

Perbandingan Anestesi Spinal Bupivakain *Low Dose* dan *Conventional Dose* dalam Mencapai Adekuasi Blok Sensorik untuk Prosedur Seksio Sesarea: Penelitian Noninferioritas Acak Tersamar Tunggal

Arif Ikhwandi, Ratih Kumala Fajar Apsari, Sri Rahardjo

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada-RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Latar belakang: Anestesi spinal merupakan teknik pilihan untuk seksio sesarea. Penggunaan bupivakain dosis rendah kombinasi opioid diharapkan dapat mengurangi terjadinya hipotensi pascaanestesi spinal, meningkatkan mobilisasi dini, pelepasan kateter urin dini. Besarnya dosis bupivakain yang adekuat masih menjadi perdebatan

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan adekuasi blok sensorik anestesi spinal bupivakain dosis konvensional dan dosis rendah pada prosedur seksio sesarea elektif.

Subjek dan Metode: Penelitian non-inferioritas acak tersamar tunggal dilakukan di dua institusi terhadap 56 pasien seksio sesarea elektif yang dibagi menjadi 2 kelompok: kelompok LDFM mendapatkan bupivakain dosis rendah (6,5mg) kombinasi dua opioid (fentanil 25mcg dan morfin 80mcg) dan kelompok CDF menggunakan bupivakain dosis konvensional (10 mg) kombinasi fentanil (25mcg). Blok sensorik dinilai adekuat jika pasien tidak diperlukan analgetik tambahan intraoperatif dalam 90 menit pascaobat anestesi spinal diinjeksikan

Hasil: Sebanyak 3 pasien memerlukan analgetik tambahan intraoperatif (2 pasien CDF dan 1 pasien LDFM). Tingkat keberhasilan blok adekuat tercapai pada 96,4% dalam kelompok LDFM dan 92,6% dalam kelompok CDF, dengan perbedaan proporsi sebesar 3,8% (95% CI -8,3% hingga 15,9%). Hasil ini memenuhi kriteria noninferioritas.

Simpulan: Bupivakain hiperbarik *low dose* kombinasi dengan dua opioid mampu memberikan blok sensorik intraoperatif adekuat non inferior terhadap bupivakain hiperbarik *conventional dose* kombinasi dengan fentanil pada 90 menit pascaobat anestesi lokal diinjeksikan.

Kata kunci: Anestesi spinal, adekuasi blok sensori, *conventional dose*, *low dose*, seksio sesarea

Comparison between Low-Dose and Conventional-Dose Bupivacaine Spinal Anesthesia for Adequacy of Sensory Block in Cesarean Section Procedure: Single Blind Study Non-inferiority Design

Abstract

Background: spinal anesthesia is the preferred technique for caesarean procedure. Combination of low dose bupivacaine and opioids is expected to reduce the development of hypotension after spinal anesthesia, increase early mobilization, early removal of the urinary catheter. The appropriate dosage for bupivacaine remains a subject of debate.

Objective: This study compared the adequacy of sensory block between conventional and low-dose bupivacaine in elective cesarean section procedures.

Subject and Methods: A single-blind, randomized controlled study with a non-inferiority design were performed at two centers on 56 patients undergoing elective C-section, divided into two groups: LDFM group received low dose bupivacaine 6.5mg combined with two opioids (fentanyl 25mcg and morphine 80mcg) and CDF group received a conventional dose bupivacaine 10 mg combined with fentanyl 25mcg. The sensory block is considered adequate if the patient did not require additional intraoperative analgesics within 90 minutes.

Results: Three patients required additional intraoperative analgesics (2 patients and 1 patient in LDFM and CDM groups, respectively). Adequate blocks were achieved in 96.4% and 92.6% in the LDFM and CDF groups, respectively, with a proportion difference of 3.8% (95% CI -8.3% to 15.9%). These results met the non-inferiority criteria.

Conclusion: Low dose bupivacaine in combination with two opioids is able to provide adequate intraoperative sensory block that is non-inferior to conventional dose bupivacaine in combination with fentanyl at 90 minutes after the local anesthetic is injected.

Key words: Spinal anesthesia, adequacy of sensory block, conventional dose, low dose, cesarean section

This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License. ©Arif Ikhwandi, Ratih Kumala Fajar A, Sri Rahardjo(2023) under the CC-BY-NC-SA license

JAOI 2023;6(3): 150–58

I. Pendahuluan

Seksio sesarea merupakan salah satu prosedur bedah yang paling umum pada wanita.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) angka persalinan dengan seksio sesarea terus mengalami peningkatan sejak 30 tahun terakhir baik pada negara berkembang maupun negara maju.² Teknik anestesi spinal merupakan teknik anestesi pilihan untuk seksio sesarea di seluruh dunia, mudah dilakukan, *onset* cepat serta memberikan kondisi operasi yang optimal.³ Bupivakain tunggal atau dikombinasikan dengan narkotik merupakan obat anestesi lokal paling umum digunakan pada anestesi spinal untuk prosedur seksio sesarea.⁴ Dosis konvensional bupivakain hiperbarik yang digunakan untuk mencapai ketinggian blok pada prosedur seksio sesarea adalah 10–12 mg.⁵ Bahkan dari buku ajar anestesi merekomendasikan dosis bupivakain 12–15 mg. Namun demikian penggunaan kisaran dosis ini telah dikaitkan dengan hipotensi maternal 69% hingga >80%, yang mengakibatkan morbiditas pada ibu dan janin.^{6,7} Akhir-akhir ini seksio sesarea dengan menerapkan protokol *Enhanced Recovery After Caesarean Section* (ERACS) menjadi pembahasan dan banyak diadopsi diseluruh dunia.

Beberapa komponen yang berkaitan dengan teknik anestesi adalah: mencegah terjadinya hipotensi pascaanestesi spinal, mobilisasi dini, pelepasan kateter urin dini, dan pemberian multi modal analgesia (salah satunya adalah morfin intratekal). Hal ini dapat dicapai dengan penggunaan obat anestesi lokal dosis rendah. Namun demikian, penurunan dosis anestesi lokal dapat menurunkan kualitas anestesi serta meningkatkan kejadian nyeri intraoperatif⁸, melaporkan kejadian nyeri intraoperatif pada penggunaan bupivakain 5 mg atau lebih kecil. Dosis rendah bupivakain dengan adjuvan opioid merupakan kombinasi handal yang digunakan yang memberikan efek sinergis, memperpanjang durasi blok sensorik tanpa memperberat blok simpatis atau memperlambat pemulihan.⁵ Morfin intratekal diakui sebagai *gold standard* untuk tatalaksana nyeri pascaseksio sesarea.⁹ Dosis morfin intratekal yang direkomendasikan oleh *Society of Obstetric Anesthesia and*

Perinatology untuk ERACS adalah 50–150mcg.¹⁰ Morfin terbukti dapat memberikan analgesia pascaoperasi hingga 24 jam, dan penggunaan dosis hingga 100 mcg relatif aman pada pasien yang menjalani seksio sesarea. Namun, morfin intratekal memiliki onset yang lambat, sekitar 30 menit. Sementara seksio sesarea telah dimulai sebelum onset dari morfin. Pada kondisi ini yang bekerja hanyalah efek dari obat anestesi lokal. Hal ini bisa menjadi alasan kenapa pada banyak penelitian melaporkan kejadian nyeri intraoperatif pada beberapa pasien selama seksio sesarea, walaupun telah diberikan anestesi lokal kombinasi dengan morfin. Salah satu solusi untuk onset kerja morfin yang lambat mungkin dengan menambahkan opioid lipofilik yang bekerja lebih cepat. Fentanil intratekal dapat memperkuat analgesia intraoperatif dan memberikan analgesia pascaoperatif yang efektif.⁹ Kombinasi anestesi lokal dengan fentanil dan morfin sudah banyak digunakan pada seksio sesarea, secara klinis memberikan efek yang menguntungkan.

Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui adekuasi blok sensorik intraoperatif penggunaan intratekal bupivakain dosis rendah kombinasi dengan fentanil dan morfin pada seksio sesarea. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui anestesi spinal menggunakan bupivakain hiperbarik 6,5 mg kombinasi dengan fentanil 25 mcg dan morfin 80mcg mampu memberikan blok sensorik intraoperatif adekuat non inferior terhadap bupivakain hiperbarik dosis konvensional 10 mg kombinasi dengan fentanil 25 mcg pada ibu hamil dengan status fisik ASA (*American Society of Anesthesiology*) I dan II yang menjalani seksio sesarea.

II. Metode

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung dengan judul Perbandingan Analgetik Bupivakain 10 mg dan fentanil 25 mcg dengan Bupivakain 6,5 mg, fentanil 25 mcg dan morfin 80 mcg pada pasien pascaseksio sesarea dengan anestesi spinal. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *non inferioritas* acak tersamar tunggal untuk menilai adekuasi blok sensorik intraoperatif anestesi *spinal low dose*

pada pasien yang menjalani seksio sesarea elektif. Penelitian dilakukan di kamar operasi RSUD Zaenol Abidin Banda Aceh dan RSUD Sultan Iskandar Muda Nagan Raya pada bulan September hingga November 2022, setelah memperoleh persetujuan dari komite etik Universitas Gadjah Mada (KE/FK/1172/EC/2022), serta telah memperoleh *informed consent* dari subjek penelitian. Alokasi sampel dibagi menjadi 2 kelompok: perlakuan (LDFM) menggunakan bupivakain dosis rendah kombinasi dengan fentanil dan morfin (bupivakain 6,5mg kombinasi dengan dua opioid (fentanil 25mcg dan morfin 80mcg) dengan total volume 1,9 ml) dan kontrol (CDF) menggunakan bupivakain dosis konvensional kombinasi dengan fentanil (bupivakain 10 mg dengan adjuvan fentanil 25mcg hingga total volume 2,5ml). Randomisasi dengan cara *simple randomization* menggunakan komputer yang kemudian dimasukkan dalam amplop tertutup. Perkiraan besar sampel penelitian minimal dihitung menggunakan rumus perhitungan besar sampel untuk penelitian non-inferioritas¹¹, dan diperkirakan membutuhkan total sebanyak 60 orang.

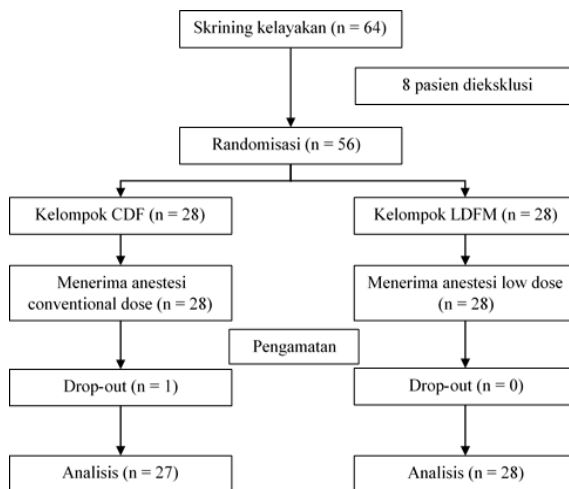
Kriteria inklusi adalah ibu hamil tunggal aterm (>37 minggu) usia 18–40 tahun, akan menjalani tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal, status fisik ASA I–II, dan pasien memahami protokol penelitian, bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah kontraindikasi anestesi spinal, riwayat alergi dengan obat-obat yang digunakan dalam penelitian, obesitas dengan *Body Mass Index* (BMI) >35, riwayat seksio sesarea lebih dari 2 kali atau pernah operasi laparatomi untuk kelainan bedah digesti (tumor, obstruksi, perforasi), dan risiko perdarahan banyak (plasenta akreta, perkreta dll). Pasien dikeluarkan dari penelitian (*drop-out*) jika terjadi gagal spinal, konversi menjadi anestesi umum, dan terjadi komplikasi intraoperatif antara lain perdarahan atau hipotensi berat yang membutuhkan infus vasopressor. Luaran primer adalah adekuasi blok sensorik intraoperatif (kejadian nyeri intraoperatif dan penambahan analgesia intravena), sedangkan luaran sekunder adalah kecepatan pemulihan motorik pascaoperasi, mual muntah intraoperatif.

Blok dianggap tidak adekuat apabila ketinggian blok tercapai hingga Th6 atau lebih, namun pasien mengeluhkan nyeri dan memerlukan analgesia tambahan intraoperatif dalam waktu <90 menit pasca injeksi obat anestesi spinal. Kecepatan pulih motorik adalah waktu yang dibutuhkan kembalinya kekuatan motorik dengan skala Bromage 0 dalam satuan menit yang dihitung dari saat penyuntikan obat anestesi lokal. Mual muntah intraoperatif adalah kejadian mual muntah yang terjadi selama periode sejak awal pembiusan hingga pasien dipindahkan ke ruang pulih. Data kategori disajikan dalam angka (proporsi), dan dibandingkan dengan *chi-square test*. Variabel kontinu disajikan sebagai *Mean±SD* dan dibandingkan dengan menggunakan *t-test* apabila memiliki distribusi data yang normal, atau dengan uji *Mann-Whitney U test* jika memiliki distribusi data yang tidak normal. Adekuasi anestesi diuji dengan prinsip non-inferioritas dengan membandingkan batas *confidence interval* terhadap perbedaan risiko absolut atau risiko relatif terhadap margin noninferioritas. Margin non-inferioritas yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10%, sesuai dengan yang direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA). $P < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

III. Hasil

Sepanjang periode penelitian, terdapat 64 pasien yang berpotensi sebagai subjek dan dilakukan skrining. Hasil skrining mengeksklusi 2 pasien karena tidak memenuhi kriteria inklusi (ASA III) dan 6 pasien memiliki kriteria eksklusi (3 pasien dengan BMI > 35 kg/m², 1 pasien dengan kehamilan <37 minggu, 2 pasien dengan plasenta akreta). Sebanyak total 56 pasien dimasukkan sebagai subjek penelitian, dengan perincian 28 pasien masuk ke dalam kelompok CDF dan 28 pasien masuk ke dalam kelompok LDFM. Satu pasien dalam kelompok CDF dikeluarkan dari kelompok penelitian karena konversi ke anestesi umum. Pada akhir penelitian, 28 pasien kelompok LDFM dan 27 pasien kelompok CDF dimasukkan ke dalam analisis.

Tidak ada pasien yang memiliki riwayat



Gambar 1. Diagram Alur Penelitian

hipersensitivitas, maupun kelainan tulang belakang. Semua pasien memiliki status ASA II. Tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hal karakteristik dasar mencakup rerata usia subjek, usia kehamilan, tinggi badan, IMT, eksteriorisasi uterus saat prosedur pembedahan dan durasi pembedahan. Karakteristik dasar demografis pasien ditampilkan di tabel berikut (tabel 1).

Semua subjek pada kedua kelompok dapat mencapai ketinggian blok yang diperlukan untuk prosedur seksio sesarea(T6), tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan nilai $p=0,304$. Sebanyak 8 (29,63%) pasien kelompok CDF dan 5 (17,86%) pasien pada kelompok LDFM mencapai ketinggian blok hingga T6. Sebanyak 19 (70,37%) pasien pada kelompok CDF dan 23 (82,14%) pasien pada kelompok LDFM mencapai ketinggian blok hingga T4. Rerata durasi pembedahan tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok CDF $1:14 \pm 0:17$ jam dan $1:09 \pm 0:14$ pada kelompok LDFM dengan nilai $p=0,338$ Sebanyak 2 (7,4%) pasien dalam kelompok CDF dan 1(3,6%) pasien dalam kelompok LDFM memerlukan penggunaan analgetik tambahan intraoperatif. Tingkat keberhasilan blok adekuat tercapai pada 96,4% dalam kelompok LDFM dan 92,6% dalam kelompok CDF, dengan perbedaan proporsi sebesar 3,8% (95% CI -8,3% hingga 15,9%). Hasil ini memenuhi kriteria non-inferioritas (perbedaan proporsi <10%), bahwa LDFM tidak inferior terhadap CDF 90 menit pasca obat anestesi lokal diinjeksikan pada prosedur

Tabel 1. Karakteristik Demografis Dasar Pasien

Variabel	CDF (n = 27)	LDFM (n = 28)	Nilai p
Usia (tahun)**	28 (21-40)	29 (19-41)	0,601
Usia kehamilan (minggu)**	39 (37-40)	39 (37-40)	0,710
Tinggi badan (cm)*	154,00±4,64	155,64±6,4	0,280
IMT (kg/m2)*	28,11±3,32	28,20±3,90	0,921
Riwayat SC			0,350
Belum pernah	14 (51,9%)	18 (64,3%)	
Pernah	13 (48,1%)	10 (35,7%)	
Tekanan darah sistolik basal**	127 (110-139)	129 (101-138)	0,544
Ketinggian blok			
T6	8 (29,63%)	5 (17,86%)	
T4	19 (70,37%)	23 (82,14%)	0,304
Eksteriorisasi uterus			0,349
Tidak	14 (51,9%)	11 (39,3%)	
Ya	13 (48,1%)	17 (56,7%)	
Durasi pembedahan (jam)*	1:14 ± 0:17	1:09 ± 0:14	0,338

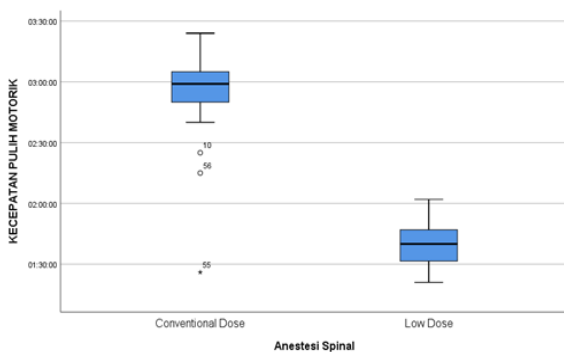
Keterangan: *) variabel numerik, dengan distribusi data normal, disajikan sebagai *mean*±SD
 **) variabel numerik, dengan distribusi data tidak normal, disajikan sebagai median(min-max)

Tabel 2. Adekuasi Blok Sensorik (Luaran Primer)

Variabel	LDFM (n = 28)	CDF (n = 27)	Perbedaan proporsi	95% CI
Blok adekuat				
Ya	27 (96,4%)	25 (92,6%)	3,8%	-8,3% hingga
Tidak	1 (3,6%)	2 (7,4%)		15,9%

Tabel 3. Kecepatan Pulih Motorik

Variabel	CDF (n = 25)	LDFM (n = 27)	Nilai P
Kecepatan pulih motorik (jam:menit)	2:59 (1:26 – 3:24)	1:40 (1:21 - 2:02)	<0,001



Gambar 2. Kecepatan Pulih Motorik

seksio sesarea. Data pulih motorik pada 2 subjek pada kelompok CDF dan 1 subjek pada kelompok LDFM data tidak lengkap sehingga terdapat 52 subjek, dengan perincian 25 subjek pada kelompok CDF dan 27 pada kelompok LDFM. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok LDFM memiliki waktu pulih motorik yang secara signifikan lebih cepat daripada kelompok CDF. Median waktu pulih motorik kelompok LDFM adalah 1 jam 40 menit, sedangkan median waktu pulih motorik kelompok CDF adalah 2 jam

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat

Variabel	IONV		Nilai p
	Tidak (n = 41)	Ya (n = 14)	
Usia (tahun)**	29 (21-40)	28 (19-43)	0,628
Usia kehamilan (minggu)**	38 (37-40)	39 (37-40)	0,563
Tinggi badan (cm)*	154,44±4,94	156,00±7,34	0,374
BMI (kg/m2)*	28,14±3,54	28,19±3,88	0,965
Eksteriorisasi uterus			
Ya	19 (46,3%)	6 (42,9%)	0,821
Tidak	22 (53,7%)	8 (57,1%)	
Lama pembedahan (menit)*	86 (60-135)	86 (60-135)	0,139
Kelompok <i>treatment</i>			
CDF	23 (56,1%)	4 (28,6%)	0,075
LBFM	18 (43,9%)	10 (71,4%)	

Tabel 5. Hasil Analisis Uji Regresi Logistik

Variabel	B	S.E.	Wald	Adj. OR	95% CI	Nilai p
Durasi operasi	0,038	0,024	2,502	1,039	0,991-1,090	0,114
LBFM	1,353	0,837	2,615	3,869	0,751-19,944	0,106

Tabel 6. Analisis Repeated Measures ANOVA untuk Fluktuasi Tekanan Darah Sistolik

Variabel	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
TD sistolik* kelompok <i>treatment</i>	0,344	1	0,344	0,001	0,970
TD sistolik *IONV	791,113	1	791,113	3,557	0,065

59 menit. Hasil analisis dengan *Mann Whitney U* test menemukan perbedaan median waktu pulih motorik yang signifikan dengan nilai $p < 0,001$. Hasil penelitian ini menunjukkan 10 subjek pada kelompok LDFM (35,7%) mengalami mual muntah dibandingkan dengan kelompok CDF hanya 3 subjek (14,8%). Hasil uji *chi square* menunjukkan bahwa kelompok LDFM memiliki kemungkinan 3 kali lebih tinggi untuk mengalami mual muntah jika dibandingkan dengan kelompok CDF (OR = 3,195, 95% CI 1,252–21,411; $p = 0,075$). Hasil penelitian menunjukkan kecenderungan median durasi operasi yang lebih panjang pada pasien yang mengalami *Intraoperative Nausea and Vomiting* (IONV) dibandingkan pasien yang tidak mengalami IONV namun perbedaan ini tidak signifikan (median durasi operasi 86 menit vs 92 menit, $p = 0,139$) (Tabel 4). Hasil dari analisis multivariat menemukan bahwa durasi prosedur dan kelompok *treatment* tidak memiliki hubungan independen dengan insidensi IONV (tabel 5). Hasil penelitian menemukan kedua kelompok mengalami penurunan tekanan darah sistolik pasca anestesi spinal, namun tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam penurunan tekanan darah sistolik antara kelompok LBFM dan CDF ($F = 0,001$, $p = 0,970$). Akan tetapi, ditemukan perbedaan pada perubahan tekanan darah sistolik antara subjek yang mengalami IONV dan yang tidak mengalami IONV, meski hubungan ini hanya memiliki signifikansi marginal ($F = 3,557$, $p = 0,065$).

IV. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata durasi prosedur pembedahan $1:11 \pm 0:15$ menit dan ketinggian blok T6 dapat tercapai pada kedua kelompok. Sebanyak 2 pasien dalam kelompok CDF dan 1 pasien dalam kelompok LDFM yang memerlukan penggunaan analgetik tambahan. Tingkat keberhasilan blok adekuat tercapai pada 96,4% dalam kelompok LDFM dan 92,6% dalam

kelompok CDF, dengan perbedaan proporsi sebesar 3,8% (95% CI -8,3% hingga 15,9%). Hasil ini memenuhi kriteria noninferioritas (perbedaan proporsi $< 10\%$), bahkan dari hasil menunjukkan bahwa LDFM mungkin ekuivalen atau justru lebih baik daripada CDF. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya menggunakan dosis bupivakain yang lebih rendah pada kelompok *low dose*, membandingkan bupivakain 0,75% hiperbarik 9mg dan 4,5mg, kombinasi dengan adjuvan kombinasi fentanil 15 mcg dan morfin 150mcg didapatkan bahwa blok adekuat hingga akhir seksio sesarea pada kedua kelompok dengan rerata durasi operasi masing-masing 50 ± 10 menit dan 48 ± 12 menit.¹² Hasil ini berbeda dengan penelitian pada populasi Indonesia yang membandingkan anestesi *spinal low dose* pada seksio sesarea menggunakan bupivakain hiperbarik 0,5% 7,5 mg dengan 5 mg dengan 56 subjek pada masing-masing kelompok. Penelitian ini menggunakan adjuvan tunggal (fentanil 25mcg) pada kedua kelompok. Pada penelitian ini 70% lebih memiliki durasi seksio sesarea diatas 60 menit pada kedua grup. Kelompok bupivakain 7,5mg didapatkan kualitas anestesi dan relaksasi yang lebih baik, namun 8 subjek pada kelompok *low dose* dilakukan konversi anestesi umum, sementara pada kelompok 7,5mg hanya 1 subjek.⁷ Hal ini mendukung teori bahwa fentanil merupakan opioid lipofilik dengan *onset* kerja cepat (5–10 menit) dan durasi singkat dibanding morfin. Sedangkan morfin merupakan opioid hidrofilik yang memiliki *onset* lambat (30–60 menit) dan durasi yang lebih lama morfin.^{13,14} Bupivakain *low dose* kombinasi dengan dua opioid ini dapat saling melengkapi untuk menghasilkan blok yang adekuat.¹⁵ Namun demikian publikasi mengenai penggunaan kombinasi opioid sebagai adjuvan intratekal masih terbatas, meskipun hal ini banyak dikerjakan pada beberapa negara dalam praktek klinis.⁹ Perlu diperhatikan juga bahwa pemberian kombinasi opioid lipofilik (fentanil, sufentanil)

dan hidrofilik (morfin) telah dikaitkan dengan toleransi akut opioid.^{15,16} Sebuah penelitian menemukan bahwa penambahan fentanil pada regimen anestesi spinal bupivakain dengan morfin untuk seksio sesarea diduga dapat memicu toleransi akut pasien terhadap morfin. Tetapi toleransi akut ini tidak berhubungan dengan penambahan analgesik postoperatif.¹⁶ Selain itu posisi pasien saat obat lokal anestesi diinjeksi juga memengaruhi anestesi spinal, pada suatu penelitian membandingkan kelompok *low dose* dan *conventional dose* dengan kedua kelompok dalam posisi duduk,⁷ sementara pada penelitian lain posisi duduk pada kelompok *conventional dose* sedangkan kelompok *low dose* dengan posisi miring ke kanan dan Trendelenberg 10°. ¹² Dari suatu meta-analisis yang terdiri dari 12 penelitian dengan total 693 pasien yang membandingkan kejadian suplementasi analgesia intraoperatif pada seksio sesarea antara kelompok *low dose* (≤ 8 mg) vs bupivakain *conventional dose* (>8 mg). Dosis bupivakain yang digunakan pada 12 penelitian ini beragam antara 4–12,5mg. Dari meta-analisis ini didapatkan bahwa kelompok *low dose* memiliki risiko suplementasi analgesia intraoperatif 3 kali lebih tinggi dari pada kelompok *conventional dose*.

Namun 12 penelitian pada meta-analisis ini terdapat beberapa perbedaan yang mungkin menjadi faktor perancu yaitu barisitas bupivakain yang digunakan, posisi saat injeksi obat anestesi lokal, pengeluaran uterus saat prosedur operasi, penggunaan adjuvan opioid selain morfin, dan populasi Asia versus non-Asia. Namun meta-analisis ini tidak mencantumkan durasi prosedur seksio sesarea pada masing-masing penelitian. Didapatkan juga konversi anestesi umum pada 1 penelitian yaitu 2 dari 21 subjek pada kelompok *low dose* menggunakan bupivakain hiperbarik 6,5mg kombinasi fentanil 20mcg.⁶ Pada penelitian ini didapatkan perbedaan signifikan waktu pulih motorik antara kelompok CDF dan LDFM, dimana kelompok LDFM memiliki waktu pulih motorik yang lebih cepat secara signifikan dibanding kelompok CDF. Penelitian-penelitian sebelumnya juga melaporkan hasil yang serupa.^{7,12,16} Hasil penelitian-penelitian di atas menunjukkan bahwa

semakin besar dosis obat anestesi lokal maka waktu pulih motorik akan semakin panjang. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa dosis obat anestesi lokal memainkan peranan paling penting pada durasi blok spinal. Penggunaan larutan hiperbarik meminimalkan pentingnya dosis dan volume obat kecuali jika menggunakan bupivakain hiperbarik dengan dosis sama atau kecil dari 10mg, sehingga penyebaran ke sefalad lebih sedikit dan durasi lebih singkat. Penggunaan bupivakain hiperbarik dengan dosis 10–20mg menghasilkan ketinggian blok yang sama.¹⁷ Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok LDFM memiliki kemungkinan 3 kali lebih tinggi untuk mengalami mual muntah jika dibandingkan dengan kelompok CDF (OR = 3,195, 95% CI 1,252–21,411; p = 0,075). Hal ini mungkin berkaitan dengan pemberian adjuvan fentanil dan morfin pada kelompok LDFM. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang membandingkan efek penambahan fentanil terhadap bupivakain tunggal (BF) VS bupivakain dan morfin BFM), pada penelitiann tersebut didapatkan kejadian IONV lebih tinggi pada kelompok bupivakain kombinasi dengan fentanil dan morfin. Kejadian mual intraoperatif kelompok BFM dan BF adalah 50% VS 20%.¹⁸ Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian lainnya untuk analgesia persalinan menggunakan bupivakain tunggal VS bupivakain + fentanil 10mcg VS bupivakain + fentanil 10 mcg + morfin 500mcg.

Kejadian mual muntah lebih tinggi namun tidak signifikan pada kelompok bupivakain kombinasi fentanil dan morfin masing-masing 1%, 1 % dan 3 %.¹⁹ Osoriocguetierrez tahun 2020 dengan total 71 subjek terdiri dari 29 subjek kelompok kombinasi bupivakain, morfin dan fentanil (BMF). Kelompok bupivakain, fentanil dan hidromorfon (BFH) sebanyak 16 subjek, serta kelompok bupivakain hidromorfon (BH) sebanyak 26 subjek. Didapatkan kejadian mual lebih banyak pada kelompok BFM dibanding kelompok lain. Faktor yang mungkin berkontribusi terhadap kejadian IONV adalah penggunaan morfin, eksteriorisasi uterus dan hipotensi (penurunan tekanan darah sistolik).²⁰ Hasil penelitian tidak menemukan perbedaan dalam perubahan tekanan darah sistolik antara

kelompok LBFM dan CDF, tetapi ditemukan perbedaan yang signifikan marginal antara perubahan dalam tekanan darah sistolik dan kejadian IONV. Hasil ini menunjukkan bahwa perubahan dalam tekanan darah sistolik setelah injeksi obat anestesi lokal tidak boleh diabaikan. Mungkin ada hubungan antara tekanan darah sistolik dan risiko kejadian IONV, dan ini perlu dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya. Ini mungkin menjelaskan kejadian IONV pada pasien hipotensif pascaanestesi spinal yang menjalani bedah seksio cesarea. Adapun kekurangan penelitian ini yang tidak bisa dihindari adalah jumlah volume obat yang berbeda dimana pada kelompok LDFM dilakukan aspirasi LCS untuk mendapatkan volume yang sama dengan kelompok CDF, pengamatan eksteriorisasi uterus tidak menilai durasi dan frekuensi eksteriorisasi uterus sepanjang pembedahan. Penelitian ini juga tidak menilai kekuatan motorik intraoperatif dan tidak menilai secara langsung kejadian IONV pada periode dilakukannya eksteriorisasi uterus.

V. Simpulan

Bupivakain hiperbarik *low dose* 6,5 mg kombinasi dengan fentanil 25 mcg dan morfin 80 mcg (LDFM) mampu memberikan blok sensorik intraoperatif adekuat *non inferior* terhadap bupivakain 0,5% hiperbarik *conventional dose* 10 mg kombinasi dengan fentanil 25 mcg (CDF). Selain itu, waktu pulih motorik kelompok LDFM lebih cepat secara signifikan dibanding kelompok CDF.

Daftar Pustaka

1. Surana RN, Jain T. Evaluation of adjunctive analgesia with intrathecal fentanyl along with hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section. *Int J Res Med Sci.* 2020;8(8):2924.
2. WHO. WHO statement on caesarean section rates [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 2]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-RHR-15.02>.
3. Yesuf KA, Gebremedhn EG, Melkie TB. Analgesic effect of intrathecal fentanyl as an adjuvant to spinal anaesthesia in comparison with spinal anaesthesia with bupivacaine only for mothers delivered by emergency cesarean section. *JACCOA.* 2017;7(5):1–9.
4. Olapour A, Akhondzadeh R, Rashidi M, Gousheh M, Homayoon R. Comparing the effect of bupivacaine and ropivacaine in cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesth Pain Med.* 2020;10(1): e94155
5. Nahakpam S, Dhanachandra L, Devi NJ, Wahab Z, Samjetsabam L, Kumaragurubaran TR, et al. A Comparative study on three different doses of fentanyl with bupivacaine in spinal anaesthesia in caesarean section. *JEBMH.* 2020;7(7):327–32.
6. Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011 ;107(3):308–18.
7. Chandra S, Nugroho AM, Agus H, Susilo AP. How low can we go? A double-blinded randomized controlled trial to compare bupivacaine 5 mg and bupivacaine 7.5 mg for spinal anesthesia in cesarean delivery in Indonesian population. *Anesth Pain Med.* 2019; 9(2): e91275.
8. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2000 Jun;25(3):235–9.
9. Weigl W, Bieryło A, Wielgus M, Krzemień-Wiczyńska Ś, Kołacz M, Dąbrowski MJ. Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study. *Medicine.* 2017;96(48):e8892.
10. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for obstetric anesthesia and perinatology: consensus statement and recommendations for

- enhanced recovery after cesarean. *Anesthesia & Analgesia*. 2021;132(5):1362–77.
11. Blackwelder WC. “Proving the Null Hypothesis” in *Clinical Trials*. 1982;9.
 12. Cenkowski MJ, Maguire D, Kowalski S, Al Gurashi FA, Funk D. Hemodynamic effects of low-dose bupivacaine spinal anesthesia for cesarean section: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(3):208–14.
 13. Cummings K, Naguib MA. Opioid agonists and antagonists. Dalam: Flood P, Rathmell JP, shafer S, editors. *Stoelting’s pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015, 217–56.
 14. Salinas FV. Spinal Anesthesia. In: Mulroy MF, Bernards CM, McDonald SB, Salinas FV, editors. *A practical approach to regional anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer health - Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
 15. Tsen LC, Bateman BT. Anesthesia for Cesarean Delivery. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, et al., editors. *Chestnut’s obstetric anesthesia: principles and practice*. 6th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2019. 568–626.
 16. Braga A de F de A, Braga FS da S, Hirata ES, Pereira RIC, Frias JA, Antunes IF. Association of lipophilic opioids and hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section. Randomized controlled study. *Acta Cir Bras*. 2014 ;29(11):752–8.
 17. Chin A, Zundert A van. Spinal Anesthesia. In: Hadzic A, New York School of Regional Anesthesia, editors. *Hadzic’s textbook of regional anesthesia and acute pain management*. Second edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017, 328–69.
 18. Thornton P, Hanumanthaiah D, O’Leary RA, Iohom G. Effects of fentanyl added to a mixture of intrathecal bupivacaine and morphine for spinal anaesthesia in elective caesearean section. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2015;22(2):97–102.
 19. Aslan B, Moraloğlu Ö. Addition of Fentanyl or High-Dose Morphine to Bupivacaine Is Superior to Bupivacaine Alone during Single-Shot Spinal Anesthesia. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):312–7.
 20. Osorio-Gutiérrez CI, Ortiz-Gómez GA, Valencia-Ríos JF, Arango-Gómez F. Comparison among subarachnoid opioid mix for cesarean section – An observational study. *Colomb J Anesthesiol*. 2021; 49(1): e940.