki metabolit aktif (norpethidine), yang pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kejang dan halusinasi. Pethidine berbeda

dengan opioid lain karena memiliki properti anestesi lokal (blok jaras motorik dan sensorik). Dosis intrathecal 1 mg/kg memberikan anestesi pembedahan, akan tetapi, dikarenakan tingginya insidensi efek samping, penggunaan rute ini tidak disarankan. Pethidine epidural efektif sebagai agen tunggal analgesia pasca pembedahan caesar dan dapat diadministrasikan pada teknik epidural PCA. Pada keadaan ini, insidensi efek samping relatif rendah.<sup>12</sup>

*Morphine* merupakan derivat phenanthrene hidrofilik dan memiliki potensi 100 kali lebih rendah dari fentanyl. Onset lebih lambat dibandingkan opioid lipofilik (15 menit intrathecal, 30 menit epidural), dan mempunyai durasi aksi jauh lebih panjang (sekitar 12-24 jam). Waktu paruh eliminasi terminal sekitar 170 menit. Morphine intrathecal menempel di reseptor dorsal horn lebih lambat karena kelarutan lemak yang rendah dan opioid bebas di LCS dapat bermigrasi ke supraspinal menyebabkan depresi respirasi lambat. Morphine neuraksial memiliki efektivitas seperti fentanyl dalam meningkatkan kualitas analgesia untuk nyeri persalinan, pembedahan caesar, dan lebih efektif dibandingkan dosis tunggal fentanyl dalam menangani nyeri pasca pembedahan. Akan tetapi, morphine intrathecal dan epidural berhubungan dengan peningkatan insidensi mual, muntah, gatal, retensi urin, sedasi, dan depresi respirasi lambat jika dibandingkan dengan fentanyl. Untuk kebutuhan analgesia pasca pembedahan caesar, morphine intrathecal dan epidural dosis tunggal memiliki efek analgesia

ceiling. Pada dosis lebih dari 100µg intrathecal dan 3,75 mg epidural, keuntungan analgesianya minimal namun terjadi peningkatan kejadian efek samping (terutama gatal). Morpine yang dapat digunakan untuk anestesi dan analgesia neuraksial hanya yang bebas preservatif.<sup>12</sup>

Diamorphine merupakan opioid semi sintetik lipofilik yang 2 kali lebih poten dari morphine. Obat ini dikonversi menjadi metabolit yang lebih aktif (morphine dan 6- monoacetylmorphine) melalui deasetilasi di liver dan jaringan saraf. Diamorphine 280 kali lebih larut lemak dibandingkan morphine, sehingga depresi respirasi lambat lebih jarang terjadi. Kejadian mual muntah jauh lebih sedikit dibandingkan morphine. Diamorphine memiliki onset cepat (< 10 menit) dan durasi panjang (10-20 jam intrathecal dan epidural).Memiliki efikasi mirip dengan fentanyl ketika digunakan sebagai analgesia intraoperatif. Paling sering digunakan sebagai anti nyeri setelah pembedahan caesar. Pada keadaan ini, durasi dan kualitas analgesia yang dihasilkan oleh diamorphine intrathecal mirip dengan epidural, akan tetapi kejadian pruritus lebih tinggi pada administrasi intrathecal. Meskipun administrasi epidural bupivacaine dan diamorphine menunjukkan analgesia yang baik untuk persalinan, penggunaannya dibatasi pada keadaan ini.<sup>12</sup>

#### e) Efek Samping

Pruritus merupakan efek samping tersering akibat opioid neuraksial. Keadaan ini terjadi pada beberapa jam pertama dan terlokalisasi di wajah, leher, dan dada. Mekanismenya belum terlalu

dipahami, akan tetapi ada hipotesis bahwa hal ini dimediasi oleh migrasi opioid ke cephalad dan menempel di nucleus trigeminal. Kejadian ini lebih sering ketika digunakan agen yang tidak larut lemak (contohnya 70% kejadian pruritus setelah pemberian morphine dibandingkan 10% setelah pemberian fentanyl). Antagonis reseptor histamine-1 dapat digunakan meskipun mekanisme pruritus tidak disebabkan oleh pelepasan histamine. Antagonis reseptor opioid seperti naloxone paling efektif menangani pruritus akibat keadaan ini, akan tetapi dapat mengurangi efek analgesia.<sup>12</sup>

Kejadian mual dan muntah akibat opioid neuraksial antara 20-50%. Paling sering terjadi pada wanita dan morphine intrathecal. Kejadian ini kemungkinan dimediasi oleh migrasi cephalad ke chemoreceptor trigger zone di mana opioid dapat berfungsi sebagai agonis reseptor dopamine-2.<sup>12</sup>

Kejadian retensi urin sekitar 30-40% dan lebih sering pada pria muda dengan morphine intrathecal. Keadaan ini dimediasi oleh reseptor opioid di medula spinalis area sacrum, dengan mekanisme inhibisi aliran parasimpatis sacral yang menyebabkan relaksasi detrusor.<sup>12</sup>

Depresi respirasi merupakan efek samping paling serius akibat opioid neuraksial. Insidensinya setelah administrasi neuraksial mirip dengan opioid parenteral. Faktor yang meningkatkan risiko depresi respirasi meliputi opioid dosis tinggi, usia lanjut, penggunaan bersamaan obat sedatif dan analgesia, kurangnya toleransi opioid dan adanya faktor komorbid (sleep apnea dan penyakit paru). Pemberian antagonis

opioid seperti naloxone mungkin dibutuhkan pada beberapa kasus. Depresi respirasi awal umumnya muncul dalam 2 jam setelah administrasi epidural opioid lipofilik seperti sufentanil dan fentanyl. Hal ini terjadi akibat absorpsi sistemik dari ruang epidural, dan lebih jarang terjadi setelah administrasi intrathecal dan opioid hidrofilik. Depresi respirasi lambat umumnya muncul antara 6-12 jam setelah administrasi intrathecal opioid hidrofilik. Hal ini terjadi akibat migrasi cephalad melalui LCS dan mencapai reseptor opioid di pusat respirasi. Keadaan ini jarang terjadi setelah pemberian opioid lipofilik karena cepatnya penetrasi ke medula spinalis dan sedikitnya opioid bebas yang tersisa di LCS.<sup>12</sup>

### Penggunaan Opioid Intratekal pada ERAS

Sebuah studi melakukan perbandingan antara opioid intratekal dan epidural. Pasien yang diberikan analgesia intratekal mengalami penurunan skor nyeri pascaoperasi median dibandingkan dengan mereka yang menerima analgesia epidural (0 berbanding 3,5;  $P < 0.001$ ), kembalinya mobilitas lebih cepat (1 berbanding 4 hari;  $P < 0.001$ ) dan tinggal di rumah sakit lebih pendek (4 versus 5 hari;  $P < 0.001$ ). Kembali ke fungsi usus normal dan mual dan muntah pasca operasi serupa pada kedua kelompok.<sup>13</sup>

Sebagaimana protokol ERAS dengan cepat menjadi standar pelayanan, salah satu tonggak protokol ERAS adalah penggunaan terapi analgetik multimodal yang meliputi beragam modalitas farmakologis, regional, dan neuraxial dalam rangka mengurangi konsumsi opioid dan efek samping terkait opioid. Penggunaan opioid memiliki efek

samping berupa ileus, depresi nafas, mual dan muntah. Opioid dikaitkan dengan ileus pasca operasi dan waktu pulih yang lebih lama dari fungsi usus pada dosis tertentu. *Opioid sparing analgesic regiments* telah menunjukkan pengurangan ileus pasca operasi.<sup>18</sup>

Lidokain, celecoxib, magnesium dan analgesi epidural telah menunjukkan pengurangan konsumsi opioid sistemik dan menurunkan risiko terjadinya ileus pasca operasi. Ileus pasca operasi berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan biayadan durasi tinggal di rumah sakit pada pasien-pasien yang menjalani operasi colorectal. Salah satu komplikasi yang paling ditakuti dari penggunaan opioid adalah depresi napas. Mual dan muntah pasca operasi berkontribusi pada peningkatan durasi rawat inap. Teknik neuraxial dan regional yang disertai beberapa obat-obatan lain seperti gabapentin, ketamin, pregabalin, dan asetaminofen telah menunjukkan pengurangan terjadinya mual dan muntah pasca operasi.<sup>18</sup>

Anestesi multimodal menekankan medikasi sistemik ditambah dengan teknik anestesi regional dan neuraksial, penggunaan analgesik menurunkan nyeri inflamasi dan mual muntah pasca operasi. Injeksi intratekal memiliki nyeri yang berkurang selama aplikasi dan membutuhkan waktu yang lebih singkat dibandingkan anestesi epidural. Morfin intratekal memperbaiki kontrol nyeri pasca operasi, Mobilitas membaik dengan cepat, durasi rawat inap yang lebih singkat. Selain itu, penggunaan morfin intratekal pada prosedur ERAS menurunkan kegagalan insersi kateter, hipotensi, dan sedasi dibandingkan pada pasien-pasien dengan analgesik epidural.<sup>18</sup> Dosis rendah opioid

intratekal nampaknyadapat mencapai kadar kontrol nyeri yang optimal. Single dose injeksi intratekal disukai karena laporan tentang keamanan dan efikasi single injection memiliki keuntungan dikarenakan tidak ada tambahan biaya maupun kateter yang diperlukan. Pasien dengan risiko tinggi untuk terjadinya depresi respirasi seperti pada orang-orang yang dengan morbid obese dengan sleep apnea dan apabila mereka memiliki dampak respiratorik yang buruk di asosiasikan dengan opioid.<sup>21</sup>

### Kesimpulan

Analgesia opioid intratekal mempunyai potensi yang besar sebagai penanganan nyeri pada banyak kasus operasi dan tidak terkecuali ERAS. Opioid intratekal pada anestesi memberikan beberapa keuntungan pada konsep protocol ERAS. Opioid intratekal memberikan efek analgetik pasca operasi yang lebih baik daripada opioid sistemik. Efek samping yang bisa ditemukan antara lain seperti pruritus, mual dan muntah, dan depresi nafas. Namun efek samping ini memiliki insidensi yang lebih rendah daripada opioid sistemik. Mobilisasi dini pada pasien dan memungkinkannya pemberian nutrisi oral pasca operasi yang lebih cepat daripada pasien yang mendapatkan terapi opioid sistemik sangat menguntungkan dalam mencapai LOS yang lebih singkat.

### Daftar Pustaka

1. John F. Butterworth, 2020, Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, page 1814-1830.
2. Macintyre P, Scott D, Schug S, Visser E, Walker S. Acute pain management. 4th ed. Boca Raton: CRC; 2015. pp 29-

52. Chapter 4, Pharmacology of Opioid.
3. Miller R, Cohen N. Miller's anesthesia. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders; 2015. pp1684-1720. Chapter 56, Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia.
  4. Minami M, Satoh M: Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions, *Neurosci Res* 23:121-145, 1995.
  5. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J, Morgan G, Mikhail M. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. New York: McGraw-Hill Medical; 2013. pp 89-98. Chapter 10, Analgesic Agents.
  6. Baldini A, Von Korff M, Lin E. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy. The Primary Care Companion For CNS Disorders. 2012;.
  7. Stoelting R, Hillier S. Pharmacology & physiology in anesthetic practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 217-256. Chapter 8, Centrally Acting Opioid Analgetics.
  8. Middleton C. Epidural analgesia in acute pain management. Chichester, England: Wiley; 2006. pp 49-63. Physiology of Pain, Chapter 4, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Local Anaesthetic and Opioid Drugs.
  9. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tölle TR: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study, *Anesthesiology* 94:732-739, 2001.
  10. Longnecker D., Brown D.F., Newman D.L., Zapol W. Anesthesiology. New York: McGraw-Hill; 2012. pp. 703-724; Chapter 42: Pharmacology of Opioid Analgesics.
  11. Wittmann M, Schaaf T, Peters I, Wirz S, Urban BW, Barann M.: The effects of fentanyl-like opioids and hydromorphone on human 5-HT<sub>3A</sub> receptors, *Anesth Analg* 107:107- 112, 2008.
  12. Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care* morphine for spinal anaesthesia in elective caesarean section. Rom J Anaesth Intensive Care. 2015;22(2):97-102.
  13. *e & Pain*. 2008; 8: 81-85
  14. *British Journal of Surgery, Short-term outcomes with intrathecal versus epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery*, Volume 97, Issue 9, September 2010, Pages 1401-1406,
  15. J Creswell Simpson, 2019, Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols
  16. Thornton P, Hanumanthaiah D, Aoibheann O'leary R, Iohom G. Spinal fentanyl added to bupivacaine and morphine Effects of fentanyl added to a mixture of intrathecal bupivacaine and
  17. 16 . Schumacher M, Fukuda K. MILLER'S ANESTHESIA, 9th Ed, 2020. In: Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP, editors. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 719-21.
  18. Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Intrathecal sufentanyl is more potent than intravenous for postoperative analgesia after total-hip replacement. *Reg Anesth Pain Med*. 2005

- May;30(3):249–54.
19. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(2):121–8.
  20. Alderman J, Sharma A, Patel J, Gao-Smith F, Morgese C. Intrathecal diamorphine for perioperative analgesia during colorectal surgery: A cross-sectional survey of current UK practice. *BMJ Open.* 2022 Aug 18;12(8).
  21. Yasaei R, Rosani A, Saadabadi A. Meperidine [Internet]. StatPearls-NCBI Bookshelf. 2022 [cited 2023 May 11]. p. 1–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470362/>
  22. Merchea A, Lovely JK, Jacob AK, Colibaseanu DT, Kelley SR, Mathis KL, et al. Efficacy and Outcomes of Intrathecal Analgesia as Part of an Enhanced Recovery Pathway in Colon and Rectal Surgical Patients. *Surg Res Pract.* 2018;2018:1–5.



This work is licensed under a **Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 International**