

ABSTRAK

Latar belakang: Insisi pada tindakan operasi menimbulkan respon inflamasi lokal dan sistemik terhadap stress pembedahan. Meskipun vitrektomi merupakan prosedur minimal invasif, namun kejadian inflamasi lokal masih ditemukan terjadi. Penggunaan agen anestesi dipercaya berperan dalam perubahan sistem imun dan tingkat inflamasi perioperatif. Saat ini sevofluran dan isofluran menjadi anestesi inhalasi yang paling banyak digunakan untuk anestesi umum. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran pada pasien yang menjalani vitrektomi, dengan menilai kadar CRP dan nilai NLR sebagai penanda tingkat inflamasi.

Metode: Penelitian kuasi eksperimental terhadap 42 pasien yang menjalani operasi vitrektomi di RSUP dr. Kariadi Semarang. Subjek dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan sevofluran dan isofluran sebagai regimen pemeliharaan anestesi. Sampel darah pasien diambil sebelum induksi dan 6 jam pascaoperasi untuk pemeriksaan kadar CRP dan nilai NLR. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Seluruh subjek menyelesaikan penelitian dan karakteristik dasar ditemukan serupa. Kadar CRP pascaoperasi secara signifikan berbeda diantara kedua kelompok, dengan sevofluran menghasilkan penurunan yang lebih besar dibandingkan isofluran ($-0,02 \pm 0,05$ vs $0,09 \pm 0,03$; $p < 0,001$). Nilai NLR pascaoperasi secara signifikan berbeda diantara kedua kelompok, dengan sevofluran menghasilkan peningkatan yang lebih kecil dibandingkan isofluran ($1,34 \pm 1,08$ vs $4,41 \pm 2,65$; $p < 0,001$).

Kesimpulan: Penggunaan sevofluran sebagai pemelihara anestesi umum operasi vitrektomi menghasilkan kadar CRP dan nilai NLR pascaoperasi yang lebih rendah dibandingkan isofluran.

Kata kunci: Sevofluran, isofluran, CRP, NLR, Vitrektomi

ABSTRACT

Background: Incisions in surgical procedures can elicit local and systemic inflammatory responses to surgical stress. Although vitrectomy is considered a minimally invasive procedure, local inflammation is still found. The use of anesthetic agents is believed to play a role in altering the immune system and perioperative inflammatory levels. Currently, sevoflurane and isoflurane are the most commonly used inhalation anesthetic agents for general anesthesia. Therefore, this study aims to assess the differences in anti-inflammatory effects between sevoflurane and isoflurane in patients undergoing vitrectomy by evaluating CRP levels and NLR values as markers of inflammation.

Methods: A quasi-experimental study was conducted on 42 patients undergoing vitrectomy at RSUP dr. Kariadi Semarang. Subjects were divided into sevoflurane and isoflurane treatment groups as maintenance anesthesia regimens. Patient blood samples were taken before induction and 6 hours postoperatively to examine CRP levels and NLR values. A significance level of $p < 0.05$ was considered.

Results: All subjects completed the study, and baseline characteristics were found to be similar. Postoperative CRP levels differed significantly between the two groups, with sevoflurane resulting in a greater decrease compared to isoflurane (-0.02 ± 0.05 vs. 0.09 ± 0.03 ; $p < 0.001$). Postoperative NLR values also differed significantly between the two groups, with sevoflurane producing a smaller increase compared to isoflurane (1.34 ± 1.08 vs. 4.41 ± 2.65 ; $p < 0.001$).

Conclusion: The use of sevoflurane as a maintenance anesthesia regimen for vitrectomy surgery resulted in lower postoperative CRP levels and NLR values compared to isoflurane.

Keywords: Sevoflurane, isoflurane, CRP, NLR, Vitrectomy

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gas anestesi secara populer telah menjadi agen pilihan pada anestesi umum. Secara molekuler gas anestesi akan berinteraksi dengan beberapa reseptor di sistem saraf pusat (SSP) untuk memberikan efek anestesi, selain itu gas anestesi juga mempunyai reseptor target lainnya di luar SSP yang akan berpengaruh terhadap respon inflamasi dan termasuk juga pada sistem imun. Hampir semua tindakan pembedahan yang dilakukan akan menyebabkan inflamasi dan berisiko untuk mengalami infeksi.^{1,2} Karena infeksi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas perioperatif, meningkatkan status imun serta mengetahui status inflamasi merupakan tindakan yang penting untuk dilakukan.^{2,3}

Respon stress pascaoperasi merupakan reaksi sistemik tubuh terhadap prosedur operatif. Respons stress pascaoperasi telah lama dikenal sebagai kerusakan yang menimbulkan perubahan pada sistem neuroendokrin, metabolik, imunologi dan hematologi di manusia.⁴ Stress pascaoperasi dapat memodulasi sistem imun yang disebabkan oleh respon neuroendokrin. Pelepasan hormon yang distimulasi oleh stres pembedahan seperti katekolamin, adrenokortikotropin dan kortisol, melalui sistem saraf otonom dan aksis HPA (hypothalamic pituitary adrenal), memediasi efek inhibisi pada fungsi imun, karena monosit dan makrofag serta sel T memiliki reseptor β 2- adrenergik dan glukokortikoid yang mengeluarkan sinyal seluler untuk menghambat produksi sitokin sel T helper 1 (Th1) seperti interleukin (IL)-12 dan interferon (IFN)- γ , dan memproduksi sitokin Th2 yang disebut juga sebagai sitokin antiinflamasi seperti IL-4 dan IL-10. Meskipun sitokin Th2 ini secara intrinsik beraksi untuk menghambat respons inflamasi berlebihan yang disebabkan oleh trauma bedah, sekresi sitokin Th2 yang berlebihan atau tidak terkontrol akan menimbulkan immunosupresi. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α dari monosit dan makrofag serta limfosit yang diaktifkan oleh stres

pembedahan dapat menstimulasi HPA. Oleh karena itu, sistem neuroendokrin, sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi, secara sinergis meningkatkan efek supresinya dalam sistem imun perioperatif.^{5,6}

Sebanyak 80,64% operasi yang dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2023 dilakukan dengan anestesi umum. Sevofluran dan Isofluran merupakan dua agen inhalasi yang sering digunakan sebagai maintenance anestesi umum selama operasi.⁷ Inhalasi dengan sevofluran dan isofluran dalam banyak hal mempunyai efek farmakologi yang lebih baik dibanding dengan enfluran dan halotan.^{8,9} Demikian juga dalam hal efek samping, sevofluran dan isofluran mempunyai efek samping yang lebih minimal sehingga sering digunakan dalam anestesi umum.⁹ Saat ini, obat anestesi dipercaya mempunyai peran dalam menekan sistem imun dan inflamasi, baik secara langsung oleh agen anestesi maupun secara tidak langsung berupa perubahan hormon dan metabolik yang disebabkan oleh stres pembedahan.^{8,10}

Pada studi literatur disebutkan bahwa pasien yang menerima perlakuan pemberian 1 MAC sevofluran dapat memberikan inhibisi yang cukup pada sitokin proinflamatorik seperti TNF- α , IL-1 beta, IL-6, dan IL-8. IL-6 sendiri merupakan sitokin proinflamatorik prekursor yang mendahului terjadinya peningkatan kadar CRP sedangkan sevofluran dengan berbagai dosis selama 1 jam pada kondisi sepsis *in vitro* menghasilkan peningkatan dari viabilitas sel dan penurunan dari indikator inflamatori seperti *toll-like receptor* (TLR) 2, TLR 4, dan sitokin-sitokin seperti TNF- α dan IL-6. Saat sevofluran diberikan pada sel epithelial alveolar yang distimulasi LPS, agen tersebut dilaporkan meringankan fungsi imun yang diekspresikan oleh *neutrophil chemoattractant-1*, *monocyte chemoattractant protein-1*, dan *intracellular adhesion molecule-1* serta sintase dari nitrit oksida yang dipicu oleh enzim inflamatori.¹¹

Isofluran telah dilaporkan mengurangi kaskade inflamatori dan aktivitas transkripsionalnya yang diekspresikan oleh sitokin proinflamatori, kemokin, dan COX-2 pada kondisi inflamasi. Telah diduga bahwa isofluran menghambat produksi ROS, yang mana akan mem-blok kaskade inflamatori. Penelitian in-

vitro pada isofluran ditemukan penghambatan interaksi endotel-neutrofil dan respon inflamasi melalui jalur adenosin trifosfat sensitive potassium channel.¹² Bost dkk mendemonstrasikan bahwa 1 MAC dari sevofluran dan isofluran mensupresi respon inflamasi pada sel THP-1 monositik manusia, melalui proses penurunan kaskade inflamatori.¹¹

Marker mediator inflamasi dan kerusakan oksidatif secara signifikan direduksi oleh sevofluran dan isofluran, disamping kedua agen anestesi volatile tersebut meningkatkan enzim antioksidan.¹³ Sevofluran dan isofluran juga menunjukkan aktivitas reduksi IL-6, MCP-1, dan meningkatkan *survival rates* hingga 83%.¹⁴

Beberapa penilaian status imunitas didasarkan pada penilaian laboratorium yaitu jumlah dan jenis sel lekosit, dari penilaian hitung jenis leukosit, didapat angka neutrofil dan limfosit dan bisa dihitung rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR).¹⁵ NLR adalah sebuah *marker* yang dapat dengan mudah diukur, dapat direproduksi dan hemat biaya, yang mana berguna sebagai penanda dari proses inflamasi subklinis. Peningkatan dini dari NLR (<6 jam) akibat stress fisiologis akut dapat mengindikasikan peran NLR sebagai *marker* dari stress akut yang muncul lebih dini dibandingkan dengan parameter laboratorium lainnya. Neutrofil juga memiliki peran regulatori penting pada imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama saat terjadi respon inflamatori sistemik.¹⁵

Produksi sitokin pro inflamasi termasuk interleukin (IL) 1, IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor (TNF) alpha yang diinduksi oleh imunitas nonspesifik antara lain, neutrophil dan makrofag, yang berinteraksi dengan sel yang rusak dan platelet, menyebabkan produksi dari protein fase akut dari liver, yakni *C-reactive protein (CRP)*.¹⁶

C-reactive protein (CRP) adalah salah satu dari protein inflamatori fase akut yang memiliki tingkat sensitivitas (82%) dan spesifisitas (73%) yang tergolong tinggi untuk mengidentifikasi inflamasi pasca operasi. CRP meningkat pada kurun waktu 6-8 jam pertama dan mencapai puncaknya pada 48 jam pasca operasi.¹⁶

Pada periode pascaoperasi respon inflamasi akibat tindakan intervensi pembedahan menimbulkan respon inflamasi lokal dan sistemik yang ditandai dengan pelepasan mediator inflamasi. Kerusakan jaringan yang ditimbulkan melalui insisi operasi melewati kulit, jaringan adiposa, otot, dan jaringan lainnya memberikan respon inflamasi beragam yang berkontribusi terhadap tingkat inflamasi sistemik tubuh.¹⁷ Berbeda halnya dengan operasi vitrektomi, stress pascaoperasi yang ditimbulkan tidak sebesar jika dibandingkan operasi mayor lainnya. Karena sifat operasi yang minimal invasif, meminimalisir insisi jaringan memberikan respon pelepasan mediator inflamasi yang tidak sebesar operasi mayor.¹⁸ Meskipun begitu, kejadian inflamasi lokal pada operasi mata masih terjadi. Hal ini dapat dipicu dari kebocoran *blood-aqueous barrier*, yang membawa leukosit, mediator inflamasi, dan atau komponen darah lainnya yang menyebabkan pembentukan keadaan inflamasi pada mata.^{19,20}

Sampai saat ini belum ada penelitian yang membandingkan Antara efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang diukur dengan biomarker CRP dan NLR. Oleh karena itu, berdasarkan pemaparan tersebut, peneliti ingin mengamati perbedaan anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang dinilai dengan pengukuran kadar CRP dan NLR pada pasien yang menjalani operasi Vitrektomi dengan anestesi general di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.2 Permasalahan Penelitian

Dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, dapat dirumuskan beberapa masalah:

- a. Apakah terdapat perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang diukur dengan kadar CRP pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang?
- b. Apakah terdapat perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang diukur dengan kadar NLR pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang diukur dengan kadar CRP pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- b. Mengetahui perbedaan efek anti inflamasi antara sevofluran dan isofluran yang diukur dengan kadar NLR pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk bidang Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (IPTEK)

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah dalam bidang ilmu anestesi mengenai perbandingan efek anti inflamasi (kadar CRP dan NLR) antara sevofluran dan isofluran pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini sebagai tambahan informasi tentang perbandingan efek anti inflamasi (kadar CRP dan NLR) antara sevofluran dan isofluran pada operasi Vitrektomi dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.4.3 Manfaat untuk Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan ide penelitian lebih lanjut mengenai pilihan penggunaan agen inhalasi dengan tingkat anti-inflamasi yang lebih tinggi daripada sevofluran dan isofluran pada operasi Vitrektomi.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Jurnal	Sampel	Hasil
1.	Yang P, Du Y, Zeng H, Xing H, Tian C, Zou X.	<i>Comparison of Inflammatory Markers Between the Sevofluran and Isofluran Anesthesia in a Rat Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury</i> ²¹	<i>Transplant Proc.</i> 2019 Jul-Aug;51(6):2071-2075. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303406.	<p>Metode : Empat puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi secara acak menjadi 4 kelompok: kelompok sham, kelompok I/R, kelompok sevofluran, dan kelompok isofluran. Model cedera I/R hati dibuat untuk menyelidiki efek anestesi sevofluran dan isofluran pada iskemia/reperfusion hati. Penanda inflamasi dan komplemen C3, C5a, dan C6 dideteksi dengan uji imunoserben terkait-enzim. Stres oksidatif dideteksi dengan mengukur kadar malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), dan nitric oxide (NO)</p> <p>Subjek Penelitian : Empat puluh ekor tikus Wistar jantan</p> <p>Variabel Penelitian Variabel bebas <i>Sevofluran and Isofluran</i></p> <p>Variabel terikat Penanda inflamasi dan komplemen C3, C5a, dan C6</p> <p>Kekurangan Penelitian hanya meninjau sebatas tentang regulasi penanda molekuler di I/R hati.</p>	Anestesi sevofluran secara signifikan menurunkan kadar alanin transaminase, aspartat transaminase, dan laktat dehidrogenase dibandingkan dengan isofluran dan kontrol. Sevofluran menghambat cedera I/R yang menginduksi produksi faktor nekrosis tumor α , interleukin 1, interleukin 6, dan adhesi sel antar sel molekul-1 dan mendorong produksi interleukin 10 lebih signifikan dibandingkan dengan isofluran. Penurunan MDA dan NO serta peningkatan pelepasan SOD menunjukkan bahwa stres oksidatif dilemahkan dengan anestesi sevofluran dan isofluran. Anestesi sevofluran dan isofluran secara signifikan menurunkan kadar C3 plasma dibandingkan dengan kelompok cedera I/R tanpa perbedaan.
2.	Boost KA, Leipold T, Scheiermann P, Hoegl S, Sadik CD,	<i>Sevofluran and isofluran decrease TNF-α-induced gene expression in</i>	<i>Int J Mol Med.</i> 2009 May;23(5):665-71. doi: 10.3892/ijmm.00000178. PMID: 19360326.	<p>Metode : Mereka bertujuan untuk menyelidiki efek anestesi volatil sevofluran dan isofluran pada transduksi sinyal intraseluler yang bergantung pada NF-kappaB/IkappaBalpha dalam sel THP-1 monositik manusia yang diinduksi oleh tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) dan produksi interleukin-8 (IL-8) dan hilir heme oksigenase-1 (HO-1). Sel THP-1, garis sel monositik manusia, digunakan dalam model in vitro yang memungkinkan paparan</p>	dibandingkan dengan sel yang tidak diobati, ekspresi protein HO-1 intraseluler dan pelepasan IL-8 ke dalam supernatan kultur sel dan ekspresi mRNA yang sesuai dilemahkan dalam sel THP-1 yang masing-masing terpapar sevofluran dan isofluran. Selain itu, translokasi NF-kappaB dan

Hofstetter C, Zwissler B. *human monocytic THP-1 cells: potential role of intracellular IkappaBalpha regulation*²²

anestesi yang mudah menguap. Dengan menggunakan model ini, sel THP-1 dikenakan paparan sevofluran atau isofluran (masing-masing 1 MAC) dan distimulasi dengan TNF-alpha (50 atau 100 ng/ml)

Subjek Penelitian :

sel THP-1 monositik manusia yang diinduksi oleh tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)

Variabel Penelitian

Variabel bebas

Sevofluran and isofluran

Variabel terikat

intracellular IkappaBalpha

Kekurangan

Penelitian ini tidak dapat memastikan apakah efek downregulasi dari anestesi volatil pada pelepasan HO-1 akan memiliki efek buruk pada situasi inflamasi in vivo, sehubungan dengan potensi regulasinya, dan masalah ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

degradasi IkappaBalpha sangat berkurang dengan kedua anestesi tersebut. Khususnya, dalam kondisi yang tidak distimulasi, paparan sevofluran menginduksi peningkatan regulasi konten IkappaBalpha dalam sel THP-1 secara berkelanjutan. Kami menunjukkan penghambatan ekspresi gen yang diinduksi TNF-alpha dan pelepasan IL-8 dan HO-1 dalam sel THP-1 monositik manusia yang terpapar pada kedua anestesi yang mudah menguap. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan regulasi konten IkappaBalpha intraseluler diikuti dengan penurunan translokasi NF-kappaB. Hal ini lebih bertahan selama paparan sevofluran dan dapat memberikan mekanisme intraseluler tambahan untuk efek anti-inflamasi yang terkait dengan pemberian sevofluran.

3. Bob Firman, Heru Dwi Jatmiko, Edi Darmono
Perbandingan Pengaruh Sevofluran Dan Isofluran Terhadap Jumlah Neutrofil Polimorfonuclear Darah Tepi¹²
Jurnal Kedokteran Diponegoro 2007

Metode :

Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda terhadap 36 orang pasien yang menjalani operasi elektif di RS.Dr.Kariadi Semarang, dengan umur 16-55 tahun, IMT 20-25 kg/m², lama operasi 1-3 jam, dan ASA I. Sampel darah dari kedua kelompok diambil sebelum anestesi, menit 15, menit 60, dan setelah sadar. Jumlah leukosit dan neutrofil dihitung. Tekanan darah dan laju jantung dicatat. Uji statistik menggunakan Chi square dan t test dengan derajat kemaknaan p<0,05

Subjek Penelitian :

36 orang pasien yang menjalani operasi elektif di RS.Dr.Kariadi Semarang

Variabel Penelitian

Variabel bebas

Sevofluran Dan Isofluran

Karakteristik subyek penelitian menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Variabel tekanan darah, laju jantung, dan lama operasi juga tidak bermakna. Jumlah leukosit pada masing-masing kelompok tidak berbeda, begitu juga perbandingannya antar kedua kelompok. Jumlah neutrofil pada kelompok sevofluran menurun secara bermakna pada menit ke15 dan menit ke 60, tetapi tidak demikian pada saat sadar. Pada kelompok isofluran jumlah neutrofil tidak berbeda bermakna. Pada uji beda antara kedua kelompok, terdapat perbedaan yang signifikan jumlah neutrofil pada menit ke 60. Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna pengaruh sevofluran dan isofluran terhadap

			<p>Variabel terikat Jumlah Neutrofil Polimorfonuklear Darah Tepi</p> <p>Kekurangan Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada operasi-operasi dengan waktu yang lebih lama terhadap anestesi dengan sevofluran untuk mengetahui apakah penurunan jumlah neutrofil polimorfonuklear oleh sevofluran pada menit 15 dan 60, masih tetap terjadi setelah pasien sadar.</p>	jumlah neutrofil polimorfonuklear, yaitu pada menit ke 60	
4	Durlu, N.; Özatamer, O.; Ökten, F.; Batislam, Y.; Cansizoğlu, F..	<i>The effects of isofluran and sevofluran on immunological parameters in minor surgical interventions.</i> ⁵	European Journal of Anaesthesiology 2002	<p>Metode : <u>Rancangan penelitian prospektif pada pasien bedah minor untuk menjelaskan respon imunologi dan membandingkan hasil akhir imunologi dari anestesi inhalasi sevofluran dan isofluran dengan tujuan untuk mengklarifikasi agen yang paling cocok memberikan perubahan kekebalan yang lebih sedikit. Empat puluh empat pasien tanpa gangguan imunologi dan menjalani operasi kecil dilibatkan. Setelah teknik induksi yang sama, pasien menerima isofluran (n:22) atau sevofluran (n:22). Penilaian laboratorium meliputi hitung darah lengkap, komplemen imunoglobulin serum, limfosit, dan limfosit T serta subkelompoknya</u></p> <p>Subjek Penelitian : <u>Empat puluh empat pasien tanpa gangguan imunologi dan menjalani operasi kecil</u></p> <p>Variabel Penelitian Variabel bebas <u>sevofluran dan isofluran</u></p> <p>Variabel terikat <u>hitung darah lengkap, komplemen imunoglobulin serum, limfosit, dan limfosit T</u></p> <p>Kekurangan Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap kelebihan peran anestesi pada imunoglobulin, dengan desain penelitian yang mengecualikan atau meminimalkan trauma bedah.</p>	Pengukuran hematologi dan imunologi berada dalam kisaran normal sepanjang penelitian dan tidak ada perbedaan signifikan secara statistik yang diamati antara kelompok sevofluran dan isofluran. Perbedaan terkait waktu yang diamati pada masing-masing kelompok terdiri dari peningkatan limfosit IgG, B dan T serta T-helper dan penurunan kadar penekan T dengan perlindungan kadar komplemen pada kelompok isofluran. Meskipun data laboratorium menunjukkan respons imun yang lebih baik terhadap isofluran, analisis statistik tidak mendukung temuan ini. Meskipun berbagai aspek perubahan sistem kekebalan tubuh menjadi keunggulan isofluran dibandingkan data laboratorium, metode statistik tidak mengungkapkan perbedaan yang berarti dalam setiap perbandingan.
5	Hasbi, Dr. Ratih Kumala F.A., Sp.An, M.Sc. KAO.;	Perbandingan Efek Sevofluran Dan Isofluran	Jurnal Anestesiologi Indonesia, 2002	<p>Metode : <u>Rancangan penelitian ini adalah eksperimental dengan uji acak terkontrol tersamar tunggal terhadap 72 orang pasien yang telah menjalani operasi elektif di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subyek dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama</u></p>	Karakteristik subyek penelitian antara kedua kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna. RNL awal pada kelompok sevofluran adalah 3,19 +/- 2,36 dan pada kelompok isofluran

Dr. Med. Dr. Untung Widodo, Sp.An. KIC	Pada Peningkatan Rasio Neutrofil-Limfosit Pada Pasien Yang Menjalani Operasi Di Rsup Dr. Sardjito ²³	<p><u>diberikan anestesi inhalasi dengan sevofluran, dan kelompok kedua diberikan anestesi inhalasi dengan isofluran. Pada kedua kelompok dinilai tren perubahan angka RNL sebanyak dua kali; pada pra anestesi di kamar operasi dan 1 jam setelah pembiusan. Uji statistik menggunakan Chi square dan t-test dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$</u></p> <p><u>Subjek Penelitian :</u> <u>72 orang pasien yang telah menjalani operasi elektif di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta</u></p> <p><u>Variabel Penelitian</u> <u>Variabel bebas</u> <u>sevofluran dan isofluran</u></p> <p><u>Variabel terikat</u> <u>Peningkatan RNL</u></p> <p><u>Kekurangan</u> Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan durasi tindakan operasi yang lebih lama sehingga bisa dipantau efek gas anestesi terhadap perubahan RNL setelah mendapatkan paparan yang lebih lama dari gas anestesi tersebut. Selain itu juga perlu pemantauan dan pendataan tambahan terhadap faktor lain yang dapat memberikan pengaruh terhadap stres operasi yang akan mempengaruhi RNL seperti kejadian desaturase atau hipoksia</p>	adalah 2,78 +- 2,27, menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna. RNL meningkat secara signifikan pada kedua kelompok, di mana peningkatan RNL pada kelompok sevofluran yaitu sebesar 1,61 +- 2,08 ($p < 0,01$) lebih tinggi daripada kelompok isofluran dengan peningkatan RNL sebesar 1,33 +- 1,48 ($p < 0,01$), dengan selisih peningkatan RNL antara kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,069$). Kesimpulan : Tidak ada perbedaan yang bermakna pada peningkatan RNL antara kelompok sevofluran dengan kelompok isofluran
--	---	--	---

Berdasarkan tabel orisinalitas penelitian diatas, didapatkan perbedaan antara penelitian saat ini dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya membandingkan isofluran dan sevofluran terhadap penanda inflamasi dan komplemen C3, C5a, dan C6, adapun yang membandingkan dengan menilai kadar intracellular IkappaBalpha, menilai dengan NLR, dan menilai komplemen imunoglobulin serum, limfosit, dan limfosit T serta Jumlah Neutrofil Polimorfonuklear Darah Tepi pada berbagai jenis operasi. Sedangkan pada penelitian ini, membandingkan antara efek anti inflamasi pada sevofluran dan isofluran dengan mengukur kadar CRP dan NLR dengan subjek penelitian merupakan pasien yang menjalani operasi Vitrektomi di RS Dr. Kariadi Semarang

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anestesi Umum

Anestesi umum adalah suatu keadaan reversible yang mengubah status fisiologis tubuh, ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (analgesi), hilangnya memori (amnesia) dan relaksasi. Beberapa substansi yang dapat menghasilkan keadaan anestesi umum antara lain bersifat inert (xenon), anorganik (nitrous oxide), halogen hidrokarbon (halothan), dan struktur organik kompleks (barbiturat).⁵

Terdapat beberapa daerah mikroskopik tempat bekerjanya substansi anestesi umum. Pada otak beberapa tempat diketahui dipengaruhi oleh aksi anestesi umum, seperti sistem retikular, kortek serebri, nukleus kuneatus, kortek olfaktori, dan hipokampus.^{5,24}

Dengan bekerjanya substansi anestesi umum, dapat terjadi perubahan-perubahan pada sistem seluler, seperti perubahan pada ligand gate ion channel, fungsi second messenger, atau reseptor neurotransmitter. Sebagai contoh terjadi peningkatan inhibisi pada γ -aminobutyric acid (GABA) pada sistem saraf pusat. Seperti diketahui reseptor agonis GABA akan memperdalam anestesi, sedangkan antagonis GABA akan menghilangkan aksi anestesi.⁵

Aksi anestesi umum dapat terjadi melalui obat-obat yang diberikan secara intravena dan inhalasi. Obat-obat intravena antara lain golongan barbiturat (pentotal), ketamin, propofol, dan etomidat. Sedangkan agen inhalasi antara lain ether (sekarang sudah tidak digunakan), metoksifluran, halotan, enfluran, desfluran, sevofluran dan isofluran.^{5,24}

Agen inhalasi diketahui mempunyai banyak efek samping, antara lain gangguan pada hepar, gangguan pada ginjal, sistem saraf pusat, bahkan depresi pada jantung. Sevofluran dan isofluran dalam banyak hal dinilai merupakan agen inhalasi yang mempunyai efek samping yang lebih rendah disamping desfluran, tetapi desfluran masih jarang digunakan di Indonesia karena pemakaiannya yang boros dan mahal.²⁴

2.2 Anestesi Inhalasi

Anestesi inhalasi digunakan untuk induksi dan *maintenance* dari anestesi umum pada ruang operasi. Agen-agen anestesi inhalasi merupakan cairan pada suhu ruang dan memerlukan penggunaan dari penguap untuk pemberian secara inhalasi. Semua anestesi inhalasi menghasilkan amnesia dan immobilitas, kecuali nitrit oksida, yang mana juga menyediakan analgesia. Anestesi inhalasi umumnya digunakan bersamaan dengan agen anestesi intravena.²⁵

Mekanisme kerja dari anestesi inhalasi mayoritas masih belum diketahui dengan pasti. Secara fundamental, anestesi inhalasi bekerja di dalam sistem saraf pusat dengan mengubah sinyal pada kanal klorida (reseptor GABA) dan kanal kalium, serta menekan jalur neurotransmisi. Jaras ini, termasuk asetilkolin, reseptor muskarinik, nikotik, glutamate, atau NMDA, dan serotonin. Isofluran, sevofluran, dan desfluran diketahui menurunkan tekanan darah sistemik dengan menurunkan resistensi vaskuler sistemik. Untuk sebagian besar bagian, agen-agen ini menjaga curah jantung, namun depresi kardiak dapat terlihat saat dikombinasikan dengan agen intravena lain atau pada pasien dengan syok kardiogenik akut.²⁶

Anestesi inhalasi yang paling banyak digunakan adalah halothane, nitrat oksida, isofluran, sevofluran, dan desfluran. Mode pemberian utamanya adalah melalui inhalasi dengan sungkup wajah, *laryngeal mask airway* (LMA), atau tabung trakeal. Penggunaannya dimanfaatkan dalam sedasi preoperatif yang bersamaan dengan agen anestesi intravena seperti midazolam dan propofol pada latar perioperatif dan intraoperatif. Baku emas untuk mengukur potensi dari suatu agen anestesi inhalasi adalah dengan *minimum alveolar concentration* (MAC), yang didefinisikan sebagai konsentrasi alveolar minimal dari anestesi yang diinhalasi, dimana 50% dari pasien tidak bergerak sebagai respon terhadap stimulus. Setiap tambahan 0.1 di atas atau di bawah dari MAC sebesar 1.0 berkorespondensi dengan peningkatan atau penurunan 1 deviasi standard dari dosis. 50% pasien tidak akan bergerak pada MAC 1.0 dan 68% pada MAC 1.1, 95% pada MAC 1,2, dan 99,7% pada MAC 1.3.²⁷

Tabel 2. Perbandingan agen anestesi inhalasi.²⁸

Agen	Titik Didih (°C) pada 1 atm	Tekanan gas (mmHg) pada suhu 20°C	MAC untuk pasien usia 40 tahun pada O ₂ (%)	Partisi darah:gas pada suhu 37 °C	Rasio partisi minyak:gas pada suhu 37 °C
Halotan	50.2	243	0.75	2.4	224
Enfluran	56.5	172	1.7	1.8	97
Isofluran	48.5	240	1.2	1.4	98
Sevofluran	58.5	160	2	0.65	47
Desfluran	22.8	669	6	0.45	19
<i>Nitrous oxide</i>	-88.5	39.000	104	0.47	1.4
Xenon	-108.1	-	60-70	0.14	1.9

Faktor fisiologis yang meregulasi pengambilan dan eliminasi anestesi inhalasi meliputi ventilasi alveolar dan curah jantung. Faktor ekstrinsik yang dapat mempengaruhi pengambilan dan eliminasi anestesi inhalasi, dengan menentukan perubahan konsentrasi alveolar, termasuk ventilasi semenit, *fresh gas flow*, dan konsentrasi inspirasi. Distribusi jaringan anestesi inhalasi tergantung pada perfusi relatif, gradien antara konsentrasi anestesi arteri dan vena, dan distribusi antar jaringan. Anestesi inhalasi berbeda secara dramatis dalam derajat metabolismenya, sebagian besar oleh sistem sitokrom P450; anestesi volatil yang digunakan saat ini dimetabolisme secara minimal.²⁸

Perlu digarisbawahi bahwa tidak terdapat intervensi farmakologikal untuk kondisi *overdoses anestesi inhalasi*. Pada suatu kasus overdosis, metode terapi utamanya adalah dengan suportif yang disertai ventilator optimal dan klirens alveolar. Toksisitas akut seperti keracunan karbon monoksida, nefrotoksisitas, dan hepatotoksisitas.²⁹

2.3 Sevofluran

Sevofluran merupakan cairan tidak berwarna, volatile, dan *non-flammable* dengan bau yang khas. Zat ini stabil pada suhu ruangan dan memiliki titik mendidih pada 68.6°C dan tekanan vapor 157 mmHg.

Dibandingkan dengan desfluran, sevofluran dapat digunakan sebagai penguap standard. Sevofluran memiliki koefisien partisi oil/gas sebesar 47.2 dan *minimal alveolar concentration* (MAC, persentase yang diperlukan untuk mencegah pergerakan pada 50% pasien saat insisi kulit) sebesar 2.05%. Sehingga, potensinya dianggap lebih rendah dibandingkan agen inhalasi lain seperti halotan dan isofluran, namun 3 kali lebih poten dibandingkan desfluran.³⁰

2.3.1 Farmakodinamik Sevofluran

Nilai MAC dari sevofluran akan menurun seiring dengan usia, dimana 3,3% pada neonatus, 2,5% pada balita, dan 1,58 sampai 2,05% pada dewasa muda serta 1,45% pada lansia. Pada kondisi keberadaan 65% nitrat oksida pada campuran gas yang terinhalasi, nilai MAC dari sevofluran akan menurun sekitar 50% pada dewasa. Jenis kelamin tidak mempengaruhi MAC, namun terdapat beberapa bukti yang mengindikasikan adanya faktor etnik yang berperan dalam mempengaruhi MAC.³⁰

Efek dari sevofluran menyerupai agen anestesi lain, yakni menghasilkan efek depresan. Konsentrasi MAC sebesar 1,5 dan 2,0 dapat menyebabkan penurunan ventilasi yang berujung pada apnea. Depresi ventilatorik dengan sevofluran merupakan hasil dari kombinasi antara depresi sentral pada neuron respiratorius meduller dan depresi pada fungsi serta kontraktilitas diafragmatik. Sevofluran menyediakan bronkodilatasi dan meringankan konstiksi otot polos bronkial oleh histamin atau asetilkolin dan dapat dengan aman digunakan pada pasien dengan asma.³⁰

Sevofluran diketahui juga menurunkan tekanan darah sesuai dengan dosis penggunaannya melalui penurunan dari resistensi perifer total. Pada konsentrasi klinis, curah jantung biasanya dipertahankan. Denyut jantung tetap tidak berubah atau bahkan menurun. Aliran darah koroner dipertahankan dan aliran darah regional ke *vascular bed* lain tampak dipertahankan setidaknya saat hemodinamik sistemik terjaga. Sevofluran

tidak memiliki efek pada jaras konduksi kardiak normal, sehingga dianggap sebagai agen yang aman untuk digunakan pada prosedur elektrofisiologis kardiak.³⁰

Sevofluran merupakan vasodilator serebral, dimana pada pasien bedah saraf, akan menurunkan kecepatan aliran darah arteri serebral media dan tidak menyebabkan aktivitas *elektroensefalogram epileptiform* dan tidak ada peningkatan tekanan intracranial. Autoregulasi serebral dipertahankan pada sevofluran dengan konsentrasi rendah, namun dosis yang lebih tinggi tampak menurunkan kapasitas autoregulatori.³⁰

2.3.2 Farmakokinetik Sevofluran

Terdapat sebuah hubungan terbalik diantara koefisien partisi darah/gas dari agen anestesi volatil dan waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasi alveolar mencapai ekuilibrium. Sevofluran memiliki koefisien partisi gas/darah yang rendah (0,69), sehingga menyebabkan ekuilibriasi yang lebih cepat dari fraksi alveolar ke inspiratori (rasio F_A/F_i) dibandingkan dengan halotan dan isofluran, namun sedikit lebih lambat dibandingkan dengan NO dan desfluran.³⁰

Eliminasi dari anestesi volatil juga dihubungkan dengan kelarutannya di dalam darah. Diantara 95 dan 98% sevofluran dieleminasi melalui paru-paru. Yang mendorong eliminasi ini adalah perbedaan dari tekanan parsial diantara campuran gas yang diinspirasi dan darah kaplier pulmoner. Pada manusia, 2 sampai 5% dari dosis sevofluran yang diabsorpsi, dimetabolisme oleh hepar, menyebabkan pembentukan dari fluoride inorganic dan hexafluorosiopanolol, yang terkonjugasi dengan asam glukoronik dan diekspresikan dengan cepat melalui ginjal. Biotransformasi dari sevofluran terjadi melalui sitokrom P450(CYP)2E1. Konsentrasi *fluoride inorganic* serum pasca anestesi dengan gas sevofluran memiliki peningkatan dengan prinsip *dose-dependent*. Konsentrasi *fluoride inorganic* dalam serum darah dapat mencapai konsentrasi 10-20 $\mu\text{mol/L}$ setelah 1-2 MAC gas anestesi