

Penggunaan *Opioid Free Anesthesia* pada Pasien Kehamilan Ektopik Terganggu dengan Hemodinamik Stabil yang Menjalani Operasi Laparotomi

Devina Martina Bumi, Tjahya Aryasa EM, Made Wiryana

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Bali

Abstrak

Opioid adalah analgesia yang paling sering digunakan pada periode perioperatif. Saat ini di Amerika Serikat, adiksi opioid menjadi epidemi dan kematian akibat overdosis opioid sintesis meningkat pesat selama dekade terakhir. Sekitar 6% dari populasi di Amerika berusia 15–64 tahun dilaporkan melakukan penyalahgunaan opioid, dan perkiraan kematian akibat overdosis opioid adalah 115 per hari pada tahun 2015. Hal ini juga dikaitkan dengan efek samping yang tidak diinginkan seperti depresi napas, ileus, retensi urine, mual dan muntah pascaoperasi (PONV), immunosupresi, dan opioid induced hyperalgesia. Wanita 20 tahun dengan berat 51 kg direncanakan untuk laparotomi eksplorasi emergensi. Pasien didiagnosis dengan akut abdomen e.c kehamilan ektopik terganggu. Teknik anestesi yang digunakan adalah anestesi umum dengan metode *opioid free anesthesia* (OFA). Selama operasi didapatkan hemodinamik yang stabil mulai induksi, intubasi, sampai pasca operasi. Keluhan nyeri pasca operasi dan efek samping lainnya tidak ditemukan pada pasien ini. OFA didefinisikan sebagai teknik anestesi di mana opioid tidak digunakan pada periode perioperatif (baik sistemik, neuroaksial maupun intrakaviter). Manajemen nyeri multimodal adalah cara terbaik untuk mengurangi konsumsi opioid. Penggunaan analgesik non-opioid multimodal intraoperatif memungkinkan penghambatan *reseptor pre-emptive* di jalur nyeri yang kompleks, baik secara sentral maupun perifer. Anestesi yang stabil dapat dicapai dengan menggunakan pendekatan multimodal dari obat-obatan simpatolitik dan analgesik non-opioid. Pada kasus ini, OFA memberikan kestabilan hemodinamik mulai induksi, intubasi, sampai pasca operasi, tidak didapatkan keluhan nyeri pasca operasi, tidak ada penggunaan rescue analgesik, dan tidak ada keluhan mual dan muntah pasca operasi.

Kata kunci: Anestesi, *opioid free anesthesia*, opioid, nyeri

Opioid Free Anesthesia in Ectopic Pregnancy Patient with Stable Hemodynamics Undergoing Laparotomy Procedure

Abstract

Opioids are the most frequently used analgesia in the perioperative period. In the United States, there has been an opioid epidemic and the death rate due to the use of semisynthetic opioids has skyrocketed in the last decade. Approximately 6% of the American population aged 15–64 years was reported to have opioid abuse, and the death rate from opioid overdose was 115 per day in 2015. It has also been associated with undesirable side effects such as respiratory depression, ileus, urinary retention, postoperative nausea and vomiting (PONV), immunosuppression, and opioid induced hyperalgesia. A 51 kilogram 20 year old woman was planned for an emergency exploratory laparotomy. The patient was diagnosed with acute abdomen caused by interrupted ectopic pregnancy. Patient underwent surgical procedure with general anesthesia with opioid free anesthesia (OFA) technique. Hemodynamic was stable during induction, intubation, and postoperative. The postoperative pain and other side effects was absent in this patient. OFA is defined as an anesthesia technique that does not use opioids during and after surgical procedures. (either systemic, neuraxial or intracavitary). Multimodal pain management is the best way to reduce opioid consumption. Intraoperative use of multimodal non opioid analgesics allows pre-emptive inhibition of receptors in complex pain pathways, both centrally and peripherally. Hemodynamically stable anesthesia can be achieved using a multimodal approach of sympatholytic drugs and nonopioid analgesics without the opioids undesire adverse effect. In this case, OFA provided stable hemodynamic profile from induction, intubation to postoperative without incidence of postoperative pain and postoperative nausea and vomiting (PONV), and absent of rescue analgesics.

Key words: Anesthesia, opioid free anesthesia, OFA, opioid, pain

I. Pendahuluan

Opioid adalah analgesia yang paling sering digunakan pada periode perioperatif. Opioid sangat efektif dalam menghilangkan nyeri somatik, namun tidak terlalu efektif menghilangkan nyeri neuropatik dan berpotensi besar menyebabkan adiksi.¹ Saat ini di Amerika Serikat, adiksi opioid menjadi epidemi dan kematian akibat overdosis opioid sintesis meningkat pesat selama dekade terakhir, dan setelah ditelusuri, adiksi opioid ini berawal saat pasien dirawat di rumah sakit dan mendapatkan opioid sebagai modalitas analgesia.² Paparan opioid jangka pendek atau jangka panjang ini memberikan peluang untuk penyalahgunaan opioid jangka panjang yang menyebabkan adiksi pada pasien yang menerima resep opioid. Dalam 25 tahun terakhir, penyalahgunaan opioid, resep berlebihan, dan distribusi opioid yang tidak sah menjadi sulit dikendalikan, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan penyalahgunaan opioid dan gangguan ketergantungan, penggunaan opioid non-medis dan tingkat kematian overdosis.

Sekitar 6% dari populasi di Amerika berusia 15–64 tahun dilaporkan melakukan penyalahgunaan opioid, dan perkiraan kematian akibat overdosis opioid adalah 115 per hari pada tahun 2015.²⁻⁴ Literatur terbaru yang berkaitan dengan nyeri dan penyalahgunaan opioid memaparkan angka kejadian yang kontroversial, faktor-faktor yang berkaitan, dan pendekatan potensial untuk mengendalikan masalah ini. Beberapa studi juga berusaha meringkas epidemiologi dan pengelolaan penyalahgunaan opioid, dan mendiskusikan hubungan potensial antara demografi (etnis, budaya, gender, agama) dan aksesibilitas opioid, penyalahgunaan, dan overdosis.² Selain topik yang menghubungkan penggunaan opioid dengan penyalahgunaan dan overdosis opioid, penggunaan opioid juga dihubungkan dengan efek samping yang tidak diinginkan seperti depresi napas, ileus, retensi urine, mual dan muntah pasca operasi (PONV), imunosupresi, dan *opioid induced hyperalgesia*.⁵⁻⁷

II. Kasus

Wanita 20 tahun dengan berat 51 kg direncanakan

untuk laparotomi eksplorasi emergensi. Pasien didiagnosis dengan akut abdomen ec kehamilan ektopik terganggu.

Anamnesis

Pasien datang dalam keadaan sadar mengeluh nyeri pada seluruh lapangan perut sejak pagi hari SMRS pukul 06.00 WITA. Nyeri dirasakan seperti tertusuk-tusuk, terus menerus, dengan intensitas sedang-berat dan tidak membaik dengan pereda nyeri. Keluhan disertai dengan keluar darah dari vagina. Sebelumnya pada tanggal 27/09/2022 pasien sempat mengeluh keluar darah juga dari vagina selama 5 hari kemudian berhenti spontan. Keluhan mual dan muntah disangkal. Riwayat batuk, demam, nyeri tenggorokan, sesak napas dalam 2 minggu terakhir disangkal. Riwayat alergi obat dan makanan disangkal. Riwayat penyakit jantung, hipertensi, diabetes melitus, asma, dan penyakit sistemik lainnya disangkal. Riwayat merokok dan konsumsi alkohol disangkal. Riwayat operasi sebelumnya : tidak ada. Makan terakhir pukul 19.00 WITA (11/10/2022) dan minum terakhir pukul 06.00 WITA (12/10/2022). Pasien merupakan seorang ibu rumah tangga yang dapat melakukan aktivitas sedang – berat tanpa mengeluh sesak maupun nyeri dada.

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dengan berat badan 51 kg dengan kesadaran compos mentis, laju pernapasan 18 kali per menit, laju nadi 106 kali per menit kuat angkat dengan tekanan darah 110/60 mmHg, dan saturasi 99% menggunakan nasal kanul 3 liter per menit. Dari pemeriksaan didapatkan nyeri tekan pada seluruh lapangan abdomen, tanpa adanya distensi. Akral pada keempat ekstremitas teraba hangat dengan CRT kurang dari 2 detik.

Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan penunjang darah lengkap didapatkan WBC 22,80 x 10³/μL (4,1-11,0); HGB 11,1 g/dL (12,0-16,0); HCT 32,5% (36,0-46,0); PLT 222,00 x 10³/μL (140-440); MCV 85,10 fL (80,0-100,0); MCH 29,10 pg (26,0-34,0); MCHC 34,20 g/dL (31-36). Pada faal hemostasis didapatkan PPT 11,5 (10,8-14,4); APTT 24,9 detik (24-36); INR 1,01 (0,9-1,1).

Selain itu dilakukan tes kehamilan dengan hasil positif.

Pengelolaan Anestesi

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien disimpulkan dengan status fisik ASA II dengan permasalahan akut abdomen dicurigai kehamilan ektopik terganggu dengan hemodinamik stabil dan anemia ringan normokromik normositer karena perdarahan akut dan gravida. Sebelum operasi dipersiapkan *informed consent* mengenai teknik pembiusan umum yang akan dilakukan, kemudian pasien juga dilakukan pemasangan infus dua jalur dengan ukuran terbesar (18G) pada manus dextra dan sinistra, dengan pemberian cairan rumatan RL 95 ml/ jam. Pasien juga dipuaskan untuk persiapan operasi. Perawatan pasca operasi pasien direncanakan perawatan ruang *intermediate*.

Manajemen Anestesi Intraoperatif

Pada saat intraoperatif pemantauan dilakukan dengan mengukur tekanan darah non invasif, elektrokardiogram 5 lead, *end-tidal* CO₂, dan *pulse-oxymeter*. Pasien sebelumnya telah diberikan premedikasi dengan dexamethasone 10 mg IV, difenhidramin 10 mg IV dan dexmedetomidine *loading dose* 1 mcg/kgbb dalam 10 menit. Kemudian pasien diberikan lidokain 100 mg IV, ketamin 7,5 mg IV dan MgSO₄ 2 gram IV sebagai agen analgetik. Pasien diinduksi dengan menggunakan propofol dosis 150 mg IV kombinasi dengan sevoflurane 1 vol%. Kemudian fasilitas intubasi digunakan atrakurium 30 mg IV. Selanjutnya dilakukan intubasi dengan *endotracheal tube* (ETT) no



Gambar 2. Hemodinamik Setelah Intubasi

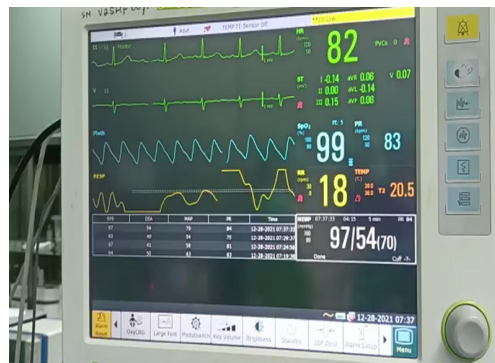
7,5 cuff dengan level di bibir 20 cm, dipastikan suara nafas simetris pada kedua lapang paru dan tidak terdengar suara di lambung, kemudian ETT difiksasi. Pemeliharaan anestesi selama operasi menggunakan O₂; *compressed air*, propofol kontinyu melalui *syringe pump* dosis 50–150 mcg/kg/jam; dexmedetomidine kontinyu 0,2-0,7 mg/kg/menit; lidokain titrasi 1–2 mg/kg/menit. Pasien juga diberikan asam traneksamat 1000 mg IV, parasetamol 1000 mg IV dan ondansetron 8 mg IV. Tanda vital selama operasi didapatkan tekanan darah berkisar 90–112 / 58 – 64 mmHg; nadi 72–87 kali/ menit; RR 16 – 18 kali/menit; Saturasi oksigen 99–100% dikontrol dengan menggunakan ventilator dengan EtCO₂ berkisar 32–36. Operasi ini berlangsung selama 1 jam 25 menit dengan total perdarahan sebanyak 600 ml dengan total cairan masuk sebanyak ringer laktat sebanyak 1500 ml. Kemudian pasien dilakukan ekstubasi.

Pengelolaan Pascabedah

Setelah operasi selesai, pasien dipindahkan ke ruang *intermediate* untuk observasi ketat tanda



Gambar 1. Hemodinamik sebelum Intubasi



Gambar 3. Hemodinamik setelah Ekstubasi

vital pasien. Analgesia pasca operasi diberikan ketamin 300 mg dalam 20 ml NaCl 0,9% dengan kecepatan 0,8 ml/jam; ketorolak 30 mg tiap 8 jam IV; paracetamol 500 mg tiap 6 jam PO. Dilakukan pemeriksaan darah lengkap pasca operasi didapatkan WBC 19,07 x 10³/μL (4,1 - 11,0); HGB 9,10 g/dL (12,0-16,0); HCT 27,30 % (36,0-46,0); PLT 179.00 x 10³/μL (140-440); MCV 86,40 fL (80,0-100,0); MCH 28,80 pg (26,0-34,0); MCHC 33,30 g/dL (31-36). Selama perawatan pasca operasi pasien tidak mengeluh nyeri, mual maupun muntah, serta tidak pernah mendapatkan rescue analgetik. Kemudian pasien dipulangkan setelah hari ketiga perawatan.

III. Pembahasan

Nyeri pembedahan terjadi pada 80% pasien yang menjalani prosedur bedah yang terjadi pada periode pasca operasi, dengan 75% diantaranya mengalami nyeri sedang, berat, atau ekstrim. Nyeri memiliki konsekuensi fisiologis negatif yang mengganggu pemulihan dari trauma bedah. Analgesia yang memadai melemahkan efek neuroendokrin dan imunologis dari stres pembedahan dan memfasilitasi penyembuhan luka operasi, mencegah morbiditas pasca operasi, dan mengoptimalkan kembalinya aktivitas. Opioid merupakan analgesia yang aman dan efektif bila digunakan dengan tepat, tetapi opioid sering menyebabkan mual, depresi ventilasi, pruritus, gangguan saluran cerna, dan berhubungan dengan pemanjangan lama tinggal di rumah sakit. Selain itu penggunaan opioid selama dan setelah operasi meningkatkan risiko adiksi opioid.^{8,9}

Opioid free anesthesia (OFA) didefinisikan sebagai teknik anestesi di mana opioid tidak digunakan pada periode perioperatif (sistemik, neuroaksial atau intrakaviter). OFA merupakan pendekatan baru pada anestesi umum di mana opioid diganti dengan analgesik non-opioid pada periode intra dan pasca operasi. Opioid adalah obat yang ideal untuk memblokir respons simpatis terhadap nyeri bedah. Analgesia multimodal terdiri dari pemberian anestesi lokal dan obat sistemik lainnya, dengan tujuan untuk menggunakan efek sinergis di antara obat-obatan tersebut,

sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping. Saat ini, opioid merupakan dasar dari manajemen nyeri intraoperatif. Namun penggunaan opioid efektif dapat mengakibatkan berbagai efek samping intra-operatif dan pasca-operasi. Efek samping ini adalah salah satu alasan utama mengapa opioid tidak dimasukkan dalam protokol ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*). Opioid juga menyebabkan toleransi akut dan hiperalgesia. Studi terbaru menunjukkan immunosupresi yang diinduksi opioid dapat mempengaruhi hasil operasi, peningkatan risiko infeksi dan peningkatan risiko metastasis pada populasi kanker. Opioid adalah obat yang ideal untuk memblokir respons simpatik terhadap nyeri pembedahan. Saat ini banyak obat yang tersedia untuk tujuan blokade respon simpatis. Blok simpatis sentral atau perifer langsung dapat dicapai dengan menggunakan β-2 agonis (deksmedetomidine). Manajemen nyeri multimodal adalah cara terbaik untuk mengurangi konsumsi opioid. Penggunaan analgesik non-opioid multimodal intraoperatif memungkinkan penghambatan reseptor preemptive di jalur nyeri yang kompleks, baik secara sentral maupun perifer. Anestesi yang stabil dapat dicapai dengan menggunakan pendekatan multimodal dari obat-obatan simpatikolitik dan analgesik non-opioid.^{1,5,8,10}

Parasetamol adalah obat yang bekerja secara sentral, yang menghambat sintesis prostaglandin dan siklooksigenase (COX) dalam sistem saraf. Parasetamol yang diberikan secara intravena dengan dosis 1 gr memiliki aktivitas analgesik pada nyeri pasca operasi sedang berat mirip dengan 30 mg ketorolak, 75 mg diklofenak dan 10 mg morfin.^{11,12} Ketorolak merupakan NSAID non selektif yang paling sering tersedia dalam bentuk intravena. Ketorolak merupakan NSAID poten dengan waktu paruh eliminasi yang pendek dan memberikan analgesia yang baik pada beberapa prosedur pembedahan, serta memiliki sifat anti inflamasi dan antipiretik. Mekanisme utama analgesia adalah inhibisi sintesis prostaglandin. Konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 30–60 menit pemberian dosis tunggal ketorolak (oral, rektal, subkutan atau intramuscular).^{11,13}

Deksametason adalah kortikosteroid kuat tanpa efek mineralokortikoid yang juga dapat berfungsi sebagai antiemetik yang efektif jika diberikan dengan dosis 50 mcg/kg dalam premedikasi. Deksametason 100 mcg/kg dapat mengurangi kebutuhan analgesik intra dan pasca operasi. Hal ini terjadi akibat efek anti-inflamasi pada luka itu sendiri, dengan tingkat edema luka operasi minimal yang menyebabkan nyeri pasca operasi lebih rendah.^{12,14} Ketamin hidroklorida adalah satu-satunya anestesi intravena dengan sifat analgesik. Ketamin dosis rendah 0,1–0,2 mg/kg pra operasi mengurangi kebutuhan opioid intra operasi dan skor nyeri VAS dalam 24 jam pertama pada periode pasca operasi.^{8,10,15,16}

Lidokain hidroklorida (lidokain) adalah anestesi lokal amida dan sebagai penghambat saluran natrium dalam kaskade saraf yang jika diberikan intravena memiliki efek analgesik, anti-hiperalgetik dan anti-inflamasi. Infus lidokain perioperatif memberikan penanganan nyeri intra dan pasca operasi yang lebih baik hingga 6 jam. Lidokain mengurangi kebutuhan opioid sehingga mengurangi efek samping opioid. Pengembalian fungsi usus yang lebih cepat (lebih cepat dari 24 jam), insiden PONV lebih rendah, dan pengurangan hari rawat inap. Lidokain dapat diberikan sebagai dosis bolus 1–2 mg/kg dengan infus kontinyu 1–2 mg/kg/jam.^{8,10,17–19} Magnesium sulfat mengaktifkan reseptor NMDA yang menyebabkan Ca⁺⁺ masuk ke dalam sel dan memicu sensitisasi sentral. Magnesium memblokir reseptor NMDA dengan menghalangi masuknya Ca⁺⁺ dan Na⁺⁺ ke dalam sel (reseptor ketamin mencegah pelepasan K⁺), sehingga mencegah depolarisasi dan transmisi impuls nyeri. Dalam satu penelitian, didapatkan skor nyeri yang rendah pada 48 jam pertama, kebutuhan NMBA intra-operatif lebih rendah dan mengurangi PONV. Magnesium dapat diberikan saat premedikasi dengan dosis bolus 3–4 gr selama 5 menit kemudian dapat dilanjutkan dengan dosis 1–2 gr/jam sebagai infus kontinyu.²⁰

OFA sudah diterapkan di banyak tempat di dunia dan di beberapa negara sudah digunakan dalam praktik rutin. Presentasi terbaru dari pertemuan *American Association of Anesthesiologists*

(ASA) di New Orleans menyarankan penggunaan infus pasca operasi dengan ketamin 100 mg + dexmedetomidine 100 mcg + lidokain hidroklorida 100 mg + magnesium sulfat 5 g dalam 1 L saline. Di Bruges (Belgia) penggunaan anestesi dan analgesia tanpa opioid (OFA) meningkatkan kepuasan pasien dengan berkurangnya rasa sakit pada periode pasca operasi, tidur yang lebih baik pada malam pertama pasca operasi, dan penurunan efek samping terkait opioid.²¹ Berbagai obat dan teknik digunakan sebagai bagian dari analgesia multimodal untuk meningkatkan manajemen nyeri, mengurangi konsumsi opioid dan efek samping terkait opioid. Konsep balans analgesia multimodal terdiri dari pemberian beberapa analgesik yang berbeda untuk mengubah proses patofisiologi yang terlibat dalam nosiseptif dan dengan demikian memperoleh analgesia intraoperatif yang lebih efektif dengan efek samping yang lebih sedikit.^{10,22}

IV. Simpulan

Pada kasus ini, OFA memberikan kestabilan hemodinamik mulai dari saat induksi, intubasi, sampai pasca operasi, selain itu juga tidak didapatkan keluhan nyeri pasca operasi, tidak ada penggunaan rescue analgesik, dan tidak ada keluhan mual dan muntah pasca operasi. OFA mengurangi efek samping akibat penggunaan opioid, mempersingkat lama rawat inap, serta memberikan kestabilan hemodinamik dengan menggunakan pendekatan multimodal menggunakan obat-obatan simpatolitik dan analgesik non opioid.

Daftar Pustaka

1. Christian B, Carlos A, Hong L. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med.* 2019;7(1):152–7.
2. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system A comprehensive literature review. *Medicine (United States).* 2019;98(20):1–8.

3. Stitzer ML, Schwartz RP, Bigelow GE. Prescription opioids: New perspectives and research on their role in chronic pain management and addiction. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173:S1–3.
4. Fawcett WJ, Jones CN. Bespoke intra-operative anaesthesia – the end of the formulaic approach? *Anaesthesia.* 2018;73(9):1062–066.
5. Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, Jildenstål P, Thörn SE, Wolf A. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(2):170–85.
6. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;112(6):991–1004. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu137>
7. Ling W. Prescription opioid addiction and chronic pain: More than a feeling. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017;173:S73–4. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.08.643>
8. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2019;33(3):353–60. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.09.002>
9. Lavand’homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: A different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(5). DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14515–2.
10. Bugada D, Lorini LF, Lavan D’Homme P. Opioid free anesthesia: Evidence for short and long-term outcome. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(2):230–7.
11. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1165–81.
12. Toleska M, Kuzmanovska B, Kartalov A, Shosholcheva M, Nancheva J, Dimitrovski A, et al. Opioid Free Anesthesia for Laparotomic Hemicolecotomy: A Case Report. *Prilozi.* 2018;39(2–3):121–6.
13. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015;26(4):285–91. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008>
14. Hublet S, Galland M, Navez J, Loi P, Closset J, Forget P, et al. Opioid-free versus opioid-based anesthesia in pancreatic surgery. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2022;22(1):9. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01551-y>
15. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Reports.* 2018;3(5):1–8.
16. Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(12).
17. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Educ.* 2016;16(9):292–8. DOI: 10.1002/phar.2189
18. Ibrahim A, Aly M, Farrag W. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Med (United States).* 2018;97(13):1–5.
19. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ.

Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(11):1183–94.

20. Noland A. Intravenous Magnesium Sulfate for Multimodal Analgesia. *Anesth eJournal* [Internet]. 2019;7(6):17–8. Tersedia dari: <https://anesthesiaejournal.com/index.php/>

[aej/article/view/123](https://anesthesiaejournal.com/index.php/aej/article/view/123)

21. Siu EY, Moon TS. Opioid-free and opioid-sparing anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2020;58(2):34–41.
22. Baboli KM, Liu H, Poggio JL. Opioid-free postoperative analgesia: Is it feasible? *Curr Probl Surg*. 2020;57(7): 100794.