

PENELITIAN

**Perbandingan Efikasi Analgesi antara Penambahan Klonidin  
Konsentrasi Akhir 1,875 mcg/ml dengan Penambahan Fentanil  
Konsentrasi Akhir 1,25 mcg/ml pada Bupivakain 0,125% Isobarik  
untuk Analgesi Epidural Infus Kontinu  
Pascaoperasi Laparotomi Ginekologi Onkologi**

Rifdhani Fakhruddin Nur, I Gusti Ngurah Rai Artika\*, Sudadi\*

RSUD dr. Sayidiman Magetan Jawa Timur

\*Konsultan Anestesiologi & Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**ABSTRAK**

**Latar belakang :** Belum pernah dilakukan penelitian tentang perbandingan efikasi analgesi penambahan klonidin dibandingkan fentanil pada obat anestesi lokal untuk analgesi epidural infus kontinu pada pasien pascaoperasi laparotomi ginekologi onkologi.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan membandingkan efikasi analgesi antara penambahan klonidin dengan fentanil pada bupivakain 0,125% isobarik untuk analgesi epidural infus kontinu pascaoperasi laparotomi ginekologi onkologi

**Metode :** Penelitian single blind randomized controlled trial ini melibatkan 60 pasien yang menjalani operasi laparotomi ginekologi onkologi dengan anestesi epidural dan analgesi epidural infus kontinu. Sampel dibagi melalui randomisasi menjadi 2 kelompok BF dan BK, masing-masing 30 pasien. Injeksi analgesi epidural pada kelompok BF adalah injeksi bolus 10 ml bupivakain 0,125%+fentanil 50 mcg dilanjutkan infus epidural kontinu bupivakain 0,125%+fentanil 1,25 mcg/ml. Kelompok BK mendapatkan injeksi bolus 10 ml bupivakain 0,125%+klonidin 75 mcg, dilanjutkan infus epidural kontinu bupivakain 0,125%+klonidin 1 mcg/ml.

**Hasil :** Nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan lebih rendah secara bermakna pada kelompok BK dibandingkan kelompok BF pada menit ke-15, jam ke-6 dan jam ke-12 pascaoperasi dengan nilai  $p < 0,05$ . Perbedaan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan antara dua kelompok kurang dari 0,9 cm pada semua periode penilaian. Frekuensi tambahan fentanil sebagai rescue analgetik lebih banyak secara bermakna pada kelompok BF (26,7%) daripada kelompok BK (3,3%). Kejadian hipotensi, bradikardi mual muntah dan pruritus tidak berbeda diantara dua kelompok.

**Kesimpulan :** Penambahan klonidin menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara statistik namun tidak menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara klinis daripada penambahan fentanil pada bupivakain 0,125% isobarik untuk analgesi epidural infus kontinu pascaoperasi laparotomi ginekologi onkologi.

**Kata kunci :** efikasi analgesi, analgesi epidural, bupivakain, fentanil, klonidin

**ABSTRACT**

**Background :** No research was ever done in comparison of analgesic efficacy of the addition of clonidine than fentanyl to local anesthetic agent for continuous epidural analgesia infusion for postoperative gynecologic oncology surgery.

**Objective :** The aim of this study was to compare analgesic efficacy between addition of clonidine and fentanyl to bupivacaine 0,125% isobaric for continuous epidural analgesia infusion of postoperative gynecologic oncology surgery.

**Methods :** It was a single-blind randomized controlled trial involved 60 patients underwent gynecologic oncology surgery under epidural anesthesia and continuous epidural analgesia infusion. Samples were

randomly divided into 2 groups BF and BK, each group contained 30 patients. Epidural analgesia injection in group BF was bolus 10 ml bupivacaine 0.125%+fentanyl 50mcg injection followed by continuous epidural infusion of bupivacaine 0.125%+fentanyl 1.25mcg/ml. Group BK got bolus 10 ml bupivacaine 0.125%+clonidine 75mcg injection followed by continuous epidural infusion of bupivacaine 0.125%+clonidine 1mcg/ml.

**Results :** VAS score at rest and at light-movement were significantly lower in group BK compared to group BF on minute 15th, hour 6th and hour 12th postoperatively with  $p < 0.05$ .

VAS score differences at rest and at light-movement between two groups were less than 0.9 cm on every assessment period. Fentanyl addition frequencies as rescue analgesic significantly more in group BF (26.7%) compared to group BK (3.3%). The incidence of hypotension, bradycardia, nausea-vomiting and pruritus did not differ between two groups.

**Conclusion :** The addition of clonidine produced better analgesic efficacy statistically but did not produce better analgesic efficacy clinically compared to the addition of fentanyl to bupivacaine 0.125% isobaric for continuous epidural analgesia infusion of postoperative gynecologic oncology surgery.

**Keywords :** analgesic efficacy, epidural analgesia, bupivacaine, fentanyl, clonidine

## PENDAHULUAN

Operasi ginekologi onkologi menimbulkan nyeri pascaoperasi dengan nilai VAS 7-8 sehingga manajemen nyeri yang direkomendasikan adalah dengan penggunaan *Patient Controlled Analgesia* (PCA) atau dengan injeksi epidural obat lokal analgesia.<sup>1</sup> Keunggulan analgesi pascaoperasi teknik epidural dibandingkan dengan penggunaan opioid sistemik adalah dapat mengurangi mortalitas, menurunkan insidensi komplikasi dan infeksi pulmoner, komplikasi gastrointestinal dan komplikasi kardiak pascaoperasi.<sup>2-10</sup> Pada operasi laparotomi ginekologi onkologi, penggunaan analgesi epidural terkontrol oleh pasien (PCEA) terbukti menghasilkan kontrol nyeri pascaoperasi yang lebih baik dibandingkan penggunaan analgesi intravena.<sup>11</sup>

Obat analgesi utama yang paling sering digunakan untuk analgesi epidural adalah obat anestesi lokal. Obat ini bekerja secara langsung di akson saraf untuk memblok kanal natrium sehingga mencegah konduksi saraf. Namun infus epidural hanya dengan obat anestesi lokal saja hampir tidak pernah digunakan secara rutin karena tingginya angka kegagalan blok serta tingginya insidensi blok motorik dan hipotensi.<sup>12</sup> Untuk mengatasi hal tersebut, berbagai macam obat tambahan telah digunakan dalam analgesi epidural untuk meningkatkan efek analgesi dan meminimalkan

efek samping. Salah satu obat tambahan yang paling sering digunakan adalah fentanil. Penambahan fentanil dapat meningkatkan kualitas analgesi dan menurunkan respon stres pascaoperasi bila dibandingkan penggunaan obat anestesi lokal saja.<sup>13,14</sup> Meskipun demikian, penambahan fentanil memiliki kekurangan dengan tingginya insidensi mual-muntah dan pruritus pascaoperasi.<sup>15-20</sup>

Selain fentanil, ajuvan epidural analgesi lain adalah klonidin. Klonidin menghilangkan nyeri melalui mekanisme independen opioid dan memiliki efek sinergistik dengan obat anestesi lokal yang menghasilkan peningkatan blok sensorik dan motorik.<sup>21-22</sup> Jika digunakan untuk analgesi epidural pada persalinan dengan intensitas nyeri yang berat, penambahan klonidin bahkan memberikan efek analgesia yang lebih baik daripada fentanil.<sup>23-24</sup> Penggunaan klonidin sebagai alternatif untuk epidural opioid juga memberikan beberapa keuntungan antara lain tidak memiliki efek depresi pernapasan dengan insidensi mual-muntah dan pruritus yang lebih rendah dibandingkan dengan opioid.<sup>25-27</sup>

Penelitian ini bertujuan membandingkan efikasi analgesi antara penambahan klonidin 1,875 mcg/ml dengan fentanil 1,25 mcg/ml pada bupivacaine 0,125% isobarik untuk analgesi epidural infus kontinu pascaoperasi laparotomi ginekologi onkologi.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis *single blind randomized controlled trial* pada pasien yang menjalani operasi laparotomi ginekologi onkologi dengan anestesi epidural dan analgesi epidural infus kontinu. Kriteria inklusi adalah wanita usia 18-65 tahun, berat badan 150-170 cm, status fisik ASA I-II dengan lama operasi 60-180 menit. Kriteria eksklusi adalah adanya riwayat hipersensitivitas terhadap obat anestesi lokal, fentanil dan klonidin. Sampel penelitian diambil menggunakan metode *consecutive sampling* sampai mendapatkan 60 pasien yang dibagi melalui randomisasi menjadi 2 kelompok BF (n=30) dan BK (n=30). Penelitian ini telah dimintakan *ethical clearance* dari Komite Etik institusi terkait.

Kunjungan praoperasi dilakukan sehari sebelum jadwal operasi dan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang untuk menentukan apakah pasien memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian. Pasien yang memenuhi kriteria diberikan penjelasan tentang rencana tindakan anestesi, analgesi epidural dan pelaksanaan penelitian. Pasien yang bersedia menjadi sampel penelitian diminta untuk menandatangani lembar *informed consent*.

Di dalam ruang operasi dipasang monitoring standar yang meliputi EKG, denyut nadi, *pulse oksimetri* dan tekanan darah non invasif. *Puncture epidural* dilakukan dengan posisi duduk/berbaring miring kiri melalui pendekatan median di ruang invertebra L2-3/L3-4 menggunakan jarum TUOHY 18G. Setelah ruang epidural teridentifikasi dengan LOR udara, kateter epidural dimasukkan ke arah cephalad sampai kedalaman 5 cm dari pangkal jarum TUOHY. Setelah melewati *test flow* dan *test dose*, dilakukan injeksi anestesi epidural bolus 20 ml bupivakain 0.5% isobarik dengan teknik *incremental dose*. Selama operasi pasien disedasi dengan propofol kontinu hingga tercapai nilai sedasi Ramsay 6.

Saat operasi sudah selesai dan pasien telah berada di ruang pulih sadar, pasien diberikan injeksi analgesi epidural 3 jam setelah injeksi

anestesi epidural. Kelompok BF mendapatkan injeksi bolus 10 ml bupivakain 0,125% + fentanil 50 mcg, kemudian dilanjutkan dengan infus epidural kontinu bupivakain 0,125% + fentanil 1,25 mcg/ml. Sementara itu kelompok BK mendapatkan injeksi bolus 10 ml bupivakain 0,125% + klonidin 75 mcg, kemudian dilanjutkan dengan infus epidural kontinu bupivakain 0,125% + klonidin 1 mcg/ml. Kecepatan epidural infus kontinu untuk kedua kelompok sebesar 3-5 ml/jam.

Dilakukan penilaian nilai VAS saat istirahat dan VAS saat gerakan ringan, frekuensi *rescue* analgetik, skala sedasi Ramsay, kejadian hipotensi, kejadian mual-muntah dan kejadian pruritus pasca injeksi bolus epidural pada menit ke 15 di ruang pulih sadar dan pada jam ke 6, 12, 18 dan 24 di bangsal.

Jika sewaktu-waktu pasien merasakan nyeri dalam periode 24 jam pascaoperasi, pasien melaporkan keluhan kepada perawat bangsal. Pasien dengan nilai VAS >3 diberikan *rescue* analgetik bolus fentanil 25 µg sampai nilai VAS ≤3, kemudian kecepatan infus kontinu dinaikkan 5-10 cc/jam.

Data hasil penelitian dianalisis dengan bantuan program SPSS 15 *for Windows*. Variabel penelitian yang bersifat numerik dianalisis dengan uji statistik *independent t-test* bila sebaran data normal dan menggunakan *Mann-Whitney test* bila sebaran data tidak normal. Sedangkan variabel kategorikal dianalisis dengan uji statistik *chi-square test*. Efikasi analgesi lebih baik secara statistik jika terdapat perbedaan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan antara dua kelompok dengan nilai  $p < 0,05$ . Efikasi analgesi lebih baik secara klinis jika terdapat perbedaan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan antara dua kelompok minimal 0,9 cm

## HASIL

Hasil uji statistik terhadap data demografi subjek penelitian meliputi usia, berat badan, tinggi badan, BMI, jenis diagnosis, jenis operasi, VAS awal dan klasifikasi status fisik ASA menunjukkan karakteristik subjek penelitian antara kelompok BF dan BK tidak berbeda bermakna (Tabel 1).

Tabel 1. Demografi Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok BF (n = 30) Mean ± SD	Kelompok BK (n = 30) Mean ± SD	Satuan	Nilai p
Usia	47.40 ± 10.852	49.73 ± 10.106	tahun	0.392
Berat Badan	56.10 ± 8.458	54.67 ± 5.713	kg	0.521
Tinggi Badan	157.43 ± 5.276	157.00 ± 4.259	cm	0.694
BMI	22.75 ± 3.444	22.19 ± 2.080	kg/m <sup>2</sup>	0.935
Diagnosis				
- Ca Endometrium	3	5		0.475
- Ca Corpus Uteri	0	1		
- Kistoma Ovarii	16	11		
- Kista Dermoid Ovarii	1	0		
- Ca Cervix	3	2		
- Mioma Uteri	2	7		
- Ca Ovarii	2	3		
- Kista Coklat	1	1		
- Endometriosis	1	0		
- TPO	1	0		
Jenis Operasi				0.330
- TAH/BSO	4	7		
- Kistektomi+FZ	17	11		
- Ooforektomi	1	0		
- Wertheim	3	2		
- Miomektomi	1	0		
- POA	1	3		
- TAH	3	7		
VAS awal	1.03 ± 30.999	0.97 ± 1.129	cm	0.672
Klasifikasi ASA				0.405
- I	8	11		
- II	22	19		

Luaran utama penelitian ini adalah perbandingan efikasi analgesi ditunjukkan dengan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan. Hasil uji statistik menunjukkan nilai VAS saat istirahat lebih rendah secara bermakna pada kelompok BK dibandingkan kelompok BF pada menit ke-15, jam ke-6 dan jam ke-12 pascaoperasi (Tabel 2). Demikian pula nilai VAS saat gerakan ringan lebih rendah secara bermakna pada kelompok BK dibandingkan kelompok BF pada menit ke-15, jam ke-6 dan jam ke-12 pascaoperasi (Tabel 3).

Selisih nilai VAS saat istirahat pada kelompok BF dan BK kurang dari 0,9 cm di semua periode penilaian (Tabel 2). Selisih nilai VAS saat gerakan ringan pada kelompok BF dan BK kurang dari 0,9 cm di semua periode penilaian (Tabel 3).

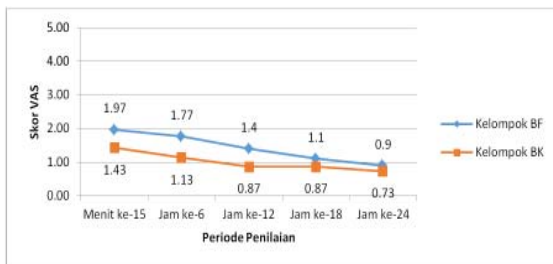
Tabel 2. Perbedaan Nilai VAS saat Istirahat

Waktu Penilaian	Kelompok BF (n = 30) Mean ± SD	Kelompok BK (n = 30) Mean ± SD	Nilai p	Selisih VAS
Menit ke-15	1.97 ± 0.809	1.43 ± 0.728	0.014	0,54
Jam ke-6	1.77 ± 1.223	1.13 ± 0.629	0.031	0,64
Jam ke-12	1.40 ± 0.621	0.87 ± 0.819	0.011	0,53
Jam ke-18	1.10 ± 0.759	0.87 ± 0.681	0.215	0,23
Jam ke-24	0.90 ± 0.759	0.73 ± 0.450	0.429	0,17

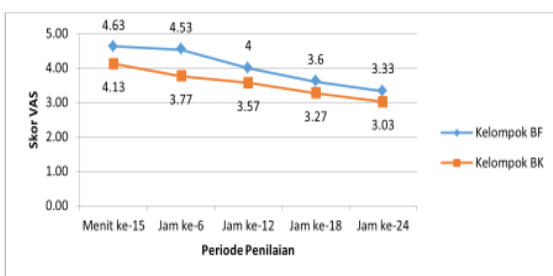
Tabel 3. Perbedaan Nilai VAS saat Gerakan Ringan

Waktu Penilaian	Kelompok BF (n = 30) Mean ± SD	Kelompok BK (n = 30) Mean ± SD	Nilai p	Selisih VAS
Menit ke-15	4.63 ± 0.765	4.13 ± 0.860	0.032	0,50
Jam ke-6	4.53 ± 0.973	3.77 ± 1.040	0.019	0,76
Jam ke-12	4.00 ± 0.695	3.57 ± 0.935	0.049	0,43
Jam ke-18	3.60 ± 0.675	3.27 ± 0.868	0.111	0,33
Jam ke-24	3.33 ± 0.661	3.03 ± 0.765	0.096	0,30

Perubahan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan dari menit ke-15 sampai dengan jam ke-24 pada kelompok BF dan BK ditunjukkan pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Grafik Perubahan Nilai VAS Saat Istirahat



Gambar 2. Grafik Perubahan Nilai VAS Saat Gerakan Ringan

Luaran sekunder penelitian berupa perbandingan frekuensi tambahan fentanil sebagai *rescue* analgetik, kejadian hipotensi, kejadian

bradikardi, kejadian mual-muntah dan kejadian pruritus disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan Luaran Sekunder

Waktu Penilaian	Kelompok BF (n = 30) Mean ± SD	Kelompok BK (n = 30) Mean ± SD	Nilai p
Tambahan fentanil ( <i>rescue</i> analgetik)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	0.026
Kejadian hipotensi	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1.000
Kejadian bradikardi	0 (0%)	2 (6,7%)	0.492
Kejadian mual-muntah	6 (20%)	3 (10%)	0.472
Kejadian pruritus	0	0	-

Frekuensi tambahan fentanil sebagai *rescue* analgetik pada kelompok BF (26,7%) lebih banyak secara bermakna daripada kelompok BK (3,3%). Kejadian hipotensi antara kelompok BF (6,7%) sama dengan kelompok BK (6,7%). Kejadian bradikardi pada kelompok BF (0%) juga tidak berbeda dengan kelompok BK (2%). Kejadian mual muntah pada kelompok BF (20%) juga tidak berbeda dengan kelompok BK (10%). Sementara itu, pada kedua kelompok tidak dijumpai kejadian pruritus.

Hasil analisis menunjukkan nilai sedasi Ramsay yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok BK daripada kelompok BF pada periode pengukuran menit ke-15, jam ke-6, jam ke-18 dan jam ke-24 pascaoperasi (Tabel 5).

Tabel 5. Nilai Sedasi Ramsay

Waktu Penilaian	Kelompok BF (n = 30) Mean ± SD	Kelompok BK (n = 30) Mean ± SD	Nilai p
Menit ke-15	2.60 ± 0.675	3.03 ± 0.765	0.025
Jam ke-6	2.37 ± 0.718	3.03 ± 0.718	0.001
Jam ke-12	3.33 ± 0.606	3.33 ± 0.884	0.949
Jam ke-18	2.27 ± 0.640	2.83 ± 0.747	0.001
Jam ke-24	2.10 ± 0.305	2.53 ± 0.507	0.000

## DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan klonidin pada bupivakain untuk analgesi epidural menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara statistik daripada penambahan fentanil. Efikasi analgesi yang lebih baik ditunjukkan dengan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan yang lebih rendah secara bermakna pada kelompok BK dibandingkan kelompok BF pada sebagian besar periode penilaian.

Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kombinasi bupivakain+klonidin menghasilkan nilai nyeri lebih rendah dibandingkan kombinasi bupivakain+fentanil untuk analgesi epidural yang dikontrol pasien (PCEA) pada persalinan dan analgesi epidural *single shot* pada pasien yang menjalani operasi abdomen dan ekstremitas bawah.<sup>24,28</sup>

Efikasi analgesi yang lebih baik pada penambahan klonidin dimungkinkan karena mekanisme kerja klonidin yang lebih beragam. Berbeda dengan fentanil yang mengandalkan mekanisme kerja melalui reseptor opioid, klonidin neuraksial menghasilkan efek analgesi melalui mekanisme independen-opioid. Efek antinosiseptik klonidin diperoleh melalui beberapa mekanisme yakni interaksi dengan reseptor alfa-2, interaksi dengan reseptor imidazol, interaksi dengan pengaturan arus kalsium, efek hiperpolarisasi arus kation dan efek mirip obat anestesi lokal yakni dengan menekan timbulnya potensial aksi di neuron kornu dorsalis.<sup>22,29</sup>

Meskipun penambahan klonidin menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara statistik daripada penambahan fentanil, penambahan ini tidak menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara klinis. Hal ini dilihat dari perbedaan nilai VAS saat istirahat dan saat gerakan ringan antara dua kelompok kurang dari 0,9 cm.

Frekuensi tambahan fentanil sebagai *rescue* analgetik lebih sedikit secara bermakna pada kelompok BK (3,3%) dibandingkan kelompok BF (26,7%). Hasil ini sebanding dengan penelitian terdahulu yang dilakukan Rachana *et al* yang menemukan bahwa penambahan klonidin 1 mcg/kg pada bupivakain 0,125% untuk analgesi epidural pascaoperasi abdomen dan ekstremitas bawah

menghasilkan frekuensi analgetik tambahan lebih sedikit (6,7%) dibandingkan penambahan fentanil 1 mcg/kg (20%).<sup>30</sup>

Salah satu efek samping utama penggunaan klonidin epidural adalah hipotensi dan bradikardi. Namun pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna kejadian hipotensi (6,7% vs 6,7%) dan bradikardi (0% vs 2%) antara kelompok BF dengan kelompok BK. Tidak adanya perbedaan kejadian hipotensi dan bradikardi pada kelompok BF dan BK dimungkinkan karena pada penelitian ini injeksi klonidin berada di segmen lumbal sampai dengan thorakal bawah sehingga tidak menyebabkan inhibisi neuron simpatis yang mensarafi jantung.<sup>31</sup> Rendahnya kejadian hipotensi dan bradikardi pada kelompok BK juga dimungkinkan karena rendahnya dosis infus klonidin yang digunakan yakni 5,6-9,3 mcg/jam. Dosis ini jauh lebih rendah dari dosis yang diperkirakan memberi efek hipotensi pada penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa epidural klonidin menyebabkan hipotensi pada dosis 20-40 mcg/jam.<sup>32</sup>

Pada penelitian ini, kejadian mual muntah pada kelompok BF (20%) tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok BK (10%). Penelitian Cucchiaro *et al* menemukan bahwa kejadian mual muntah pada epidural fentanil sepertinya terkait dengan dosis yang digunakan.<sup>33</sup> Rendahnya kejadian mual muntah di kelompok fentanil pada penelitian ini dimungkinkan karena rendahnya konsentrasi fentanil yang digunakan.

Nilai sedasi Ramsay lebih tinggi secara bermakna pada kelompok BK dibandingkan pada kelompok BF di sebagian besar waktu pengukuran. Nilai sedasi Ramsay rata-rata pada kelompok BK adalah 3 sampai 4. Pada tingkat sedasi ini, subjek penelitian berada dalam keadaan mengantuk atau tertidur namun masih bisa berespon cepat terhadap rangsang pukulan glabella. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Karnawat *et al* yang membandingkan penambahan klonidin dan fentanil untuk analgesi epidural pascaoperasi panggul elektif.<sup>34</sup> Efek sedasi yang dihasilkan setelah pemberian epidural klonidin menunjukkan absorpsi sistemik dan redistribusi vaskuler klonidin di pusat saraf yang lebih tinggi. Sedasi disebabkan oleh aktivitas alfa-2 agonis di locus serulocus di dasar

ventrikel IV. Nukleus batang otak ini berhubungan dengan banyak proses regulasi fisiologi termasuk regulasi tidur dan kesadaran.<sup>21</sup>

## SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan klonidin 1,875 mcg/ml menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara statistik daripada penambahan fentanil 1,25 mcg/ml pada bupivakain 0,125% isobarik untuk analgesi epidural infus kontinu pascaoperasi laparotomi ginekologi onkologi. Meskipun demikian, penambahan klonidin tidak menghasilkan efikasi analgesi lebih baik secara klinis. Penambahan klonidin memiliki profil efek samping hipotensi, bradikardi, mual-muntah dan pruritus yang sebanding namun menghasilkan nilai sedasi yang lebih tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yap OWS., Husain A., Kapp DS., Teng NN., Schmiesing C. 2009. Gynecologic Oncology in: Jaffe RA, Samuel SI, Clifford A (eds) *Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedure*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. pp. 756-82
2. Dolin SJ., Cashman JN., Bland JM. 2002. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*, 89, pp.409
3. Block BM., Liu SS., Rowlingson AJ., Cowan AR., Cowan JA., Wu CL. 2003. Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. *JAMA*, 290(18), pp.2455-63
4. Wu CL., Cohen SR., Richman JM., Rowlingson AJ., Courpas GE., Cheung K., Lin EE., Liu SS. 2005. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: A meta-analysis. *Anesthesiology*, 103(1), pp.1079-89
5. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., Zundert A., Sage D., Futter M., Saville G., Clark T., MacMahon S. 2000. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*, 321, pp.1493.
6. Liu SS., Block BM., Wu CL. 2004. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *Anesthesiology*, 101, pp.153
7. Nishimori M., Ballantyne JC., Low JHS. 2012. Epidural pain relief versus systemic opioid based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005059
8. Pöpping DM., Elia N., Marret E., Remy C., Tramer MR. 2008. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery a meta-analysis. *Arch Surg*, 143(10), pp. 990-999
9. Jorgensen H., Wetterslev J., Moiniche S., Dahl JB. 2000. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001893
10. Beattie WS., Badner NH., Choi P. 2001. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 93, pp.853
11. Ferguson SE., Malhotra T., Seshan VE., Levine DA., Sonoda Y., Chi DS., Barakat RR., Abu-Rustum NR. 2009. A prospective randomized trial comparing patient-controlled epidural analgesia to patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain control and recovery after major open gynecologic cancer surgery. *Gynecologic Oncology*, 114, pp.111-116
12. Mogensen T., Hjortsø NC., Bigler D., Lund C., Kehlet H. 1988. Unpredictability of regression of analgesia during the continuous postoperative extradural infusion of bupivacaine. *Br J Anaesth*, 60(5), pp.515-9
13. Kasaba T., Yoshikawa G., Seguchi T., Takasaki M. 1996. Epidural fentanil improves the onset and spread of epidural mepivacaine analgesia. *Can J Anaesth*, 43(12), pp. 1211-5
14. Bayazit EG., Karaaslan K., Ozturan K., Serin E., Kocoglu H. 2013. Effect of epidural levobupivacaine and levobupivacaine with fentanil on stress response and postoperative analgesia after total knee replacement. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 51(8), pp.652-659

15. Cooper DW., Turner G. 1993. Patient-controlled extradural analgesia to compare bupivacaine, fentanyl and bupivacaine with fentanyl in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*, 70, pp.503-7
16. Gedney JA., Liu EHC. 1998. Side effects of epidural infusions of opioidbupivacaine mixtures. *Anaesthesia*, 53, pp.1148-55
17. Ozalp G., Guner F., Kuru N., Kadiogullari N. 1998. Postoperative patient-controlled epidural analgesia with opioid bupivacaine mixtures. *Can J Anaesth*, 45, pp.938-42
18. Torda TA., Hann P., Mills G., DeLeon G., Penman D. 1995. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures of pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 74, pp.35- 40
19. Løvstad RZ., Støen R. 2001. Postoperative epidural analgesia in children after major orthopaedic surgery: A randomised study of the effect on PONV of two anaesthetic techniques: Low and high dose I.V. fentanyl and epidural infusions with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45, pp.482- 8
20. Berti M., Casati A., Fanelli G. 2000. 0.2% ropivacaine with or without fentanyl for patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery: A double-blind study. *J Clin Anesth*, 12, pp.292-7
21. Eisenach J., De Kock M., Klimscha W. 1996. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*, 85, pp.655-674
22. Wolff M., Heugel P., Hempelmann G., Scholz A., Mühlhling J., Olschewski A. 2007. Clonidine reduces the excitability of spinal dorsal horn neurones. *British Journal of Anaesthesia*, 98(3), pp.353-61
23. Ranta P., Jouppila P., Jouppila R. 1996. The intensity of labor pain in grand multiparas. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 75(3), pp. 250-254
24. Kayacan, Arici G., Karsli B., Bigat Z., Akar M. 2004. Patient-controlled epidural analgesia in labour: the addition of fentanyl or clonidine to bupivacaine. *Ağrı*, 16(3), pp.59-66
25. Claes B., Soetens M., Van Zundert A., Datta S. 1998. Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Reg Anesth Pain Med*, 23, pp.540-7
26. Cucchiario G., Dagher C., Baujard C., Dubousset AM., Benhamou D. 2003. Side effects of postoperative epidural analgesia in children: a randomized study comparing morphine and clonidine. *Paediatr Anaesth*, 13, pp.318-23
27. Chand T., Kumar V., Joshi K. 2012. Comparison of bupivacaine-clonidine and bupivacaine-fentanyl for postoperative lumbar epidural analgesia. *IJRRMS*, 2(2), pp. 1-4
28. Tandon U., Bhatnagar V., Kunal K., Sharma A. 2015. A comparative analysis of the use of clonidine vis a vis fentanyl when used as an adjunct to bupivacaine for postoperative analgesia. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*, 4(2), pp. 151-158
29. Khangure N. 2011. Adjuvant agents in neuraxial blockade. *Anaesthesia tutorial of the week 230*, pp.1-10
30. Rachana ND., Saraswathi N., Srinivas Babu A., Anup N. 2014. Prospective randomised control study of post op epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl vs. bupivacaine and clonidine. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 31(3), 8704-11
31. Kaur M. 2010. Adjuvants to local anesthetics: a combination wisdom. *Anesth Essays Res*, 4, pp.122-3
32. Dobrydnjov I., Axelsson K., Gupta A., Lundin A., Holmstro B., Granath B. 2005. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49, pp. 538-545
33. Cucchiario G., Adzick SN., Rose JB., Maxwell L., Watcha M. 2006. A comparison of epidural bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-clonidine in children undergoing the Nuss procedure. *Anesth Analg*, 103, pp.322-7
34. Karnawat R., Chhabra S., Mohammed S., Paliwal B. 2013. Comparison of effect of epidural bupivacaine, epidural bupivacaine plus fentanyl and epidural bupivacaine plus clonidine on postoperative analgesia after hip surgery. *J Anesth Clin Res*, 4(12). doi:10.4172/2155-6148.1000373