

## Pemberian Magnesium Sulfat Intravena Meningkatkan Efek Analgesia Pascaoperasi pada Bedah Mayor Menggunakan Anestesi Umum

Hengki Irawan, I Made Subagiarta, I Made Gede Widnyana

Bagian Anestesi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah

### Abstrak

Penatalaksanaan nyeri akut pascaoperasi merupakan tugas penting dokter anestesi. Morfin banyak digunakan untuk mengontrol nyeri pascaoperasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian  $MgSO_4$  intravena selama operasi terhadap efek analgesia dan kebutuhan morfin pascaoperasi. Penelitian ini adalah uji klinik blok tersamar ganda. Tiga puluh enam subjek usia 21–55 tahun dialokasikan ke dalam kelompok A yang diberikan  $MgSO_4$  30 mg/kgBB intravena 15 menit dilanjutkan 15 mg/kgBB/jam sampai akhir operasi dan kelompok B diberikan NaCl 0,9% dengan volume sama yang menjalani operasi bedah mayor di RSUP Sanglah Denpasar pada Juni–Agustus 2014. Data hasil penelitian dianalisis dengan Uji Mann-Whitney. Nilai *visual analog scale* (VAS) diam dan bergerak pada jam ke-4 dan ke-8 pada kelompok Mg berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Perbedaan konsumsi morfin pascaoperasi pada jam ke-4, ke-8, dan ke-24 berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Simpulan penelitian ini adalah pemberian  $MgSO_4$  intravena selama operasi meningkatkan efek analgesia dan menurunkan kebutuhan morfin pascaoperasi.

**Kata kunci:** Analgesia pascaoperasi, anestesi umum, bedah mayor, magnesium sulfat

## Intravenous Magnesium Sulphate Administration to Improve Post-operative Analgesia Effect in Major Surgery with General Anesthesia

### Abstract

Relieving acute post-operative pain is an important role of anesthesiologist. Morphine is frequently used to control moderate to severe post operative pain. The objective of this study is to understand the effect of intravenous  $MgSO_4$  administration in improving post-operative analgesia effect. This study was a double-blind randomized block clinical trial. The subjects of this study were patients who underwent major surgeries in Sanglah Hospital during the period of June to August 2014. Thirty six subjects age 21–55 years allocated to group A received intravenous  $MgSO_4$  30 mg/kgBW intravenous bolus in 15 minutes followed by 15 mg/kgBW/hour until the surgery is finished and group B received NaCl 0.9% with the same volume. Data were then analyzed using the Mann-Whitney Test. The stationary and mobile VAS scores in the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> hour in Mg group were significantly different ( $p < 0.05$ ). Post-operative morphine consumptions in the 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> hour were significantly different between the Mg and NaCl 0.9% groups ( $p < 0.05$ ). It is concluded that the administration of intravenous  $MgSO_4$  during operation increases analgesia effect and reduces post-operative morphine need

**Key words:** General anesthesia, magnesium sulfate, major surgery, post-operative analgesia

**Korespondensi:** Hengki Irawan, dr., Bagian Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Jl. Diponegoro No. 1 Denpasar 80114, Telp. (0361) 227911, *Mobile* 081320300048, *Email* irwan\_hengki@yahoo.com

## Pendahuluan

Mengatasi nyeri akut pascaoperasi merupakan tanggung jawab penting bagi dokter anestesia. Morfin sering dipergunakan untuk mengontrol nyeri pascaoperasi pada nyeri sedang sampai berat. Pemberian morfin secara intravena (i.v.) memungkinkan penanganan nyeri yang cepat dan membatasi risiko overdosis.<sup>1</sup>

*American Society of Anesthesiologists (ASA)* menyatakan analgesia multimodal adalah kunci penanganan nyeri pascaoperasi. Penanganan nyeri yang baik akan meningkatkan hasil akhir pembedahan dengan mengurangi morbiditas dan mempercepat waktu pemulihan. Analgesia multimodal terbukti dapat menurunkan stres pascaoperasi, mengurangi nyeri pada pasien dengan komorbid yang berhubungan dengan pernapasan, jantung, komplikasi trombotik, mual, muntah, ileus, peningkatan katabolisme, disfungsi kognitif, memfasilitasi pemulihan dengan mempercepat saat pemberian nutrisi, mobilisasi, dan juga mengurangi lama tinggal di rumah sakit.<sup>2</sup>

Magnesium telah dilaporkan menghasilkan efek analgesia yang baik untuk penatalaksanaan nyeri neuropatik, potensiasi morfin analgesia, dan juga mengurangi toleransi morfin.<sup>3</sup> Sebagai agen antagonis reseptor *N-methyl D-aspartat* (NMDA) dalam sistem saraf pusat, magnesium menurunkan sensitivitas nosireseptor perifer dan respons stres pada pembedahan, sehingga dapat menurunkan kebutuhan opioid dalam periode perioperatif. Kebanyakan penelitian menunjukkan bahwa magnesium perioperatif dapat mengontrol respons kardiovaskular pada saat intubasi trakea, mengurangi kebutuhan anestesi, dan mempunyai opioid *sparing effect* dalam periode perioperatif. Namun, beberapa studi melaporkan efek tersebut terbatas atau tidak ada sama sekali.<sup>4</sup>

Magnesium sulfat ( $MgSO_4$ ) sudah sering kali digunakan pada berbagai situasi klinis, seperti takiaritmia, miokardial dan neuronal iskemia, asma, spasmofilia, preeklamsi, tokolisis, serta kejadian menggigil pascaanestesi. Sejak 1990, pengaruh magnesium sulfat untuk mengurangi nyeri pascaoperasi dan berbagai *sparing effect*

terhadap konsumsi opioid pascaoperasi telah diteliti di bagian ginekologi, oftalmik, dan juga operasi lutut artroskopi.<sup>5</sup> Tujuan penelitian ini ialah mengetahui pengaruh pemberian  $MgSO_4$  terhadap efek analgesia dan kebutuhan morfin pascaoperasi.

## Subjek dan Metode

Rancangan penelitian ini merupakan uji klinik dengan cara randomisasi blok tersamar ganda yang dilakukan prospektif terhadap 36 subjek untuk mengetahui nilai *visual analogue scale* (VAS) dan total konsumsi morfin dalam 24 jam setelah pemberian  $MgSO_4$  intravena selama operasi bedah mayor dengan anestesi umum di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar periode Juni–Agustus 2014. Kriteria inklusi adalah usia 21–55 tahun, jenis operasi bedah mayor, serta status fisis ASA 1–2; dan kriteria eksklusi ialah mempunyai indeks massa tubuh (IMT)  $<18,9 \text{ kg/m}^2$  atau  $>24,9 \text{ kg/m}^2$ , alergi terhadap  $MgSO_4$  dan antiinflamasi nonsteroid (AINS), riwayat mendapatkan obat analgetika secara kronik, riwayat gangguan fungsi ginjal dan hati, serta ketergantungan alkohol.

Subjek dipuaskan 8 jam praoperasi. Obat diberikan di ruang operasi dengan pengawasan oleh dokter residen anestesi. Setelah sampel berada di ruang persiapan kamar operasi, dilakukan pencatatan identitas, pemasangan kateter intravena ukuran G18, serta diberikan penjelasan mengenai mesin *patient-controlled analgesia* (PCA) yang dioperasikan sendiri oleh pasien dengan menekan tombol pada mesin PCA apabila merasa nyeri. Subjek dimasukkan ke dalam ruang operasi, kemudian dilakukan pemasangan alat monitor noninvasif (tekanan darah otomatis, elektrokardiografi, dan *pulse oksimetri*).

Pasien kelompok A diberikan  $MgSO_4$  20% 30 mg/kgBB bolus intravena dalam 15 menit, dilanjutkan dosis 15 mg/kgBB/jam, sedangkan pada kelompok B diberikan NaCl 0,9% dengan volume yang sama. Induksi anestesi dimulai dengan terlebih dulu melakukan preoksigenasi memakai oksigen 100% selama tiga menit, dan diberikan fentanil 2 mcg/kgBB. Selanjutnya,

diberikan propofol memakai *target controlled infusion* (TCI) model Schnider dengan target konsentrasi 4 mcg/mL, kemudian disuntikkan atrakurium 0,5 mg/kgBB intravena. Suplemen analgesia diberikan ketorolak 0,5 mg/kgBB intravena.

Ventilasi tekanan positif diberikan melalui sungkup muka dengan oksigen 100% 12 kali per menit setelah tidak bernapas. Setelah *onset* fentanil tercapai dalam 5 menit dan pelumpuh otot tercapai dalam waktu 3 menit, dilakukan laringoskopi serta intubasi trakea pada menit ke-5. Kedalaman anestesi dipelihara dengan mempergunakan oksigen: N<sub>2</sub>O (1:2), propofol TCI model Schnider dengan target konsentrasi efek 4 mcg/mL. Fentanil tambahan 0,5 mcg/kgBB diberikan secara intermiten, jika terdapat peningkatan tekanan darah sistol dan laju nadi lebih dari 20% dari tekanan darah sistol dan laju nadi sebelum pembedahan dimulai.

Pemeriksaan magnesium plasma dilakukan saat preoperasi dan pascaoperasi. Jika tekanan sistol <90 mmHg atau MAP menurun >20% dari awal, berikan efedrin 5 mg intravena. Jika nadi kurang dari 45 kali/menit diberikan atropin 0,5 mg intravena. Jika terjadi keluhan pada pasien akibat pemberian MgSO<sub>4</sub>, seperti badan terasa panas, skotomata, mual, muntah, penglihatan kabur dan atau ganda, kelemahan otot, dan juga gangguan irama jantung sebagai komplikasi pemberian MgSO<sub>4</sub>, diberikan 1 gram kalsium glukonas intravena. Pada akhir pembedahan, dilakukan pencatatan durasi operasi dan anestesi serta jumlah kebutuhan MgSO<sub>4</sub> yang diperlukan intraoperatif. Subjek diekstubasi setelah napas spontan adekuat dengan volume tidal 6–8 mL/kgBB dan bila diperlukan dapat diberikan *reverse*.

Nilai VAS ditentukan dengan cara mengukur jarak dari sebelah kiri garis horizontal dengan panjang 100 mm yang sudah ditandai pasien pada saat jam ke-4, 8, dan 24 pascaoperasi.

Evaluasi VAS dilakukan saat skor Aldrette 10, subjek akan diberikan morfin dosis titrasi 2 mg bolus intravena perlahan sebagai analgesia awal bila nilai VAS ≥30 mm. Observasi selama 5 menit, dapat diulang kembali sampai VAS di bawah 30 mm. Selanjutnya bila di ruangan VAS ≥30 mm subjek dipersilakan untuk memencet

tombol pada mesin PCA dengan obat morfin intravena dan pengaturan PCA, yaitu *demand dose* 1 mg, *locked out* interval 6 menit, dosis maksimum dalam 4 jam sebesar 10 mg.

Total dosis morfin pascaoperasi pada jam ke-4, 8, dan juga 24 yang terekam dalam *history* mesin PCA dicabut. Ketorolak 0,5 mg/kgBB diberikan dengan interval waktu 8 jam, bila terjadi efek samping gatal yang mengganggu diberikan dipenhidramin 10 mg i.v. Bila pasien mual atau muntah diberikan metokloperamid 10 mg i.v. Bila terjadi efek samping yang serius akibat pemakaian morfin, seperti oversedasi dan depresi napas diberi terapi nalokson dosis titrasi sesuai protokol, lalu pasien dikeluarkan dari penelitian.

## Hasil

Distribusi proporsi dan analisis uji chi-kuadrat dilakukan terhadap jenis kelamin serta status fisis ASA. Usia, berat badan, tinggi badan, serta indeks massa tubuh (IMT) ditampilkan dalam rata-rata dan standar deviasi dengan uji-t.

Karakteristik menurut usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan status fisis ASA antara kelompok MgSO<sub>4</sub> dan kelompok NaCl 0,9% secara statistika tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ; Tabel 1).

Sebelum melakukan perbandingan variabel, dilakukan uji normalitas pada masing-masing kelompok mempergunakan Uji Shapiro-Wilk. Berdasarkan pada hasil uji normalitas tersebut, didapatkan variabel yang berdistribusi normal pada kedua kelompok adalah usia serta berat badan. Selanjutnya, dilakukan uji rata-rata dengan mempergunakan uji parametrik pada variabel berdistribusi normal. Untuk variabel yang tidak berdistribusi normal maka uji rata-rata dengan menggunakan uji nonparametrik, yaitu Uji Mann-Whitney (Tabel 2).

Berdasarkan pada hasil analisis didapatkan bahwa variabel nilai VAS diam 4 dan 8 jam, VAS bergerak 4 dan 8 jam, dan konsumsi morfin 4, 8, dan 24 jam memiliki perbedaan bermakna secara statistika ( $p<0,05$ ), sedangkan variabel VAS diam 24 jam dan juga VAS bergerak 24 jam tidak mempunyai perbedaan bermakna secara statistika ( $p>0,05$ ; Tabel 3).

**Tabel 1 Karakteristik Sampel berdasarkan Kelompok Perlakuan**

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	MgSO <sub>4</sub> (n=18)	NaCl 0,9% (n=18)	
Usia (tahun)	37,2±9,4	38,17±8,2	0,764 <sup>a</sup>
Jenis kelamin			
Laki-laki	6	1	0,088 <sup>b</sup>
Perempuan	12	17	
Status fisis			
ASA 1	11	6	0,095 <sup>c</sup>
ASA 2	7	12	
Berat badan (kg)	54,5±10,73	57,33±7,73	0,370 <sup>a</sup>
Tinggi badan (cm)	158,22±7,72	159,33±7,28	0,628 <sup>d</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	21,60±2,67	22,56±2,36	0,152 <sup>d</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>= nilai p dari hasil uji-t, <sup>b</sup>= nilai p dari hasil Uji Eksak Fisher, <sup>c</sup>= nilai p dari hasil uji chi-kuadrat  
<sup>d</sup>= nilai p dari hasil Uji Mann-Whitney

Pada variabel penilaian VAS diam maupun bergerak pada jam ke-4 dan ke-8, didapatkan secara statistika berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ), sedangkan nilai VAS diam dan bergerak antara kelompok MgSO<sub>4</sub> dan kelompok NaCl 0,9% pada jam ke-24 didapatkan secara statistika tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Nilai VAS

diam dan bergerak pada jam ke-4, 8, serta 24 lebih rendah pada kelompok MgSO<sub>4</sub>. Terdapat kecenderungan nilai VAS diam dan bergerak yang menurun sampai dengan 24 jam pertama (Gambar 1).

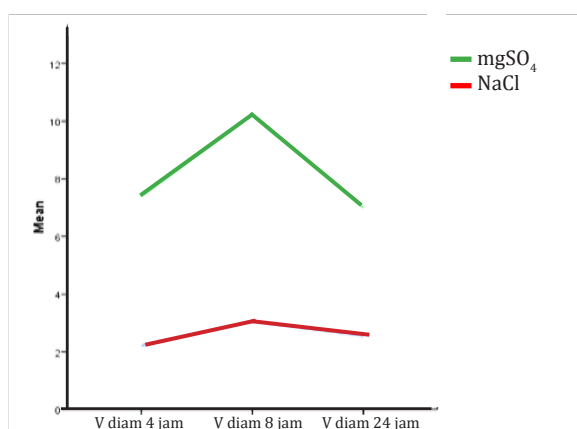
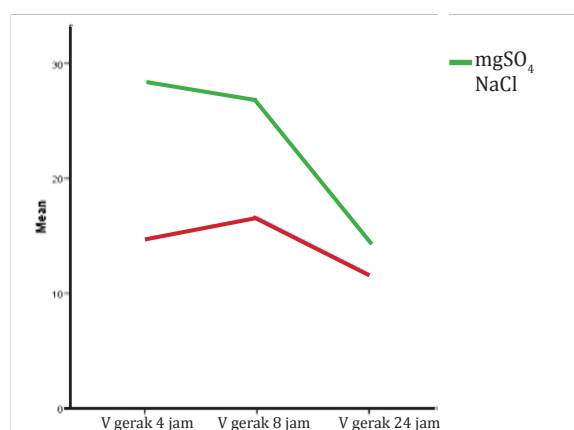
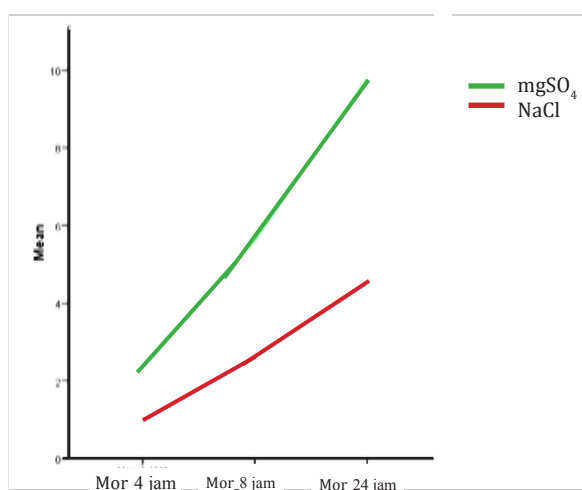
Total konsumsi morfin pascaoperasi diukur dengan cara melihat rekaman data pada mesin

**Tabel 2 Hasil Uji Normalitas antara Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok	
	MgSO <sub>4</sub> Nilai p	NaCl 0,9% Nilai p
Usia	0,405	0,137
Berat badan	0,081	0,207
Tinggi badan	0,635	0,037
IMT	0,255	0,047
VAS diam 4 jam	<0,001	0,002
VAS diam 8 jam	<0,001	0,011
VAS diam 24 jam	<0,001	0,001
VAS bergerak 4 jam	<0,001	0,032
VAS bergerak 8 jam	<0,001	0,011
VAS bergerak 24 jam	<0,001	<0,001
Konsumsi morfin 4 jam	<0,001	0,272
Konsumsi morfin 8 jam	<0,001	0,108
Konsumsi morfin 24 jam	0,003	0,149

**Tabel 3 Nilai Statistik Variabel berdasarkan Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		Beda Rata-rata	Nilai p
	MgSO <sub>4</sub> (n=18)	NaCl 0,9 % (n=18)		
VAS diam 4 jam	2,22±4,28	7,39±6,78	5,17	0,024
VAS diam 8 jam	3,06±5,95	10,22±8,37	7,16	0,011
VAS diam 24 jam	2,56±4,93	7,0±5,9	4,44	0,059
VAS bergerak 4 jam	14,61±7,11	28,5 ±9,23	13,89	<0,001
VAS bergerak 8 jam	16,67±7,81	26,72±7,62	10,05	0,002
VAS bergerak 24 jam	11,72±3,29	14,44±4,5	2,72	0,118
Konsumsi morfin 4 jam	0,94±1,21	2,33±1,37	1,39	0,004
Konsumsi morfin 8 jam	2,61±2,17	5,61±3,72	3	0,004
Konsumsi morfin 24 jam	4,50±4,00	9,78±6,86	5,28	0,008

**Gambar 1 Nilai VAS Diam Rata-rata berdasarkan Kelompok Perlakuan****Gambar 2 Nilai VAS Bergerak Rata-rata berdasarkan Kelompok Perlakuan****Gambar 3 Nilai Konsumsi Morfin pasca-operasi Rata-rata berdasarkan Kelompok Perlakuan**

PCA yang dinilai pada saat jam ke-4, 8, dan 24 pascaoperasi. Konsumsi morfin pascaoperasi pada saat jam ke-4, 8, dan 24 antara kelompok MgSO<sub>4</sub> dan kelompok NaCl 0,9% berbeda bermakna menurut statistika ( $p < 0,05$ ; Tabel 3, Gambar 3).

### Pembahasan

Teknik multimodal analgesia adalah strategi penatalaksanaan nyeri pascaoperasi memakai kombinasi analgetik opioid dengan non-opioid yang bekerja pada reseptor yang berbeda di sistem saraf pusat dan juga perifer. Penerapan konsep multimodal diharapkan meningkatkan kualitas analgesia sehingga nilai VAS dan juga konsumsi opioid dapat diturunkan.



Pada hasil penelitian ini, pemberian  $MgSO_4$  intravena selama operasi dapat menghasilkan kualitas analgesia dengan nilai VAS yang lebih baik pascaoperasi pada jam ke-4 dan juga ke-8 ( $p < 0,05$ ) sementara tidak lebih baik ( $p > 0,05$ ) pada jam ke-24. Keadaan tersebut disebabkan pada jam ke-24,  $MgSO_4$  yang diberikan selama operasi mengalami penurunan kadar plasma sehingga efek analgesia berkurang.

Magnesium adalah inhibitor nonkompetitif terhadap inositol *triphosphat-gated*, saluran kalsium serta magnesium yang memiliki fungsi sebagai antagonis kalsium endogen dengan cara memengaruhi penyerapan dan distribusi. Magnesium juga menunjukkan efek modulasi pada saluran natrium dan juga kalium, sehingga akan memengaruhi potensiasi membran. Pada sistem saraf pusat, efek depresi timbul akibat pemberian magnesium yang bertindak sebagai antagonis pada reseptor *N-methyl D-aspartat* (NMDA) *glutamat* dan penghambat pelepasan katekolamin.<sup>6,8,9</sup>

Magnesium sulfat merupakan penghambat reseptor NMDA, sehingga mencegah sensitisasi sentral akibat stimulasi pada nosiseptif perifer. Magnesium juga memiliki efek antinoseptif pada hewan serta manusia. Efek ini terutama didasarkan pada pengaruh magnesium sulfat terhadap pengaturan perpindahan kalsium ke dalam sel, yang secara fisiologis berperan sebagai antagonis kalsium dan juga reseptor NMDA. Hubungan terbalik ditunjukkan antara derajat nyeri akibat proses pembedahan dan kadar magnesium serum.<sup>7,10,11</sup>

Konsumsi morfin dalam 24 jam pascaoperasi pada kelompok  $MgSO_4$  lebih rendah sebesar 5,28 mg dibandingkan dengan kelompok NaCl. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hwang dkk.<sup>10</sup> serta penelitian Pastore dkk.<sup>12</sup> menggunakan  $MgSO_4$  50 mg/kgBB bolus intravena yang dilanjutkan dengan 15 mg/kgBB/jam pada operasi penggantian sendi panggul total mempergunakan anestesi spinal dapat menurunkan kebutuhan morfin pascaoperasi dengan skor nyeri lebih rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Dabbagh dkk.<sup>5</sup> pada pembedahan ortopedi ekstremitas bawah menunjukkan hasil bahwa pemberian  $MgSO_4$  8 mg/kgBB sampai akhir operasi memberikan

gambaran skala nyeri serta kebutuhan morfin lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

## Simpulan

Berdasarkan penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian  $MgSO_4$  30 mg bolus dilanjutkan 15 mg/kgBB/jam pada pasien yang menjalani pembedahan mayor dengan anestesi umum memberikan kualitas analgesia lebih baik serta menurunkan pemakaian morfin pascabedah dalam 24 jam pertama.

## Daftar Pustaka

1. Aubrun F, Mozoit JX, Riou B. Post operative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.* 2012;108(2):193–201.
2. Bugada D, Matteo DM, Intelligente F, Cattaneo S, Romagnoli F, Minella C. A short on the current status of multimodal analgesia for post operative pain: how recent findings suggest a change in perspective. *Intern J Anesthesiol Research.* 2013;1:88–96.
3. Albrecht E, Kirkham KR, Liu S, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anesthesia.* 2013;68:79–90.
4. Piplai G, Mukhopadhyay M, Maji A, Barua D, Bhattacharya A, Mukhopadhyay A, dkk. Effect of magnesium sulphate on hemodynamic response to endotracheal intubation, anaesthetic requirement and postoperative opioid consumption in patients undergoing spine surgery. *Intern J Pharmacol Therapeutics.* 2013;3:73–84.
5. Dabbagh A, Elyasi H, Razavi S, Fathi M, Rajaei S. Intravenous magnesium sulfate for post operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1088–91.
6. Herroeder S, Schonherr ME, Hert SG, Holmann MW. Magnesium-essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2011; 114:971–93.

7. Sirvinskas E, Laurinaitis R. Use of magnesium sulfate in anesthesiology. *Medicina*. 2002;38:695-8.
8. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Quanes JPP, Tomas VAG, Freck EA, dkk. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013; 22:11-20.
9. Mentés O, Harlak T, Yigit T, Balkan A, Cosar A, Savaser A, dkk. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:1353-9.
10. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ra YJ, Kim CS, Do SH. Infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves post operative analgesia. *Br J Anaesthesia*. 2009;104(1):89-93.
11. Lysakowski C, Dumon L, Czarnetzki C, Tramer MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trial. *Intern Anesth Research Society*. 2007;104:1532-9.
12. Pastore A, Lanna M, Lombardo M, Policastro C, Iacovazzo C. Intravenous infusion of magnesium sulphate during subarachnoid anaesthesia in hip surgery and its effect on post operative analgesia: our experience. *Translational Med Unisa*. 2013;5(6):18-21.