



**PENGARUH AJUVAN KLONIDIN *INTRATHECAL* PADA
KOMBINASI ANESTESI SPINAL EPIDURAL TERHADAP
KADAR INTERLEUKIN-6 PASCAOPERASI ORTOPEDI
EKSTREMITAS BAWAH**

LAPORAN HASIL PENELITIAN

**Diajukan untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 (PPDS-1) Anestesiologi dan Terapi Intensif**

**Muhammad Fahrizal Alkaff
22041018320027**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
BAGIAN ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN

**PENGARUH AJUVAN KLONIDIN *INTRATHECAL* PADA KOMBINASI
ANESTESI SPINAL EPIDURAL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6
PASCAOPERASI ORTOPEDI EKSTREMITAS BAWAH**

Disusun oleh

Muhammad Fahrizal Alkaff

22041018320027

Telah disetujui

Semarang, 14 November 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

**dr. Taufik Eko N., Sp.An., Msi. Med.
198306092020121008**

**dr. Doso Sutiyono, Sp.An., MARS., KAR., KMN.
196708281996031001**

**Ketua Program Studi
Anesthesiologi dan Terapi Intensif
FK UNDIP/ RSUP dr. Kariadi**

**Kepala Bagian KSM
Anesthesiologi dan Terapi Intensif
FK UNDIP/ RSUP dr. Kariadi**

**dr. Taufik Eko N., Sp.An., Msi.Med.
198306092020121008**

**dr. Satrio Adi W., Sp.An, Msi.Med., KAO.
197912282014041001**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama peserta PPDS : Muhammad Fahrizal Alkaff
NIM : 22041018320027
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Ajuvan Klonidin *Intrathecal* pada Kombinasi
Anestesi Spinal Epidural Terhadap Kadar Interleukin-6
Pascaoperasi Ortopedi Ekstremitas Bawah

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 14 November 2022

Yang membuat pernyataan,

Muhammad Fahrizal Alkaff

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah, atas limpahan rahmat, anugerah dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS-1) bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif. Penulis menyadari karya tulis ilmiah ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada pembimbing dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An., Msi., Med., serta dr. Doso Sutiyono, Sp.An., MARS., KAR., KMN., yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan kepada penulis hingga selesainya karya ilmiah ini. Dalam kesempatan ini penulis juga menyampaikan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan benar.
3. Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian dan pendidikan anestesiologi di rumah sakit ini.
4. Dr. dr. Johan Arifin, Sp.An., KIC., KAP., selaku Kepala KSM Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUP dr. Kariadi Semarang, atas petunjuk, bimbingan serta kesempatan untuk menempuh PPDS I Anestesiologi.
5. dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An., KAO., selaku Kepala Departemen/SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas petunjuk, bimbingan serta kesempatan untuk menempuh PPDS I Anestesiologi.

6. dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An., Msi., Med., selaku Ketua Program Studi Anesthesiologi yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh PPDS I Anesthesiologi di Bagian/SMF Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. Kepada para guru, staf pengajar Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro : Prof. dr. H. Marwoto Sp.An., KIC., KAO.; Alm. dr. H. Abdul Lian Siregar, Sp.An., KNA.; dr. Hariyo Satoto, Sp.An.; dr. Uripno Budiono, Sp.An.; dr. Ery Lekhana, Sp.An., KIC., KAO.; Dr. dr. Heru Dwi Jatmiko, Sp.An., KAKV., KAP.; Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An., KNA.; Dr. dr. Widya Istanto Nurcahyo, Sp.An., KAKV., KAR.; Alm. dr. Jati Listiyanto Pudjo, Sp.An., KIC.; Dr. dr. Johan Arifin, Sp.An., KAP., KIC.; dr. Doso Sutiyono, Sp.An., MARS., KAR., KMN.; Dr. dr. Yulia Wahyu Villyastuti, Sp.An.; dr. Himawan Sasongko, Sp.An., Msi.Med., KNA., MKM.; dr. Aria Dian Primatika, Sp.An., Msi.Med., KIC.; Dr. dr. Danu Soesilowati, Sp.An., KIC.; dr. Hari Hendriarto Satoto, Sp.An., KAKV., M.Si.Med; dr. Mochamat, Sp.An, Msi.Med., FIPM.; dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An., M.si.Med.; dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An., KAO.; dr. Tatag Istanto, Sp.An.; dr. Bondan Irtani Cahyadi, Sp.An.; dr. Dina Paramita, Sp.An., KAO.; dr. Pradana Bayu Rakhmatjati, Sp.An.; dr. Ibnu Siena Samdani, Sp.An.; dr. Ika Jati Setya Andriani, Sp.An.; dr. Adhi Gunawan Baskoro, Sp.An., dr. Andriani Widya Ayu Kartika, Sp.An., yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anesthesiologi dan Terapi Intensif selama pendidikan ini.
8. Kedua orang tua saya, Syarifah Mardiah dan Alm. Muhammad Fauzi Alwi Alkaff (Alm.), yang telah mendidik saya hingga menjadi seperti ini juga saudari kandung saya, Meishkafadiah Alkaff, yang telah memberikan dukungannya kepada saya.
9. Istri saya, Ratu Balqis Alhamid, atas kesabaran dan dukungannya selama menjalani pendidikan.
10. Ibu Sri Maryani, Mbak Agustin, Mas Ashief, Mas Mustaqfirin dan rekan sejawat Residen Bagian Anesthesiologi dan Terapi Intensif Fakultas

Kedokteran Universitas Diponegoro, terimakasih atas bantuannya selama ini.

11. Seluruh pasien yang telah turut serta dalam penelitian ini.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, telah membantu dan mendukung dalam penelitian serta pendidikan selama ini.

Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat dan kemurahan-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 14 November 2022

Penulis,

Muhammad Fahrizal Alkaff

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL DALAM	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat untuk bidang ilmu pengetahuan dan teknologi.....	4
1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan	4
1.4.3 Manfaat untuk masyarakat.....	4
1.5 Orisinalitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Operasi ortopedi ekstremitas bawah	9
2.1.1 Respon stres pada operasi ortopedi.....	9
2.1.2 Manajemen nyeri pada operasi ortopedi ekstremitas bawah	10
2.2 Anestesi neuraksial	12
2.2.1 Anestesi spinal	12

2.2.2	Anestesi epidural.....	13
2.2.3	Risiko dan kontraindikasi anestesi regional.....	14
2.2.4	Kombinasi anestesi spinal dan epidural.....	15
2.3	Interleukin-6.....	16
2.3.1	Sintesis Interleukin-6	17
2.3.2	Fungsi dan mekanisme aksi IL-6	18
2.3.4	Peran Interleukin-6 Setelah Operasi Ortopedi	21
2.4	Bupivakain	22
2.4.1	Farmakodinamik	22
2.4.2	Farmakokinetik	23
2.5	Klonidin	24
2.5.1	Farmakodinamik	24
2.5.2	Farmakokinetik	26
2.5.3	Penggunaan klonidin dalam anestesi	26
2.5.4	Kontraindikasi.....	28
2.5.5	Penggunaan Klonidin sebagai Ajuvan pada <i>Combined Spinal-Epidural Analgesia</i>	28
2.6	Parasetamol	30
2.6.1	Farmakokinetik	30
2.6.2	Farmakodinamik	31
2.7	Hubungan Klonidin dan Kadar IL-6.....	31
2.8	Skala Nyeri <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS).....	33
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		
	PENELITIAN.....	34
3.1	Kerangka Teori	34
3.2	Kerangka Konsep.....	35
3.3	Hipotesis Penelitian	35
3.3.1	Hipotesis Mayor.....	35
3.3.2	Hipotesis Minor	35
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	37

4.2	Rancangan Penelitian.....	37
4.3	Populasi Penelitian.....	38
4.3.1	Populasi target.....	38
4.3.2	Populasi terjangkau.....	38
4.3.3	Sampel Penelitian.....	38
4.4	Cara Pengambilan Sampel	39
4.5	Besar Sampel	39
4.6	Variabel Penelitian.....	40
4.6.1	Variabel Bebas	40
4.6.2	Variabel tergantung.....	40
4.7	Definisi Operasional	41
4.8	Instrumen Penelitian	41
4.9	Cara Kerja Penelitian	42
4.9.1	Persiapan Penelitian	42
4.9.2	Proses Penelitian	42
4.9.3	Penilaian Luaran Penelitian	45
4.10	Analisis Data.....	46
4.11	Etika Penelitian	46
4.12	Skema Alur Penelitian	48
BAB V HASIL PENELITIAN.....		49
BAB VI PEMBAHASAN		54
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....		58
7.1	Simpulan	58
7.2	Saran	58
DAFTAR PUSTAKA.....		59
LAMPIRAN.....		68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian	5
Tabel 2. Definisi operasional	41
Tabel 3. Tabel data demografi, antropometri, dan parameter klinis.	50
Tabel 4. Hasil pemeriksaan IL-6 kedua kelompok.	51
Tabel 5. Hasil analisis pemeriksaan IL-6.....	51
Tabel 6. Nilai skala nyeri NRS pascaoperasi.	52
Tabel 7. Hasil analisis NRS.	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pengikatan IL-6 pada reseptornya.....	16
Gambar 2. Peran IL-6 dalam berbagai macam proses seluler.....	19
Gambar 3. Struktur kimia klonidin.	24
Gambar 4. Penilaian dengan NRS.....	33
Gambar 5. Kerangka teori penelitian	34
Gambar 6. Kerangka konsep penelitian	35
Gambar 7. Rancangan penelitian	37
Gambar 8. Alur Penelitian.....	48
Gambar 9. Diagram <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (CONSORT). 49	
Gambar 10. Hasil pemeriksaan IL-6.	52
Gambar 11. Grafik NRS pascaoperasi	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i> dan izin penelitian	68
Lampiran 2. Lembar persetujuan / penolakan subyek penelitian.....	70
Lampiran 3. Data demografi dan perioperatif.....	72
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan IL-6	73
Lampiran 5. SPSS.	74

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ASA	: <i>American society of anesthesiologists</i>
AUC	: <i>Area under curve</i>
BALF	: <i>Bronchoalveolar lavage fluid</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CLC	: <i>Cardiotrophin-like cytokine</i>
CNTF	: <i>Ciliary neurotrophic factor</i>
CT-1	: <i>Cardiotrophin-1</i>
CONSORT	: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CSE	: <i>Combined Spinal-Epidural</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRG	: <i>Dorsal root ganglia</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERK1	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinases 1</i>
HMGB1	: <i>High-mobility group box 1</i>
HRP	: <i>Horseradish peroxidase</i>
HSF	: <i>Hepatocyte-stimulating factor</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-6RA	: <i>Interleukin-6 receptor alpha</i>
IMT	: <i>Indeks massa tubuh</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
MCP-1	: <i>Monosit chemoattractant protein-1</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>

mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
MyD88	: <i>Myeloid differentiation primary response protein 88</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NRS	: <i>Numeric rating scale</i>
OAINS	: <i>Obat antiinflamasi nonsteroid</i>
ORIF	: <i>Open reduction internal fixation</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PKC δ	: <i>Protein kinase C delta</i>
PRR	: <i>Pathogen recognition receptor</i>
RAGE	: <i>Receptor of advanced glycation end products</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of Nuclear Factor-κB ligand</i>
RS3PE	: <i>Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema</i>
SAA	: <i>Serum Amyloid A</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SSP	: <i>Sistem saraf pusat</i>
STAT	: <i>Signal transducer and activator of transcription</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-beta</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>
Treg	: <i>T regulatory</i>
THR	: <i>Total hip replacement</i>
TKA	: <i>Total knee arthroplasty</i>
TKR	: <i>Total knee replacement</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
VAS	: <i>Visual analog scale</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

ABSTRAK

Latar belakang: Trauma dan pembedahan menyebabkan kerusakan jaringan hingga memicu inflamasi sebagai mekanisme pertahanan dan adaptasi. Pengukuran interleukin (IL)-6 sebagai sitokin fase akut dapat digunakan sebagai penanda inflamasi akibat pembedahan. Ajuvan anestesi klonidin dapat menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan *tumor necrosis factor- α* .

Tujuan: Mengetahui pengaruh ajuvan klonidin *intrathecal* pada kombinasi anestesi spinal epidural terhadap kadar IL-6 pascaoperasi ortopedi ekstremitas bawah.

Metode: Uji terkendali acak dengan sampel pasien berusia 18 – 70 tahun menjalani operasi ortopedi ekstremitas bawah dengan teknik kombinasi anestesi spinal epidural dan memenuhi kriteria inklusi eksklusif. Keseluruhan 24 sampel dibagi menjadi 2 kelompok dengan 12 subyek tiap kelompok. Setiap kelompok diberikan obat anestesi spinal 15 mg bupivakain isobarik 0,5%, lalu pada kelompok kontrol (K): ditambah 0,5 ml NaCl 0,9%, pada kelompok perlakuan (P): 75 μ g klonidin. Sampel darah pemeriksaan IL-6 diambil praoperasi dan 24 jam pascaoperasi. Turut diukur *Numeric Rating Scale* (NRS) pada jam ke-6, 12, dan 24 pascaoperasi.

Hasil penelitian: Rata-rata IL-6 kelompok K $94,48 \pm 2,71$ pg/ml, kelompok P $96,72 \pm 4,59$ pg/ml. Uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,242$) di antara keduanya. Kadar IL-6 24 jam pascaoperasi kelompok K $387,62 \pm 47,28$ dan kelompok P $342,93 \pm 31,00$. Uji t tidak berpasangan didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,012$) di antara keduanya. Nilai NRS 6 jam pascaoperasi kelompok K 4 (3 – 4), kelompok P 3 (3 – 4). Uji Mann Whitney didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,004$). Nilai NRS jam ke-12 dan 24 pascaoperasi kelompok K masing-masing 3 (2 – 4) serta 3 (2 – 3). Nilai NRS jam ke-12 dan 24 kelompok P masing-masing 3 (2 – 3) dan 3 (2 – 3). Pada uji Man Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna pada jam ke-12 ($p=0,094$) dan 24 (0,660).

Kesimpulan: Ajuvan klonidin *intrathecal* pada kombinasi anestesi spinal epidural secara bermakna mengurangi kenaikan kadar IL-6 pascaoperasi ortopedi ekstremitas bawah. Ajuvan klonidin *intrathecal* juga secara bermakna menurunkan nilai NRS pascaoperasi ortopedi ekstremitas bawah.

Kata kunci: interleukin-6, klonidin, kombinasi anestesi spinal epidural, operasi ortopedi ekstremitas bawah, skala nyeri numerik

ABSTRACT

Background: Trauma and surgery cause tissue damage, triggering inflammation as a defense mechanism and adaptation to injury. Measurement of interleukin-6 (IL-6) level as an acute phase cytokine can be used as a marker of inflammation due to surgery. Clonidine as an anesthetic adjuvant can suppress the production of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α .

Aim: To determine the effect of intrathecal clonidine as an adjuvant in combined spinal epidural anesthesia on IL-6 levels after lower extremity orthopedic surgery.

Method: Randomized controlled trial with a sample of patients aged 18-70 years old who underwent lower extremity orthopedic surgery with combined spinal epidural anesthesia technique and met the inclusion and exclusion criteria. A total of 24 samples were divided into 2 groups, consisting of 12 subjects per group. Each group was given 15 mg bupivacaine isobaric 0.5% spinally, then in control group (K): added with 0.5 ml NaCl 0.9%, treatment group (P): added with 75 μ g clonidine. Blood samples were taken preoperatively and 24 hours postoperatively to measure IL-6 levels. Numeric Rating Scale (NRS) was measured at 6 hours, 12 hours, and 24 hours postoperatively.

Result: The mean IL-6 level of group K was 94.48 ± 2.71 pg/ml, group P was 96.72 ± 4.59 pg/ml and using Mann Whitney test, there was no significant difference ($p = 0.242$). At 24 hours postoperatively, IL-6 levels in group K = 387.62 ± 47.28 , group P = 342.93 ± 31.00 and using independent t test, there was significant difference ($p = 0.012$). At 6 hours postoperative NRS score group K 4 (3 - 4), group P 3 (3 - 4) then using Mann Whitney test showed significant difference ($p=0.004$). At 12th and 24th hour postoperative NRS scores of group K were 3 (2 - 4) and 3 (2 - 3) respectively. The 12th and 24th hour NRS scores of group P were 3 (2 - 3) and 3 (2 - 3) respectively. Using Mann Whitney test, there were no significant differences at 12 hours ($p=0.094$) and 24 hours (0.660) postoperatively.

Conclusion: Intrathecal clonidine adjuvant in combination with epidural spinal anesthesia significantly reduce the increase in IL-6 levels after lower extremity orthopedic surgery. As an adjuvant, intrathecal clonidine also significantly reduce pain score after lower limb orthopedic surgery.

Keywords: clonidine, combined spinal epidural anesthesia, interleukin-6, lower limb orthopedic surgery, numeric rating scale

