

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Konsep Dasar Kanker

a. Definisi Kanker

Badan Kesehatan Dunia atau WHO mendefinisikan kanker sebagai sekumpulan penyakit yang dapat berkembang di hampir seluruh organ atau jaringan. Kondisi ini bermula dari pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol, sehingga melewati batas jaringan normal, menginvasi struktur sekitar, atau bahkan menyebar ke organ yang jauh. Tahap penyebaran tersebut dikenal sebagai metastasis, dan menjadi penyebab dominan dari kematian terkait kanker. Istilah lain yang sering digunakan untuk menyebut kanker adalah neoplasma atau tumor ganas. Sementara itu, National Cancer Institute tahun 2021 mengartikan kanker sebagai suatu kondisi patologis yang ditandai dengan pertumbuhan sel tubuh yang tidak terkendali dan mampu bermetastasis ke area lain.

Definisi di atas lebih banyak menjelaskan manifestasi atau proses terjadinya kanker, bukan hakikat atau proses terbentuknya kanker itu sendiri. Meskipun mencerminkan pemahaman terdahulu, definisi yang ada saat ini belum mengakomodasi konsep baru bahwa sel kanker mengalami proses transformasi dan evolusi. Dengan demikian, kanker dapat dipahami sebagai penyakit akibat proliferasi sel yang lepas kendali. Sel-sel tersebut telah mengalami transformasi dan terus berevolusi melalui mekanisme seleksi alam (Brown et al., 2023).

b. Etiologi Kanker

National Health Service pada 2022 menyebutkan bahwa pemicu utama kanker adalah terjadinya mutasi genetik pada sel yang mengarah pada pertumbuhan sel yang tidak wajar. Pada kondisi

normal, tubuh memiliki mekanisme untuk mengeliminasi sel yang tidak normal. Namun, apabila mekanisme tersebut tidak berfungsi optimal, sel abnormal dapat terus berkembang biak.

Munculnya kanker dipicu oleh adanya alterasi atau mutasi pada materi genetik sel, yaitu DNA. Beberapa faktor yang dapat memicu mutasi antara lain faktor keturunan, paparan bahan karsinogen seperti asap tembakau dan radiasi, infeksi virus tertentu, serta pola hidup yang tidak sehat seperti kebiasaan merokok dan minim aktivitas fisik. Selain itu, usia yang semakin lanjut juga menjadi salah satu faktor yang meningkatkan kerentanan terhadap kanker (Kaleli, 2023).

Virus Human Papillomavirus atau HPV juga termasuk salah satu penyebab kanker. Penularan HPV dapat terjadi melalui kontak kulit ke kulit atau hubungan seksual dengan individu yang terinfeksi. Tanpa penanganan yang tepat, infeksi HPV dapat memicu proliferasi sel abnormal yang pada akhirnya berpotensi berkembang menjadi malignansi. Beberapa jenis kanker yang dikaitkan dengan infeksi HPV meliputi kanker serviks, kanker penis, dan kanker anus (Smith, 2023).

c. Karsinogenesis

Karsinogenesis merupakan rangkaian proses rumit yang menyebabkan sel normal bertransformasi menjadi sel maligna. Perubahan ini terjadi melalui akumulasi mutasi genetik dan modifikasi pada tingkat seluler, yang pada akhirnya membuat sel kehilangan kendali dalam membelah diri. Pemahaman yang baik mengenai mekanisme karsinogenesis menjadi dasar yang penting dalam merancang upaya preventif serta terapi kanker yang lebih tepat sasaran. Salah satu modalitas terapi yang digunakan adalah radioterapi. Radioterapi memanfaatkan berkas energi tinggi yang terfokus, misalnya sinar-X, sinar gamma, maupun proton, untuk menghancurkan sel kanker secara selektif (Tanwar, 2024).

Secara umum, proses karsinogenesis berlangsung melalui tiga fase utama, yaitu inisiasi, promosi, dan progresi menurut (Tanwar, 2024) :

- 1) Inisiasi merupakan fase awal dari karsinogenesis yang ditandai dengan terjadinya alterasi genetik pada sel normal. Alterasi ini bisa dipicu oleh berbagai agen, misalnya komponen dalam asap rokok, beberapa jenis pestisida, serta senyawa kimia industri yang bersifat merusak DNA. Contohnya, senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon pada asap tembakau termasuk inisiator yang sangat kuat. Paparan sinar ultraviolet dari matahari juga dapat memicu kanker kulit melalui mekanisme mutasi DNA. Begitu pula radiasi pengion dari sumber seperti sinar-X yang dapat meningkatkan potensi terjadinya kanker. Selain itu, agen biologis seperti virus HPV dan bakteri *Helicobacter pylori* juga mampu menyebabkan perubahan pada sel yang berujung pada keganasan. Pada fase ini, satu sel mengalami mutasi yang memberikan keunggulan dalam hal pertumbuhan. Meski demikian, sel tersebut belum dikategorikan sebagai sel kanker karena masih memerlukan modifikasi lanjutan untuk berkembang menjadi maligna.
- 2) Promosi adalah tahap lanjutan berupa ekspansi klonal dari sel yang sebelumnya telah mengalami inisiasi. Beberapa jenis kanker, contohnya kanker payudara dan prostat, dipengaruhi oleh hormon. Fluktuasi hormon dapat menstimulasi pembelahan sel yang telah terinisiasi. Kondisi inflamasi kronis, seperti pada kolitis ulseratif, juga dapat meningkatkan kerentanan terhadap kanker. Sel-sel radang akan melepaskan mediator yang menunjang proliferasi dan kelangsungan hidup sel abnormal. Faktor nutrisi juga berperan. Pola makan tinggi lemak atau minim buah dan sayur dapat memicu perkembangan kanker. Sebagai contoh, konsumsi lemak berlebih dikaitkan dengan

peningkatan risiko kanker kolorektal. Selama promosi, sel terinisiasi mengalami pembelahan berulang, dan kemungkinan munculnya mutasi tambahan menjadi lebih besar, sehingga risiko transformasi menjadi kanker meningkat.

- 3) Progresi adalah fase terakhir di mana sel mengalami mutasi lebih lanjut hingga menjadi benar-benar ganas. Pada tahap ini, sel kanker memperoleh sifat invasif untuk menembus jaringan dan organ sekitar. Melalui pembuluh darah atau sistem limfe, sel maligna dapat bermetastasis dan membentuk tumor di lokasi jauh. Selain itu, sel kanker cenderung resisten terhadap apoptosis, sehingga dapat bertahan lebih lama dibanding sel normal. Ciri utama progresi adalah tingginya instabilitas genetik, yang menghasilkan heterogenitas populasi sel kanker dalam satu tumor, di mana setiap klon memiliki sifat yang berbeda.

Onkogen adalah gen yang mengalami mutasi sehingga memacu pembelahan sel. Aktivasi onkogen akibat mutasi dapat memicu pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Sebaliknya, gen supresor tumor berfungsi menekan proliferasi dan memfasilitasi apoptosis. Ketika gen ini mengalami inaktivasi karena mutasi, mekanisme pengendali pertumbuhan menjadi hilang. Selain itu, perubahan epigenetik juga berkontribusi dalam proses karsinogenesis. Pemahaman terhadap karsinogenesis menjadi landasan dalam menyusun strategi preventif. Beberapa langkah yang terbukti efektif antara lain mengurangi paparan karsinogen dimana membatasi kontak dengan faktor risiko yang diketahui, seperti tembakau dan paparan UV berlebihan, dapat menurunkan insiden kanker secara signifikan. Gaya hidup sehat, menjalani diet seimbang tinggi buah dan sayur, rutin berolahraga, serta menjaga berat badan ideal dapat membantu menekan risiko berbagai jenis kanker. Imunisasi, pemberian vaksin untuk virus onkogenik seperti HPV dan hepatitis B

terbukti dapat mencegah kanker tertentu. Deteksi dini seperti skrining rutin, misalnya mammografi untuk kanker payudara dan kolonoskopi untuk kanker kolorektal, memungkinkan diagnosis pada stadium awal sehingga prognosis terapi menjadi lebih baik. (Tanwar, 2024).

d. Manifestasi klinis

Kanker merupakan salah satu penyakit yang dapat memunculkan berbagai tanda maupun gejala klinis. Manifestasi yang muncul sangat dipengaruhi oleh letak tumor, besarnya ukuran massa, serta sejauh mana tumor memengaruhi organ atau jaringan di sekitarnya. Apabila kanker sudah mengalami penyebaran atau metastasis, maka gejala juga dapat timbul di area tubuh yang jauh dari lokasi primer.

Seiring pertumbuhannya, massa kanker dapat memberikan tekanan pada organ, pembuluh darah, maupun saraf yang berada di dekatnya. Kondisi inilah yang memicu munculnya berbagai tanda dan gejala. Pada lokasi yang bersifat vital, seperti area tertentu di otak, tumor berukuran kecil saja sudah cukup untuk menimbulkan keluhan. Namun, pada beberapa kasus, kanker dapat tumbuh di daerah yang tidak menimbulkan gejala sampai ukurannya cukup besar atau telah mencapai stadium lanjut.

Menurut *American Cancer Society*, beberapa tanda dan gejala kanker adalah:

- 1) Penurunan berat badan tanpa sebab jelas, gejala ini kerap muncul pada kanker yang menyerang pankreas, lambung, esofagus, maupun paru.
- 2) Demam, ering timbul pada stadium lanjut setelah kanker bermetastasis. Demam juga dapat menjadi gejala awal pada keganasan hematologi seperti leukemia atau limfoma.

- 3) Fatigue ekstrem, rasa lelah berat yang tidak hilang meski sudah beristirahat cukup merupakan keluhan penting yang sering menyertai pertumbuhan tumor.
- 4) Nyeri persisten, nyeri dapat menjadi gejala awal beberapa jenis kanker. Misalnya, sakit kepala yang tidak mereda dengan pengobatan bisa mengarah pada tumor otak. Nyeri punggung juga dapat berkaitan dengan kanker kolon, rektum, atau ovarium. Umumnya, nyeri akibat kanker menandakan adanya metastasis.
- 5) Alterasi pada kulit, perubahan warna kulit menjadi lebih gelap, ikterus pada kulit dan sklera, eritema, pruritus, atau hirsutisme berlebih dapat terjadi. Nevus, kutil, atau bercak hitam yang mengalami perubahan ukuran, bentuk, warna, atau batas tepi perlu segera dievaluasi.
- 6) Gangguan pola defekasi dan miksi, konstipasi kronis, diare, atau perubahan kaliber feses dapat menjadi indikasi kanker kolon. Disuria atau hematuria berisiko terkait kanker kandung kemih atau prostat.
- 7) Lesi yang tidak sembuh, luka pada kulit yang terus berdarah dan menyerupai ulkus kronis dapat mengarah ke kanker kulit. Ulserasi kronis di rongga mulut berpotensi merupakan kanker mulut. Sementara lesi pada penis atau vagina bisa menjadi tanda infeksi atau kanker stadium awal.
- 8) Plak putih di mukosa oral, bercak putih pada mulut atau lidah dapat berupa leukoplakia, yaitu lesi prakanker akibat iritasi berulang. Kondisi ini umumnya dipicu oleh kebiasaan merokok.
- 9) Perdarahan atau sekret abnormal, hemoptisis dapat menjadi petanda kanker paru. Adanya darah pada feses berisiko mengarah pada kanker kolorektal. Pendarahan vagina yang tidak normal dapat mengindikasikan kanker serviks. Sedangkan keluarnya cairan dari papila mammae perlu dicurigai sebagai kanker payudara.

- 10) Massa atau penebalan jaringan, adanya benjolan dapat ditemukan pada kanker payudara, kanker testis, limfoma, maupun sarkoma jaringan lunak.
- 11) Dispepsia atau disfagia, kesulitan menelan atau rasa tidak nyaman pada pencernaan bisa menjadi tanda kanker esofagus atau lambung.
- 12) Disofonia, suara menjadi serak secara terus-menerus dapat mengindikasikan adanya kanker pada laring atau kelenjar tiroid..

e. Stadium Kanker

Menurut *National Cancer Institute* (2022), sistem TNM merupakan sistem yang sering digunakan untuk menentukan stadium. T mengacu pada ukuran tumor, N mengacu pada penyebaran sel kanker ke kelenjar getah bening, dan M mengacu pada metastasis sel kanker sebagai berikut :

Tabel 2. Sistem TNM

Kategori T	
TX	Tumor utama yang tidak bisa dievaluasi
T0	Tidak ada bukti munculnya tumor
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> (tahap awal kanker yang belum menyebar ke jaringan sekitarnya)
T1-T4	Ukuran dan besarnya tumor
Kategori N	
NX	Kelenjar getah bening yang belum bisa dievaluasi
No. 0	Tidak ada sel kanker pada kelenjar getah bening
No. 1 - N3	Jumlah dan lokasi kelenjar getah bening yang mengandung sel kanker
Kategori M	
M0	Tidak ada metastasis (penyebaran sel kanker pada organ jauh)
M1	Terdapat metastasis (penyebaran sel kanker pada organ tubuh lain)

Menurut *National Cancer Institute* (2022), sistem TNM membantu menggambarkan kanker secara detail. Namun, untuk banyak jenis kanker, kombinasi TNM dikelompokkan menjadi 4 stadium seperti berikut:

Tabel 3. Stadium Kanker

Stadion 0:	Stadion ini menggambarkan kanker <i>di situ</i> yang berarti di tempatnya, masih berada di lokasi awal dan belum menyebar ke jaringan sekitarnya. Stadion ini memiliki harapan hidup yang baik. Biasanya dapat dilakukan pembedahan.
Stadion I:	Ukuran tumornya kecil, yang bertumbuh ke jaringan sekitarnya. Kanker masih belum menyebar ke kelenjar getah bening atau organ tubuh yang lain. Stadion ini dikenal juga dengan stadion awal/dini.
Stadion II dan III:	Tumor sudah membesar, menyusup lebih dalam ke jaringan sekitar. Sel kanker mungkin menyebar ke kelenjar getah bening tapi belum menyebar ke organ tubuh lain.
Stadion IV:	Stadion ini merupakan stadion akhir di mana kanker sudah menyebar ke organ tubuh yang lain.

f. Penatalaksanaan kanker

Terdapat berbagai terapi yang dapat diberikan pada responden kanker. Terapi umum yang sering diberikan pada responden penyakit kanker sebagai berikut:

1) Operasi

Tindakan bedah umumnya dilakukan pada kasus tumor solid yang terlokalisir di suatu organ. Tujuan utama pembedahan adalah eksisi tumor beserta jaringan dan nodus limfe regional di sekitarnya, sebelum terjadi penyebaran ke organ lain. Hingga saat ini, pembedahan masih menjadi modalitas utama dan paling banyak dipilih dalam penanganan kanker. Pada kanker, bedah primer bertujuan untuk mengangkat seluruh massa tumor, atau setidaknya mengurangi beban tumor sebanyak mungkin melalui prosedur yang disebut debulking, termasuk jaringan sehat di sekitarnya yang dicurigai terkena.

2) Radioterapi

Radioterapi adalah salah satu metode terapi kanker yang menggunakan paparan radiasi, baik berupa gelombang elektromagnetik maupun partikel terionisasi (Mehta et al.,

2021). Tujuan radiasi adalah untuk menghancurkan sel tumor sebelum menyebar dan mencegah proliferasi tumor di lokasi awal. Selain itu, radioterapi juga diberikan untuk mengurangi nyeri dan keluhan lain yang dialami pasien. Durasi terapi bervariasi tergantung kondisi klinis, namun umumnya berlangsung selama beberapa minggu. Radiasi sering menjadi pilihan pada tumor maligna yang tidak dapat atau sulit dilakukan reseksi bedah (Walls et al., 2021). Penentuan dosis radiasi harus mempertimbangkan status umum pasien, hasil laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lain agar diperoleh dosis yang optimal.

3) Kemoterapi

Kemoterapi adalah terapi sistemik yang berfungsi untuk mengeliminasi sel kanker. Sasaran kemoterapi meliputi penyembuhan kanker, mengendalikan pertumbuhan sel maligna, menentukan regimen obat, serta tingkat agresivitas terapi. Obat antineoplastik digunakan untuk membunuh sel tumor dengan cara mengganggu fungsi dan pembelahan sel. Karena bersifat sistemik, kemoterapi lebih diindikasikan untuk kanker yang telah menyebar dibanding lesi lokal yang dapat ditangani dengan bedah atau radiasi. Terapi ini sering dikombinasikan dengan pembedahan atau radioterapi, baik untuk mengecilkan tumor sebelum operasi, mengeliminasi sisa sel tumor pasca operasi, maupun sebagai terapi utama pada leukemia (Walls et al., 2021).

4) Paliatif

Paliatif merupakan pendekatan perawatan dan terapi yang diberikan sejak pasien terdiagnosis kanker hingga fase akhir kehidupan. Terapi ini bersifat suportif terhadap terapi definitif dengan fokus utama meningkatkan kualitas hidup pasien. WHO mendefinisikan paliatif sebagai pendekatan bagi pasien dan keluarga dengan penyakit yang mengancam jiwa, guna

meringankan penderitaan melalui penatalaksanaan nyeri dan masalah lain, baik fisik, psikososial, maupun spiritual (Wantonoro et al., 2022). Pelaksanaannya bersifat multidisiplin dan berbasis tim. Tim kesehatan harus mampu berkomunikasi secara efektif dengan pasien, keluarga, dan antar profesi. Contohnya pada kanker payudara stadium akhir, tim dapat terdiri dari dokter bedah onkologi, dokter penyakit dalam, dokter paliatif, dokter anestesi untuk kontrol nyeri, perawat paliatif, hingga pemuka agama. Pendekatan tim ini bersifat terintegrasi, kolaboratif, dan suportif, dengan menekankan komunikasi yang empatik, penuh kasih sayang, dan menjunjung martabat pasien secara holistik.

2. Konsep Dasar General Anestesi

a. Definisi General Anestesi

Anestesi adalah intervensi pemberian agen farmakologis untuk menimbulkan hilangnya kesadaran secara temporer, khususnya yang berhubungan dengan tindakan pembedahan. Anestesi umum atau general anesthesia bertujuan untuk menghasilkan tiga komponen utama: analgesia, hilangnya kesadaran, dan amnesia yang bersifat dapat pulih serta dapat diprediksi. Tujuan primer dari anestesi umum adalah membuat pasien berada dalam keadaan tidak sadar, tidak merespons nyeri, sekaligus mengontrol refleks otonom selama operasi berlangsung (Smith et al., 2023).

Selama anestesi umum, pasien akan mengalami penurunan kesadaran, ketiadaan sensasi nyeri, dan kehilangan daya ingat untuk sementara waktu. Kondisi ini menyebabkan pasien tidak memiliki memori terhadap peristiwa yang terjadi selama pembiusan dan prosedur operatif. Akibatnya, setelah pulih dari anestesi, pasien tidak dapat mengingat jalannya pembedahan (Millizia et al., 2023).

b. Teknik General Anestesi

Berdasarkan Millizia et al (2023), anestesi umum dibagi menjadi tiga pendekatan utama, yaitu anestesi inhalasi, anestesi intravena, dan anestesi kombinasi atau yang dikenal sebagai anestesi seimbang.

- 1) Anestesi umum intravena (*Total Intravenous Anesthesia/TIVA*), teknik anestesi umum yang menggunakan injeksi obat anestesi secara parenteral langsung ke vena. Metode ini umumnya diaplikasikan untuk proses induksi, pemeliharaan anestesi, prosedur bedah yang durasinya singkat, serta untuk sedasi pada berbagai tindakan medis lainnya.
- 2) Anestesi umum inhalasi (*Volatile Inhalation and Maintenance Anesthesia/VIMA*), merupakan metode anestesi umum yang diberikan melalui agen volatil berbentuk gas atau cairan mudah menguap. Agen tersebut dialirkan menggunakan mesin anestesi dan dihirup langsung oleh pasien bersama udara napas.
- 3) Anestesi umum kombinasi (Imbang), merupakan strategi yang menggabungkan beberapa kelas obat anestesi, baik melalui jalur intravena maupun inhalasi. Selain itu, metode ini juga dapat mengombinasikan anestesi umum dengan teknik analgesia regional. Tujuannya adalah untuk mencapai komponen trias anestesi, yaitu hipnosis, analgesia, dan relaksasi, secara optimal dan seimbang.

c. Stadium Anestesi

Guedel dalam Siddiqui & Kim (2023) membagi stadium anestesi menjadi empat tahap yaitu:

- 1) Stadium I (Stadium Induksi atau Eksitasi Volunter), fase ini dimulai sejak agen anestesi diberikan hingga pasien kehilangan kesadaran. Pada tahap ini, kecemasan dapat menyebabkan peningkatan frekuensi respirasi dan denyut nadi, pupil melebar, serta potensi inkontinensia urine dan defekasi.
- 2) Stadium II (Stadium Eksitasi Involunter), dimulai saat kesadaran menghilang sampai memasuki fase pembedahan. Pada stadium

ini muncul gerakan involunter, pola napas yang tidak teratur, inkontinensia, emesis, midriasis, serta hipertensi disertai takikardia.

3) Stadium III (Pembedahan/ Operasi), Stadium ini terbagi lagi menjadi 4 plana berdasarkan kedalaman anestesi:

a) Plana I yang ditandai dengan napas menjadi teratur dan tonus otot menurun. Pola napas bertipe torako-abdominal. Refleks pedal masih positif, bola mata bergerak, serta refleks palpebra, konjungtiva, dan kornea masih tertekan..

b) Plana II yang ditandai dengan pola napas torako-abdominal berlanjut dengan posisi bola mata ke arah ventromedial. Seluruh otot mengalami relaksasi kecuali otot abdomen.

c) Plana III yaitu ditandai dengan respirasi teratur dengan dominasi napas abdominal. Bola mata kembali ke posisi sentral dan otot abdomen menjadi relaks

d) Plana IV yaitu terjadi kelumpuhan total otot interkostal hingga otot diafragma.

4) Stadium IV (Paralisis Medulla Oblongata atau Overdosis), ditandai dengan terhentinya fungsi otot dada, nadi yang sangat cepat, dan pupil yang berdilatasi maksimal. Bola mata tampak seperti "mata ikan" akibat berhentinya produksi air mata

d. Induksi Anestesi

Induksi anestesi merupakan tahap awal untuk menciptakan keadaan hipnosis sementara, hilangnya memori, serta relaksasi otot melalui administrasi obat anestesi. Tujuan dari fase ini adalah memfasilitasi pelaksanaan tindakan medis atau pembedahan secara aman dan tanpa menimbulkan distress pada pasien. Prosesnya menciptakan peralihan yang halus dari kondisi sadar menuju tidak sadar, sekaligus meminimalkan perubahan fisiologis yang tidak diinginkan. Tahap induksi termasuk fase yang krusial, karena pada saat ini anesthesiolog bertugas mengatur pemberian agen anestesi

melalui rute intravena atau inhalasi. Hal tersebut dilakukan untuk mencapai kedalaman anestesi yang adekuat untuk operasi dan mempertahankan stabilitas tanda vital pasien (Dean & Chapman, 2021).

Tujuan utama induksi anestesi menurut Clark & Olday (2022) antara lain :

- 1) Menghilangkan kesadaran: Membuat pasien tertidur agar tidak merasakan nyeri atau sadar selama operasi.
- 2) Mencapai amnesia: Pasien tidak akan mengingat prosedur yang dilakukan.
- 3) Menginduksi relaksasi otot: Memungkinkan dokter melakukan pembedahan dan memfasilitasi pemasangan alat bantu napas jika diperlukan.
- 4) Mengontrol respons fisiologis: Mengurangi dampak stres dan perubahan fisik akibat pembedahan.

Pemberian obat saat induksi bisa melalui suntikan intravena (IV) untuk kehilangan kesadaran cepat atau melalui masker inhalasi (gas).

1) Induksi inhalasi

Induksi inhalasi adalah salah satu teknik anestesi umum yang dilakukan dengan cara pasien menghirup agen anestesi berbentuk gas melalui masker. Metode ini digunakan untuk membuat pasien terlelap sebelum tindakan operatif tanpa memerlukan penyuntikan saat pasien masih sadar. Pendekatan ini memberikan transisi menuju kondisi tidak sadar yang lebih bertahap dan minim stres. Agen yang sering digunakan adalah sevofluran karena memberikan kenyamanan lebih serta menjaga stabilitas hemodinamik (Miller et al., 2023).

2) Induksi intravena

Induksi intravena merupakan metode yang cepat, praktis, dan relatif nyaman bagi pasien. Setelah dilakukan pra-oksigenasi, agen induksi intravena dititrasi perlahan sampai

pasien tidak mampu membuka mata dan refleks silia menghilang. Pada pasien dengan hipovolemia akibat perdarahan berat atau pada usia lanjut, dosis obat induksi harus diturunkan secara signifikan. Efek yang mungkin muncul adalah apnea dan obstruksi jalan napas. Oleh karena itu, anesthesiolog wajib memiliki kemampuan serta perlengkapan untuk manajemen jalan napas. Penggunaan agen induksi intravena tidak dianjurkan bagi tenaga yang belum terampil dalam tatalaksana jalan napas (Muchotip et al., 2022).

Propofol adalah obat pilihan untuk induksi intravena karena memiliki profil keamanan yang baik, efek relaksasi, serta menimbulkan depresi jalan napas dan bronkodilatasi ringan. Akan tetapi, propofol juga dapat menimbulkan efek samping berupa depresi kardiovaskular yang berpotensi menyebabkan instabilitas hemodinamik, nyeri saat penyuntikan, tromboflebitis, dan depresi pernapasan (Folino et al., 2023).

e. Faktor-faktor yang mempengaruhi respon hemodinamik saat induksi anestesi

Faktor-faktor yang memengaruhi respons hemodinamik saat induksi anestesi meliputi :

- 1) Status Volume/Cairan. Hipovolemia (volume darah rendah) yang sudah ada sebelumnya dapat menyebabkan hipotensi (tekanan darah rendah) yang parah dengan dosis obat induksi standar.
- 2) Kondisi Kardiovaskular. Pasien dengan penyakit jantung, seperti gagal jantung kongestif atau penyakit arteri koroner, mungkin memiliki respons kompensasi yang terganggu terhadap obat anestesi .
- 3) Usia. Pasien geriatri (lansia) sering kali memiliki fungsi kardiovaskular yang menurun dan mungkin lebih sensitif terhadap efek depresan miokard dari agen anestesi.

- 4) Status Neurologis. Pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial atau disfungsi otonom dapat menunjukkan respons hemodinamik yang tidak dapat diprediksi.
- 5) Jenis agen anestesi
 - a) Propofol dan Tiopental dikenal menyebabkan penurunan tekanan darah yang signifikan, terutama melalui vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) dan depresi miokard.
 - b) Etomidat cenderung memberikan stabilitas hemodinamik yang lebih baik, sehingga sering digunakan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.
 - c) Ketamin biasanya meningkatkan tekanan darah dan denyut jantung karena efek simpatomimetiknya.
- 6) Dosis. Dosis yang lebih tinggi dari agen induksi apa pun akan meningkatkan kemungkinan perubahan hemodinamik yang signifikan.
- 7) Kecepatan Injeksi. Injeksi agen induksi yang cepat dapat menyebabkan penurunan tekanan darah yang drastis.
- 8) Posisi Pasien. Perubahan posisi yang cepat setelah induksi dapat memperburuk perubahan hemodinamik, terutama pada pasien dengan hipovolemia.
- 9) Interaksi Obat. Penggunaan obat lain secara bersamaan (misalnya, vasodilator, beta-blocker) dapat memengaruhi respons tubuh terhadap agen anestesi.

3. Konsep Dasar Lidokain

a. Definisi

Lidokain merupakan agen anestesi lokal yang berfungsi untuk mengurangi nyeri atau menimbulkan efek anestesi pada area tubuh tertentu. Selain perannya sebagai anestetik, obat ini juga memiliki indikasi untuk menangani aritmia jantung, sehingga termasuk ke

dalam golongan obat antiaritmia. Mekanisme kerja lidokain adalah dengan cara memblokir penghantaran impuls saraf. Akibatnya, transmisi sinyal nyeri menuju otak menjadi berkurang atau terhambat (Beechan et al., 2024).

b. Indikasi dan Kontraindikasi

Pemberian lidokain intravena dapat diaplikasikan pada tatalaksana jalan napas definitif sebagai agen adjuvan selama intubasi endotrakeal. Obat ini berperan dalam mengurangi respons hipertensi akibat laringoskopi, serta berpotensi menurunkan insidensi mialgia dan hiperkalemia yang dipicu oleh pemberian suksinilkolin. Selain itu, lidokain juga diindikasikan untuk penanganan takiaritmia ventrikular akut dan berfungsi sebagai analgesik adjuvan untuk nyeri akut maupun kronis.

Penggunaan lidokain dikontraindikasikan pada individu dengan riwayat hipersensitivitas terhadap anestesi lokal golongan amida, serta pada pasien yang mengalami reaksi merugikan berat. Meskipun insidennya rendah, reaksi anafilaksis terhadap lidokain tetap mungkin terjadi. Methemoglobinemia merupakan salah satu efek samping yang dapat muncul akibat metabolisme lidokain menjadi O-toluidine. Kondisi ini lebih sering ditemukan pada pemberian dosis tinggi, tetapi juga dapat terjadi pada dosis rendah jika pasien menggunakan obat lain yang memicu methemoglobinemia, atau memiliki hemoglobinopati maupun jenis anemia lainnya. Lidokain juga tidak dianjurkan sebagai antiaritmia jika disritmia tersebut disebabkan oleh toksisitas anestesi lokal. Formulasi lidokain yang dikombinasi dengan epinefrin dapat menimbulkan dampak kardiovaskular yang signifikan meski dalam volume kecil. Oleh karena itu, pemantauan hemodinamik sebelum dan selama pemberian sediaan yang mengandung vasopresor menjadi sangat penting, khususnya pada pasien dengan risiko gangguan kardiovaskular.

c. Mekanisme aksi lidokain

Lidokain beraksi pada saluran ion voltase-gated dan saluran ion yang diatur oleh ligan pada neuron medula spinalis dan medula bagian superior. Obat ini memodulasi distribusi ion intraseluler dan ekstraseluler, mengubah potensial membran, mengendalikan eksitabilitas neuron, serta memengaruhi frekuensi firing dan kecepatan hantaran potensial aksi pada akson saraf. Di sisi lain, lidokain juga berinteraksi dengan reseptor berpasangan protein-G atau GPCR, sehingga terlibat dalam berbagai jalur transduksi sinyal seluler. Hal ini tidak hanya mendasari efek analgesik dan antihiperalgesia, tetapi juga menjelaskan efek klinis lain lidokain seperti neuroproteksi, antiinflamasi, dan potensi sensitisasi terhadap obat antikanker. Secara umum, mekanisme analgesik, antinosiseptif, dan antiinflamasi lidokain meliputi:

1) Efek analgesik

Sama seperti anestesi lokal lain, lidokain menghasilkan anestesi regional dengan cara memblokir penghantaran impuls saraf secara reversibel. Setelah diinfiltrasi di dekat saraf, sebagian obat akan terikat pada jaringan dan sistem sirkulasi. Sisa molekul lidokain berdifusi menembus membran sel saraf dan berikatan dengan saluran natrium. Ikatan tersebut menyebabkan perubahan konformasi saluran sehingga influx natrium terhambat sementara dan proses depolarisasi gagal terjadi. Meskipun semua membran yang tereksitasi dapat terpengaruh, serabut sensorik lebih rentan diblokade karena diameternya lebih kecil, tidak bermielin, dan lebih mudah ditembus obat. Lidokain memiliki onset kerja yang cepat. Durasi blokade berkisar hingga 5 jam untuk blok saraf perifer, tergantung dosis, konsentrasi, jenis blok, dan kondisi pasien.

Lidokain merupakan obat pertama yang diketahui sebagai penghambat saluran natrium. Target utamanya adalah saluran

natrium voltase-gated atau VGSC/NaV. Lidokain dapat menurunkan arus puncak Na^+ dan mempercepat inaktivasi saluran, sehingga menurunkan eksitabilitas neuron dan mencegah persepsi nyeri. Penekanan firing neuron frekuensi tinggi sangat dipengaruhi oleh perpanjangan fase pemulihan setelah inaktivasi VGSC. Perpanjangan ini terjadi karena obat terikat secara periodik ke sisi afinitas tinggi saat potensial aksi, lalu terlepas perlahan di antara potensial aksi.

Selain saluran natrium, lidokain juga memblokir saluran kalium. Obat ini menghambat arus K^+ cepat dan lambat pada neuron ganglion akar dorsal atau DRG, serta menurunkan eksitabilitas neuron pascasinaps. Untuk lidokain sistemik, efek analgesiknya juga berasal dari modulasi reseptor NMDA oleh lidokain atau metabolitnya. Inhibisi reseptor NMDA sejalan dengan perannya dalam patogenesis nyeri kronis dan konsisten dengan efek peredaan nyeri sementara oleh lidokain.

Mekanisme analgesik lidokain intravena melibatkan obat itu sendiri dan metabolitnya, yaitu N-etilglisin atau EG. EG merupakan substrat spesifik dari pengangkut glisin tipe 1 atau GlyT1. Residu glisin pada EG bersifat inhibitor kompetitif terhadap GlyT1, yang berkontribusi pada efek analgesik sistemik lidokain.

Beberapa studi juga melaporkan bahwa anestesi lokal memengaruhi GPCR golongan $\text{G}_{\alpha q/11}$, seperti reseptor neurokinin-1 untuk substansi P atau NK-1R dan reseptor endotelin. Agonis endogennya, yaitu substansi P dan endotelin-1, dilepaskan pasca cedera dan berperan dalam nyeri pasca bedah.

2) Efek antinosiseptif

Efek antinosiseptif lidokain diduga berasal dari penghambatan saluran natrium dan saluran kalium pada neuron,

serta blokade reseptor muskarinik dan reseptor dopamin presinaptik. Selain blokade saraf perifer yang sudah umum diketahui, anestesi lokal juga terbukti menekan aliran ion natrium dan kalium secara sentral di level medula spinalis. Sasaran utamanya adalah neuron pada substansia gelatinosa atau kornu dorsalis medula spinalis.

3) Anti inflamasi

Efek antiinflamasi lidokain bersifat kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor. Lidokain dilaporkan dapat menekan sekresi leukotrien B₄. Baik leukotrien B₄ maupun prostaglandin E₂ diketahui dapat memicu edema. Penghambatan terhadap mediator tersebut diduga menjadi dasar efek lidokain dalam mengurangi inflamasi jaringan dan mencegah pembentukan edema.

Selain itu, lidokain terbukti menghambat pelepasan interleukin-1 atau IL-1. IL-1 merupakan mediator inflamasi yang bekerja pada granulosit polimorfonuklear untuk mengaktifasi fagositosis, respiratory burst, degranulasi, dan kemotaksis. Penurunan sekresi interleukin ini turut berkontribusi pada efek antiinflamasi lidokain. Obat ini juga dapat menekan pelepasan prostaglandin, yang berperan dalam efek antinoseptif dan antiinflamasi.

Lidokain juga menurunkan pelepasan histamin dari sel mast dan basofil manusia. Pemberian infus lidokain perioperatif diketahui menurunkan berbagai penanda inflamasi, seperti tumor necrosis factor- α atau TNF- α , aktivitas mieloperoxidase, kemokin, serta ekspresi intercellular adhesion molecule-1 atau ICAM-1. Infus lidokain perioperatif juga dikaitkan dengan penurunan nyeri pasca operasi dan berkurangnya sitokin pro-inflamasi yang dipicu oleh tindakan bedah. Lebih lanjut, lidokain dapat melemahkan respons

inflamasi vaskular, sehingga mengurangi kerusakan endotel mikrovaskular dan hiperpermeabilitas akibat inflamasi.

d. Metabolisme, farmakokinetik dan farmakodinamik lidokain

Karakteristik farmakokinetik lidokain telah dievaluasi pada berbagai populasi, meliputi individu sehat, pasien dengan nyeri kronis, dan penderita gagal jantung. Onset kerja lidokain terjadi dalam waktu 1-5 menit pasca infiltrasi lokal, dan 5-15 menit setelah blokade saraf perifer. Absorpsi obat dipengaruhi oleh total dosis, jalur pemberian, serta perfusi darah di area injeksi.

Lidokain merupakan basa lemah dengan nilai pKa 7,7. Pada pH fisiologis 7,4, sekitar 25% molekul berada dalam bentuk tidak terionisasi sehingga dapat berdifusi ke dalam sel saraf. Sifat ini membuat lidokain memiliki penetrasi lebih cepat dibandingkan anestesi lokal dengan pKa lebih tinggi. Namun, efikasinya menurun pada kondisi inflamasi. Asidosis menurunkan fraksi molekul tidak terionisasi, peningkatan aliran darah mempercepat pembersihan obat dari area injeksi, dan mediator inflamasi seperti peroksinitrit berpotensi berinteraksi langsung dengan saluran natrium.

Di dalam plasma, lidokain berikatan dengan protein sebesar 65%, terutama albumin dan α 1-asid glikoprotein. Hal ini memberikan durasi kerja yang tergolong sedang dibanding anestesi lokal lain. Obat ini memiliki kelarutan lemak yang lebih rendah, sehingga potensinya secara umum terbatas. Volume distribusinya berkisar 0,7-1,5 L/kg. Metabolisme terjadi di hepar melalui enzim hati dan menghasilkan metabolit aktif maupun inaktif.

Biotransformasi lidokain di liver berlangsung melalui dealkilasi oleh sistem sitokrom P450, menghasilkan beberapa metabolit. Metabolit aktif utamanya adalah monoethylglycinexylidide atau MEGX dan glycinexylidide atau GX. Keduanya memiliki potensi lebih rendah tetapi aktivitas farmakologisnya masih sebanding dengan lidokain. Setelah pemberian intravena, kadar MEGX dan GX

masing-masing mencapai 11%-36% dan 5%-11% dari konsentrasi total lidokain plasma. Aliran darah hepar menjadi faktor penentu laju metabolisme. Proses metabolisme melambat pada kondisi gagal jantung kongestif, penyakit hati kronis, insufisiensi hepatic, dan pasca infark miokard akut. Ekskresi lidokain dan metabolitnya terutama melalui ginjal, dengan kurang dari 10% diekskresikan dalam bentuk utuh.

Klirens plasma total lidokain pada orang sehat dilaporkan sekitar 10-20 mL/menit/kg. Karena sebagian besar eliminasi terjadi di hepar, dan klirens total plasma sekitar 800 mL/menit dengan aliran darah hepar 1,38 L/menit, maka hingga 60% dosis oral akan mengalami metabolisme lintas pertama sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Kondisi ini menjelaskan kadar plasma lidokain yang rendah setelah pemberian oral lidokain HCl 500 mg. Waktu paruh lidokain sekitar 100 menit bila diberikan dalam infus <12 jam atau injeksi bolus. Pemberian infus intravena >12 jam menyebabkan lidokain menunjukkan farmakokinetik nonlinier atau bersifat time-dependent.

e. Efek samping lidokain

Efek samping lidokain intravena perioperatif paling sering berupa gejala neurologis ringan dan kadang bradikardia, sedangkan toksisitas serius kardiovaskular atau kejang jarang dilaporkan pada rejimen perioperatif standar (Foong et al., 2024). Namun, margin keamanannya relatif sempit dan risiko perlu dipertimbangkan lebih hati-hati pada pasien dengan gangguan hati, ginjal, penyakit jantung, gangguan konduksi, atau riwayat kejang (Lee & Schraag, 2022).

Kontraindikasi dan kehati-hatian mencakup gangguan hati atau ginjal, penyakit jantung atau blok konduksi, gangguan elektrolit, kehamilan, menyusui, dan gangguan neurologis (Lee & Schraag, 2022). Ambang laporan toksisitas yang dikutip dalam tinjauan adalah efek neurologis sekitar 8 mg/kg dan kardiotoxisitas pada

kadar plasma sangat tinggi (Dewi et al., 2022). Bukti manusia tentang efek kognitif jangka pendek perioperatif tidak menunjukkan toksisitas pada RCT lansia tertentu, tetapi data praklinis pada tikus tua menunjukkan paparan berulang dapat mengganggu fungsi kognitif (Feng et al., 2026). Literatur 5 tahun terakhir juga menekankan bahwa data keamanan sistematis masih terbatas, meski manfaat analgesik dan opioid-sparing sering dilaporkan (Dewi et al., 2022).

Toksisitas lidokain dapat terjadi secara lokal pada otot maupun saraf perifer atau neuraksial di area injeksi. Konsentrasi lidokain yang tinggi dapat menimbulkan gejala neurologis sementara. Kondisi ini biasanya ditangani dengan menurunkan dosis atau mengganti ke agen anestesi lain. Selain neurotoksisitas langsung, toksisitas sistemik dapat mengenai otak dan miokard. Akibatnya, terjadi perubahan tanda vital yang mendadak dan berat pada pasien.

Secara umum, toksisitas muncul akibat pemberian dosis tepat melalui jalur intravaskular tanpa sengaja, atau karena pemberian dosis berlebih. Beberapa faktor memengaruhi beratnya toksisitas, meliputi vaskularisasi di area penyuntikan, laju injeksi, status asam-basa, serta adanya disfungsi hepar atau ginjal. Karena lidokain dimetabolisme di hati, gangguan fungsi hati berat akan meningkatkan risiko dan keparahan toksisitas secara signifikan. Selain itu, mengingat lidokain bersifat terikat protein, hipoalbuminemia berat juga dapat meningkatkan potensi toksik. Asidosis turut meningkatkan risiko karena menyebabkan pelepasan lidokain dari ikatan protein plasma.

Obat-obatan seperti beta-blocker, ciprofloxacin, cimetidine, clonidine, dan phenytoin dapat memperkuat atau memodifikasi efek lidokain. Beta-blocker seperti propranolol dan metoprolol dapat menurunkan laju metabolisme lidokain. Sementara itu, cimetidine dan amiodarone dapat mengurangi klirensnya. Interaksi dengan

phenytoin dan ciprofloxacin terjadi melalui pengaruhnya terhadap sistem sitokrom P450 di hati.

Pada kadar plasma rendah <5 mcg/mL, lidokain digunakan secara klinis untuk menekan aritmia ventrikel dan mengatasi status epileptikus. Namun, pada konsentrasi lebih tinggi dapat memicu aktivitas kejang. Kejang timbul akibat depresi selektif pada jalur inhibitor di susunan saraf pusat. Jika kadar plasma terus meningkat, seluruh jalur saraf akan tertekan. Kondisi ini dapat berujung pada henti napas, kolaps kardiovaskular, dan koma. Gejala toksisitas umumnya mulai muncul pada kadar >5 mcg/mL, sedangkan kejang paling sering terjadi pada kadar >10 mcg/mL.

- f. Penggunaan lidokain intravena terhadap respon hemodinamik saat induksi anestesi

Rasa nyeri pada fase induksi anestesi termasuk efek samping yang tidak diharapkan dan dapat menurunkan tingkat kepuasan pasien. Untuk mengatasi hal tersebut, pemberian lidokain intravena sudah menjadi praktik umum guna mengurangi nyeri akibat injeksi propofol. Meskipun sejumlah studi menunjukkan efektivitas lidokain dalam menurunkan frekuensi dan derajat nyeri, tinjauan sistematis yang spesifik membahas lidokain untuk mencegah nyeri berat masih terbatas (Euasobhon et al., 2024).

Propofol merupakan agen induksi intravena yang digunakan untuk memulai dan memelihara anestesi umum pada pasien dewasa. Obat ini populer karena menghasilkan induksi yang halus serta waktu pemulihan lebih cepat dibandingkan tiopental. Namun, propofol memiliki kelemahan utama berupa nyeri saat disuntikkan, dengan angka kejadian mencapai 88%. Nyeri hebat ini umumnya terjadi karena propofol diinjeksikan melalui vena di punggung tangan yang rentan terhadap iritasi. Kondisi tersebut dapat membuat pengalaman anestesi menjadi kurang nyaman. Strategi pencegahan yang sering dipakai adalah pemberian lidokain sebelum atau

bersamaan dengan propofol. Lidokain merupakan anestesi lokal golongan amida yang harganya terjangkau dan banyak digunakan (Rama et al., 2022).

Insidensi nyeri pada tempat injeksi propofol bervariasi tergantung lokasi vena. Pada vena dorsum manus, angka kejadiannya berkisar 25%-100%. Sementara pada vena fossa kubiti, insidensinya turun menjadi 30%-40%. Studi sebelumnya melaporkan 95% pasien mengalami nyeri dengan berbagai derajat: nyeri berat 45%, nyeri sedang 40%, dan nyeri ringan 10%. Nyeri akibat propofol dapat ditekan dengan opioid turunan morfin seperti fentanil atau alfentanil, serta dengan lidokain. Sebagai anestesi lokal golongan amida, lidokain kerap dipilih karena memiliki onset kerja lebih cepat dan profil stabilitas lebih baik dibandingkan anestesi lokal lain (Rama et al., 2022).

Pada pasien ca mammae yang menjalani pembedahan, penelitian terakhir menunjukkan bahwa pemberian lidokain intravena saat induksi atau perioperatif belum konsisten memperbaiki status hemodinamik, tetapi cenderung menurunkan lonjakan MAP/HR atau kebutuhan vasopresor pada beberapa setting anestesi. Bukti yang paling langsung pada populasi mammae masih terbatas, dengan satu studi mastektomi melaporkan penurunan tekanan darah pada kelompok lidokain, sedangkan studi kanker payudara lain lebih fokus pada imunologi dan luaran pemulihan daripada endpoint hemodinamik primer (Angjusev et al., 2024).

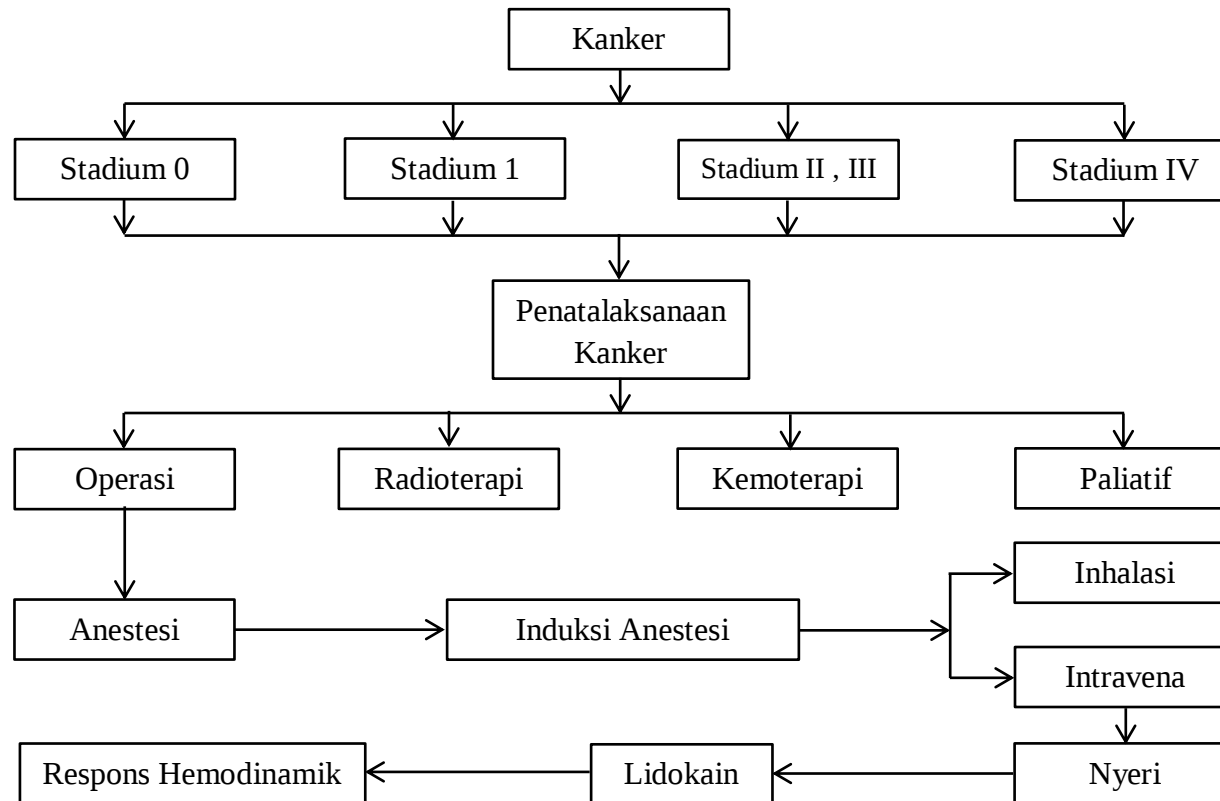
Pada studi mastektomi 2024, kelompok lidokain mengalami penurunan tekanan darah selama operasi, sedangkan PECS block menghasilkan tekanan darah yang lebih stabil (Angjusev et al., 2024). Hal ini membuat arah efek pada pasien ca mammae tidak sepenuhnya seragam: lidokain dapat menekan respons simpatis, tetapi tidak selalu berarti stabilitas hemodinamik yang lebih baik. Pada studi kanker payudara 2024 lain, target intraoperatif adalah

mempertahankan MAP dalam 20% dari baseline, tetapi hasil yang tersedia tidak melaporkan perbedaan MAP/HR antar-kelompok secara eksplisit (Zhang et al., 2024). Studi 2022 pada pasien kanker payudara juga menekankan keamanan dan pemulihan, tanpa data rinci perbedaan MAP/HR (Wei et al., 2022).

Pada pasien ca mammae adalah bahwa lidokain saat induksi anestesi belum terbukti konsisten lebih baik daripada tanpa lidokain. Satu studi mastektomi menunjukkan penurunan tekanan darah dengan lidokain (Angjushev et al., 2024), sedangkan studi lain pada bedah kanker dan non-kanker menunjukkan efek yang bervariasi dari setara, menurunkan respons intubasi, hingga mengurangi hipotensi dibanding opioid tertentu (Zhang et al., 2026).

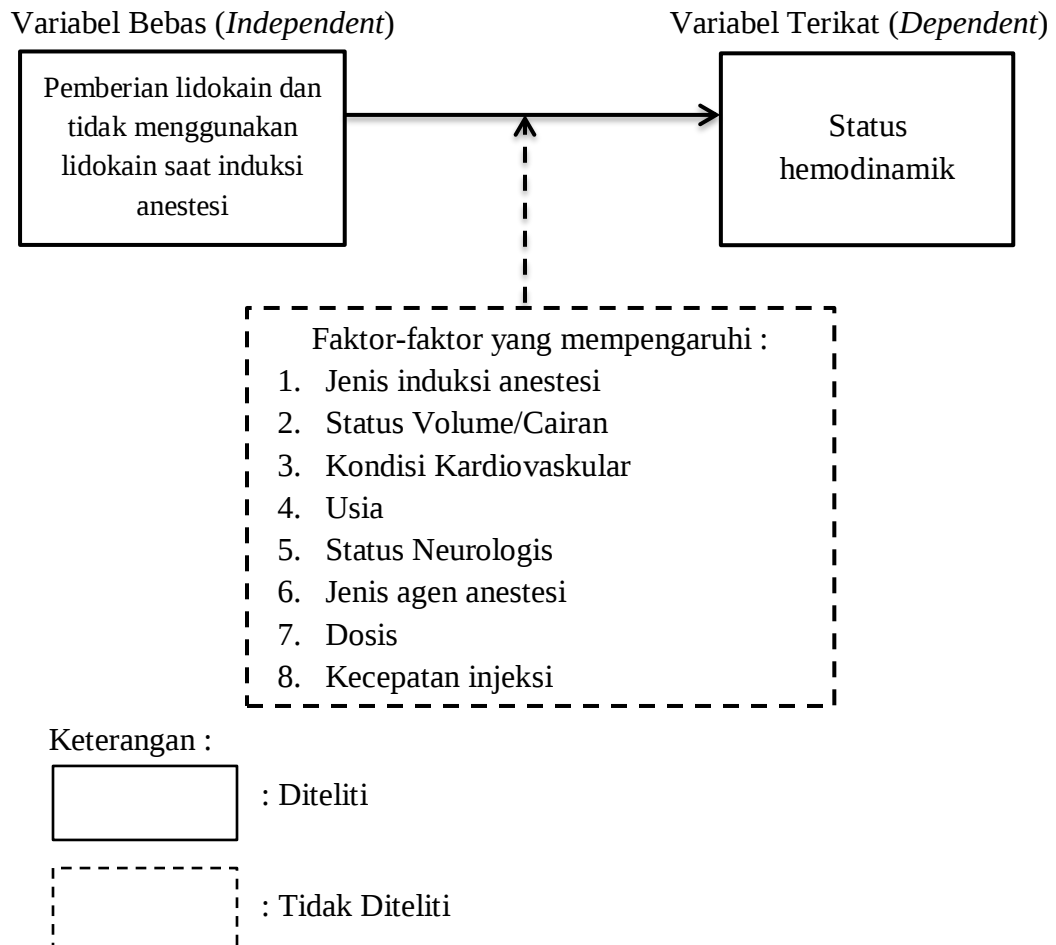
B. Landasan Teori

1. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

3. Hipotesis

Ha : Ada perbedaan status hemodinamik antara pemberian lidokain dan tidak menggunakan lidokain saat induksi anestesi pada pasien onkologi dengan ca mammae di Rumah Sakit Kanker Dharmas

Ho : Tidak ada perbedaan status hemodinamik antara pemberian lidokain dan tidak menggunakan lidokain saat induksi anestesi pada pasien onkologi dengan ca mammae di Rumah Sakit Kanker Dharmas.