

LAPORAN PENELITIAN

Efektivitas Penambahan Sufentanil 10 mg pada Anestesi Epidural 15 mL Levobupivakain 0,5% untuk Tindakan Operasi Ekstremitas Bawah

Ngurah Putu Werda Laksana, Zulkifli, Kusuma Harimin, Theodorus
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Dr. Moh Hoesin

Abstrak

Walaupun memiliki profil keamanan yang lebih baik daripada *racemic*, levobupivakain tetap memiliki mula kerja lambat dan lama kerja terbatas. Kombinasi opioid lipofilik sufentanil-levobupivakain akan memberikan efek sinergistik sehingga memperbaiki kekurangan tersebut, tetapi masih sedikit penelitian yang menilai kombinasi ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai efektivitas penambahan sufentanil 10 µg pada anestesi epidural levobupivakain 0,5% 15 mL dalam hal mula dan lama kerja blokade sensorik-motorik. Uji klinik *randomized control trial* (RCT) telah dilakukan terhadap 44 pasien (dibagi 2 kelompok; kelompok I (sufentanil 10 µg), kelompok II (2 mL NaCl 0,9%)) yang menjalani operasi ekstremitas bawah dengan anestesi epidural levobupivakain 0,5% di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Mei–Agustus 2013 yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan penelitian terhadap mula, lama kerja blokade sensorik-motorik. Analisis data menggunakan SPSS® versi 20.0. Mula dan lama kerja blokade sensorik kelompok sufentanil secara statistik lebih bermakna daripada kelompok NaCl ($p < 0,001$), sedangkan mula dan lama kerja blokade motorik tidak memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Penambahan sufentanil 10 µg pada anestesi epidural levobupivakain 0,5% 15 mL mempercepat mula dan memperpanjang durasi kerja blokade sensorik.

Kata kunci: Anestesi epidural, levobupivakain, sufentanil

Efficacy of Additional 10 µg Sufentanil to 15 mL 0,5% Levobupivacaine in Epidural Anesthesia for Lower Extremity Surgery

Abstract

Although levobupivacaine has better safety profile than racemic bupivacaine, it has a slow onset of action and limited blockade duration. Combination of lipophilic opioid sufentanil-levobupivacaine will provide synergetic effects that improve the shortcomings, but lack of research to support this. The aim of this study is to evaluate the efficacy of additional 10 µg sufentanil to 15 mL 0.5% levobupivacaine epidural anesthesia toward sensory-motoric blockade onset and duration. Randomized controlled trials double blind study (RCT) has been conducted to 44 patients (divided into 2 groups : group I (sufentanil 10 µg), group II (2 mL NaCl 0.9%)) underwent lower extremity surgery with epidural anesthesia 15 mL 0,5% levobupivacaine in Dr. Mohammad Hoesin central hospital from May–August 2013 that met inclusion criteria. Onset and duration of action sensory-motoric blockade were studied. Data analysis using SPSS® version 2.0. The onset and the duration of sensory blockade in sufentanil group is statistically significant than NaCl group ($p < 0.001$). However the onset and duration of motoric blockade are not statistically significant. The addition of 10 µg sufentanil to 15 mL of 0.5% levobupivacaine epidural anesthesia hasten the onset and prolong the duration of sensory blockade.

Key words: Epidural anesthesia, levobupivacaine, sufentanil

Korespondensi: Ngurah Putu Werda Laksana, dr., SpAn, Departemen Anestesi dan Terapi Intensif RS Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Jl. Seroja No 1009 Kamboja Palembang 30129, 0711-7055608, Mobile, 08127837004 Email, ngurahputuwl@gmail.com

Pendahuluan

Walaupun memiliki tingkat keamanan yang relatif lebih baik, levobupivakain tetap memiliki waktu mula kerja lama dan lama kerja terbatas. Permasalahan mula kerja ini berkaitan dengan keinginan segeranya operasi dimulai, sedangkan lama kerja berkaitan dengan dosis obat yang diberikan dan pengaruhnya terhadap kejadian efek samping.¹⁻⁵ Penambahan adjuvan opioid ke dalam anestetik lokal bergantung pada jenis obat yang digunakan (agen lipofilik seperti sufentanil) dan dapat mempengaruhi mula dan lama kerja blokade sensorik epidural, sementara blokade motorik tidak dipengaruhi.⁶⁻⁸ Suatu penelitian memperlihatkan bahwa penambahan sufentanil 0,02 g/L pada lokal anestesi ropivakain 1% untuk anestesi epidural pada operasi histerektomi akan memberikan efek signifikan terhadap mula kerja dan lama kerja dari blokade sensorik, sementara untuk mula dan lama kerja blokade motorik tidak terdapat perbedaan bermakna.⁹

Suatu penelitian lain memperlihatkan bahwa penambahan sufentanil 10 µg dan 20 µg pada anestesi epidural ropivakain 0,75% untuk operasi seksio sesarea dapat memberikan efek signifikan terhadap mula kerja blokade sensorik.¹⁰ Namun pada penelitian lainnya penambahan sufentanil 10 µg dan 20 µg pada anestesi epidural ropivakain 1% tidak memberikan efek signifikan terhadap mula kerja blokade sensorik.¹¹

Dari uraian tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa dengan menggunakan penambahan opioid sufentanil pada anestetik lokal ropivakain pada regional epidural mampu menunjukkan hasil yang signifikan terhadap mula kerja blokade, namun penelitian-penelitian tentang ini masih sangat sedikit. Penelitian-penelitian lain tentang penambahan opioid sufentanil pada lokal anestetik levobupivakain dengan tujuan untuk mempercepat mula kerja dan memperpanjang lama kerja blokade epidural masih sangat sedikit dikerjakan.

Melalui penelitian ini yang menggunakan uji klinik acak berpembanding secara tersamar ganda, peneliti menilai efektivitas penambahan sufentanil 10 µg pada anestesi epidural 15 mL 0,5% levobupivakain dalam hal mula dan lama kerja blokade sensorik-motorik.

Subjek dan Metode

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Mohammad Hoesin dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang menjalani operasi ekstremitas bawah di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan anestesi epidural dari bulan Juni–Agustus 2013. Kriteria Inklusi yaitu pasien berusia antara 17–60 tahun, status fisik ASA I/II, operasi ekstremitas bawah, bersedia menjadi peserta penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria Eksklusi yaitu wanita hamil, terdapat peradangan pada tempat suntikan, mendapat terapi golongan sedatif, analgetik dan antikoagulan 24 jam sebelum operasi, hipersensitif terhadap obat anestesi lokal golongan amida, pasien dengan penyakit penyerta yang menyebabkan kontraindikasi untuk anestesi epidural, prosedur operasi lebih dari 3 jam. Kriteria *drop out* yaitu kegagalan blok epidural setelah 30 menit penyuntikan obat ke ruang epidural.

Perkiraan besar sampel penelitian ditentukan dengan rumus perbedaan dua proporsi tindakan ($\alpha=90\%$, $\beta=80\%$). Dengan memperhatikan *drop out* sebesar 10% maka besar sampel masing-masing kelompok adalah 22 untuk tiap kelompok perlakuan, sehingga sampel seluruhnya adalah 44.

Pembagian kelompok pasien dilakukan dengan cara randomisasi sederhana. Kelompok I mendapat sufentanil 10 µg (Sufenta[®], Janssen) +15 mL levobupivakain 0,5% (Chirocaine[®], Abbott) (Warna jernih), sedangkan kelompok II mendapatkan 2 mL NaCl 0,9% (NaCl, Otsuka) +15 mL levobupivakain 0,5% (warna jernih), sehingga volume total 17 mL. Masing-masing dalam spuit 20 mL dengan bentuk dan warna yang sama yang sudah dipersiapkan oleh seorang residen anestesi yang telah ditunjuk yang tidak mengikuti prosedur selanjutnya dari penelitian ini.

Di kamar operasi pasien tidak dipremedikasi. Monitor EKG, tekanan darah sistoli, diastoli, frekuensi nadi dan frekuensi napas dinilai sebelum tindakan. Diberikan cairan pratindakan 10 mL/kgBB Ringer laktat dalam 15 menit, dilanjutkan pemasangan kateter epidural tuohy

18G (Perifix[®], B BRAUN), di *interspace* lumbal 3–4 dalam posisi duduk, kedalaman kateter ditambahkan 3 cm dari panjang jarum epidural yang diukur dari tempat penyuntikan. Setelah dilakukan *test dose* dengan 3 mL lidokain 1,5% dengan adrenalin 1:200.000 (0,005 mg/mL) dan hasil *test dose* negatif, dilanjutkan pemberian obat epidural sesuai kelompok. T₀ dimulai setelah 30 detik penyuntikan *test dose*.

Setelah penyuntikan, mulai diukur waktu terjadinya analgesi setinggi T₁₀, mula kerja blokade motorik, ketinggian puncak blokade sensorik, regresi blokade sensorik setinggi T₁₂, serta waktu pulih blokade sensorik (pertama kali nyeri di tempat operasi) dan motorik (pertama kali dapat menggerakkan tungkai). Operasi dimulai bila blokade sensorik mencapai T₁₀. Diukur pula tekanan darah sistol, diastol, dan laju nadi tiap 5 menit setelah suntikan selama 60 menit dan setelah itu tiap 10 menit selama operasi (sampai menit ke 90), lalu pada menit ke-120, 180, dan 240 dengan monitor *spacelabs*, model no. 91.369. Efek samping yang terjadi selama periode pengamatan dicatat, dan diterapi sesuai indikasi.

Data dikumpulkan dalam formulir, kemudian dihitung secara statistik menggunakan program SPSS[®] (*statistical product and service solution*) versi 20.0, dengan uji-t untuk variabel kontinu

(uji-t berpasangan untuk data dalam kelompok, uji-t tidak berpasangan untuk data antar kelompok) dan uji chi kuadrat untuk variabel dikotomi. Kemaknaan ditentukan jika $p < 0,05$ (bermakna).

Hasil

Sebanyak 44 subjek memenuhi kriteria inklusi sehingga dapat mengikuti penelitian. Selama penelitian tidak ada subjek yang masuk kriteria *drop out*. Sampel yang diteliti mempunyai karakteristik yang secara statistik homogen dan layak diperbandingkan (uji normalitas *kolmogorov smirnov test*). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa semua variabel karakteristik umum pada kedua kelompok yang dilakukan tindakan anestesi epidural tidak ada perbedaan bermakna (Tabel 1).

Karakteristik blokade sensorik epidural ditampilkan dalam rata-rata dan simpang baku pada tiap-tiap kelompok (Tabel 2). Secara statistik rata-rata mula kerja blokade sensorik setinggi T₁₀, Rata-rata waktu regresi setinggi T₁₂, dan lama kerja blokade sensorik pada kelompok sufentanil pada kelompok sufentanil lebih bermakna dibandingkan dengan kelompok NaCl. Kualitas analgesik (skala VAS) antara kedua kelompok secara statistik tidak ada perbedaan (Tabel 2).

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik umum	Kelompok		P
	Sufentanil Rata-rata±SB (n=22)	NaCl Rata-rata±SB (n=22)	
Usia (tahun)	38,14±12,64	34,18±14,15	0,334*
Berat badan (kg)	55,27±9,32	60,86±11,60	0,85*
Tinggi badan	163,41±7,55	161,59±5,83	0,376*
Jenis kelamin			
Laki-laki	17 (77,3)	18 (81,8)	0,709**
Perempuan	5 (22,7)	4 (18,2)	
Status ASA			
I	15 (68,2)	19 (86,4)	0,150***
II	7 (31,8)	3 (13,6)	
Lama operasi (menit)	116,82±37,55	132,18±44,15	0,221*

Keterangan: * uji-t tidak berpasangan; ** uji Fisher's Exact, ***uji Pearson, $p=0,05^{\wedge}$ data dalam jumlah (persen)

Tabel 2 Karakteristik Blokade Sensorik Anestesi Epidural

Variabel	Kelompok						P**
	Sufentanil Rata-rata±SB (n=22)			NaCl Rata-rata±SB (n=22)			
	Sebelum	Sesudah	P*	Sebelum	Sesudah	P*	
Timbul blokade sensorik setinggi T10	0±0	9,64±3,3	0,000	0±0	17,86±7,03	0,000	0,000
Blokade puncak [^]	-	T5(5-10)	0,000	-	T6(6-10)	-	0,122 [^]
Regresi T12	0±0	159,82±37,59	0,000	0±0	136,09±37,49	0,000	0,042
Pertama kali nyeri Pada daerah operasi	0±0	238,18±48,48	0,000	0±0	177,91±37,45	0,000	0,000

*Uji T berpasangan; **Uji T tidak berpasangan; p=005

[^]T: Thorakal; level tertinggi (interval), Uji *Fisher's Exact*, p=0,05

Tabel 3 Karakteristik Blokade Motorik Anestesi Epidural

Variabel	Kelompok						P**
	Sufentanil Rata-rata±SB (n=22)			NaCl Rata-rata±SB (n=22)			
	Sebelum	Sesudah	P*	Sebelum	Sesudah	P*	
Timbul blokade motorik sempurna	0±0	27,09±6,98	0,000	0±0	27,73±7,83	0,000	0,777
Timbul gerakan tungkai bawah pertama kali	0±0	161±29,54	0,000	0±0	157,14±35,69	0,000	0,688

*Uji T berpasangan; **Uji T tidak berpasangan; p=005,

Karakteristik pada blokade motorik epidural ditampilkan dalam rata-rata dan simpang baku pada tiap-tiap kelompok dapat terlihat pada tabel 3. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna kualitas blokade motorik (penilaian operator) antara kedua kelompok. Kejadian efek samping yang muncul selama operasi pada tiap-tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 4. Pada kelompok sufentanil terdapat delapan subjek yang mengalami efek samping lebih dari satu sementara pada kelompok NaCl sebanyak dua subjek.

Pembahasan

Penambahan adjuvan memiliki keuntungan yaitu dapat memperbaiki beberapa kekurangan dari kerja anestetik lokal, yaitu memperbaiki mula

kerja dan durasi analgesi serta mengurangi efek merugikan anestetik lokal akibat penggunaan dosis yang besar.¹²⁻¹⁴

Pada penelitian ini, dosis adjuvan yang dipergunakan adalah sufentanil 10 µg. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dosis 10 µg dan 20 µg yang ditambahkan pada anestesi epidural ropivakain 0,75% pada operasi seksio sesarea dan histerektomi menimbulkan efek bermakna pada blokade sensorik.⁹⁻¹⁰

Beberapa penelitian menyebutkan mula kerja blokade sensorik pada penggunaan levobupivakain murni 8-30 menit, sebaran maksimum ke atas (T₇-T₈ setelah injeksi lumbal L₂-L₃ atau L₃-L₄). Pada penelitian ini, mula kerja blokade sensorik (T₁₀), lama kerja blokade sensorik dan waktu regresi T₁₂ kelompok sufentanil secara statistik lebih bermakna daripada kelompok NaCl.¹⁻²

Tabel 4 Efek Samping

Efek samping	Kelompok	
	Sufentanil n=22 (%)	NaCl n=22 (%)
Tidak ada	9 (54,5)	13 (45,5)
Hipotensi	2 (9,1)	7 (31,8)
Hipotensi, sedasi	5 (22,7)	1 (4,5)
Hipotensi, sedasi, shivering	1 (4,5)	0 (0,0)
Mual, hipotensi	0 (0,0)	1 (4,5)
Mual, hipotensi, sedasi	1 (4,5)	0 (0,0)
Mual, sedasi	1 (4,5)	0 (0,0)
Shivering	3 (13,3)	0 (0,0)

Pada penelitian ini terjadi pengurangan waktu mula kerja blokade sensorik sekitar 50% pada penggunaan sufentanil.

Efek analgesi pemberian opioid melalui epidural terjadi melalui salah satu dari tiga jalur berikut yaitu (1) Penyebaran lokal melintasi dura ke sisi *dorsal horn*, (2) aliran rostral dalam cairan serebrospinal menuju reseptor batang otak, dan (3) absorpsi ke dalam vena epidural melewati sirkulasi sistemik menuju supraspinal. Pemilihan rute ini bergantung pada beberapa faktor meliputi kelarutan obat terhadap air atau lemak, tingkat dermatom pemberian, volume dilusi dan laju pemberian obat serta dermatom yang terlibat pada terjadinya nyeri. Opioid lipofilik seperti sufentanil dan fentanil memiliki efek segmental pada reseptor opioid di *dorsal horn*, tetapi beberapa peneliti mempertimbangkan bahwa agen ini juga mengalami ambilan dan distribusi sistemik.¹⁵⁻¹⁷

Dorsal horn medula spinalis merupakan lokasi utama tempat kerja opioid. Hambatan terjadi pada presinaptik dan postsinaptik. Opioid berikatan dengan reseptor presinaptik pada neuron aferen terminal spinal, menghambat pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi p.

Obat-obat lipofilik melintasi lapisan dura yang selanjutnya tersequester di lemak epidural lalu memasuki sirkulasi sistemik; obat-obat ini juga mempenetrasi medula spinalis dengan cepat kemudian berikatan dengan lokasi nonspesifik dalam substansi abu-abu dan reseptor *dorsal horn*

lalu pada akhirnya memasuki sirkulasi sistemik hingga tidak ada lagi di medula spinal. Opioid juga mengantagonis efek neurotransmitter dengan menghambat transmisi impuls pascasinaps pada jalur aferen dan menyebabkan peningkatan aktivitas inhibisi pada jalur eferen. Kedua hal inilah yang menjelaskan terjadinya percepatan blokade sensorik epidural pada penggunaan opioid lipofilik seperti sufentanil.^{13,18,19}

Terdapat hubungan sifat kelarutan lemak opioid dengan mula dan lama kerja analgesi setelah pemberian epidural. Makin larut dalam lemak, opioid masuk ke dalam cairan serebrospinal lebih cepat sehingga dapat mencapai reseptor spinal lebih cepat. Opioid lipofilik juga masuk sirkulasi sistemik lebih cepat dan juga mengalami ambilan di jaringan lemak epidural. Hal ini mengurangi konsentrasi obat yang menyeberangi dura menuju cairan serebrospinal tapi menjadi depot dimana opioid dapat dilepaskan secara perlahan, hal inilah yang menjelaskan pemanjangan durasi blokade sensorik pada pemberian opioid lipofilik melalui epidural.^{13,17}

Terjadinya blokade motorik sempurna dan gerakan tungkai bawah pertama kali secara statistik tidak bermakna antara kelompok sufentanil dan kelompok NaCl. Kombinasi anestetik lokal dan sufentanil memiliki efek sinergistik. Efek ini timbul karena kedua agen ini memiliki kemampuan analgesi pada dua tempat yang berbeda. Anestetik lokal menimbulkan efek analgesi dengan menyebabkan penghambatan transmisi impuls pada nerve trunk di ruang

vertebral, akar ganglia dorsal, akar spinal ventral dan dorsal, medula spinalis itu sendiri dan otak. Di tempat-tempat ini, anestetik lokal memblokir kanal ion natrium dan kalium, yang menghambat pembentukan dan propagasi sinyal nyeri (aktivitas listrik nosisepsi). Blokir motorik terjadi melalui aksi yang sama pada neuron di *ventral horn*. Opioid memberikan efek analgesi melalui mekanisme spinal dan supraspinal, bergantung pada ikatannya dengan reseptor opioid di daerah tersebut. Dengan demikian penambahan opioid lipofilik ini hanya memengaruhi blokir sensorik, tetapi tidak pada blokir motorik.^{13,14}

Pada penelitian ini, level analgesi tertinggi yang dicapai sebanding pada kedua kelompok (Tabel 2), yaitu mencapai rata-rata di T₆. Hal ini menunjukkan bahwa cakupan blokir pada kedua kelompok sama. Berarti, penyebaran obat anestetik lokal epidural tidak dipengaruhi oleh penambahan sufentanil. Secara teori, penyebaran blokir anestetik epidural dapat dipengaruhi oleh penambahan opioid, terutama pada penggunaan golongan hidrofilik seperti morfin. Mekanisme utamanya terjadi akibat penyebaran rostral opioid tersebut sampai batang otak, sehingga efek yang terjadi adalah supraspinal. Pada penggunaan opioid lipofilik seperti fentanil dan sufentanil, efek ini dapat terjadi pada penggunaan dosis yang besar dan pemberian secara infus kontinu.^{10,14}

Efek samping yang terjadi selama penelitian ini adalah hipotensi, sedasi, mual, dan menggigil. Kejadian hipotensi sebanding antara kelompok sufentanil dan NaCl. Mual dapat disebabkan oleh hipotensi dan penggunaan opioid pada campuran anestetik lokal. Dalam keadaan hipotensi, terjadi hipoksemi atau hipoperfusi di *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) di daerah medula. Keadaan ini dapat diatasi dengan pemberian suplementasi oksigen dan terapi hipotensi.^{14,20}

Kejadian sedasi dipengaruhi oleh ketinggian blokir epidural, karena menyebabkan hipotensi dan desaturasi oksigen arteri. Kehilangan kesadaran dapat terjadi pada anestetik regional berkaitan dengan kejadian hipotensi, karena sistem saraf pusat mengalami penurunan perfusi. Selain itu, dapat pula diakibatkan hilangnya

masukan proprioseptif dari otot dan sendi yang diperkirakan ikut berperan mempertahankan kesadaran.^{14,20}

Menggigil (*shivering*) menyerupai tremor dapat terjadi pada hampir 30% pasien yang mendapat anestetik epidural. Tremor yang terjadi ini diakibatkan sebagian besar oleh hipotermia sentral dan didahului oleh vasokonstriksi perifer di atas blokir simpatis. Hipotermia sentral ini disebabkan oleh hilangnya panas karena vasodilatasi akibat mekanisme simpatektomi.

Pada penelitian ini angka kejadian menggigil, terjadi pada kelompok sufentanil. Penambahan adjuvan sebenarnya tidak menyebabkan terjadi menggigil. Selain dari mekanisme di atas, subjek yang mengalami menggigil pada penelitian ini, dapat juga dikarenakan prosedur operasinya sendiri (adanya perdarahan dan penggunaan cairan yang tidak dihangatkan selama operasi). Pemberian meperidin (25 mg) dapat meniadakan respon menggigil ini.^{14,20}

Simpulan

Ada perbedaan efektivitas penambahan 10 µg sufentanil pada 15 mL levobupivakain 0,5% terhadap mula dan lama kerja blokir sensorik, namun tidak dijumpai perbedaan efektivitas terhadap mula dan lama kerja blokir motorik pada pasien yang menjalani operasi ekstremitas bawah.

Daftar Pustaka

1. Bajwa SJS, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: a systematic review. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2013;29:530–9.
2. Burlacu CL, Buggy DJ. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(2):381–92.
3. Casimiro C, Rodrigo J, Mendiola MA, Rey F, Barrios A, Gilsanz F. dkk. Levobupivacaine plus fentanyl versus racemic bupivacaine plus fentanyl in epidural anaesthesia for lower limb surgery. *Minerva Anestesiologica*. 2008;74:381–91.

4. Liu SS, Lin Y. Local Anesthetics. Dalam: Barash PG, Cullen, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, penyunting. Clinical anesthesia. Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. hlm. 531–48.
5. Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008;79:92–105.
6. Khangure N. Adjuvant agents in neuroaxial blockade [document on the internet]. Western Australia: World Federation of Societies of Anaesthesiologist; 2011 [diperbarui tanggal 2011 July 4; diunduh 1 Februari 2013]. Tersedia dari: <http://www.totw.anaesthesiologists.org>.
7. Kaur M. Adjuvants to local anesthetics: a combination wisdom. *Anesth Essays Res.* 2010;4:122–3.
8. Christiansson L. Update on adjuvants in regional anaesthesia. *Periodicum Biologorum.* 2009;111:161–70.
9. Yeerdaolaiti Y, Long W, Jian-Hua DU. Clinical effect of sufentanil combined with ropivacaine used in epidural anesthesia for abdominal hysterectomy. *Modern Preventive Medicine.* 2011;19:4096–103.
10. Bachman-Mennenga B, Veit G, Stenicke B, Biscopig J, Heesen M. Efficacy of sufentanil addition to ropivacaine epidural anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:532–7.
11. Bachman-Mennenga B, Veit G, Biscopig J, Stenicke B, Heesen M. Epidural ropivacaine 1% with and without sufentanil addition for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:525–31.
12. Prabowo RSE. Pengaruh penambahan fentanil 1,5 µg.kg⁻¹ pada ropivakain 0,75% terhadap mula dan lama kerja blokade anestesi epidural untuk operasi ekstermitas bawah. Dokter Spesialis Anestesi [Tesis]. Bandung: Universitas Padjajaran; 2004.
13. Macres SM, Moore PG, Fishman SM. Acute pain management. Dalam: Barash PG, Cullen, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, penyunting. Clinical anesthesia Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. hlm. 1473–1504.
14. NYSORA. Epidural Blockade [document on the internet]. New York: New York School of Regional Anesthesia; 2009 [diperbarui tanggal 2009 January 3; diunduh 1 Februari 2013]. Tersedia dari <http://www.nysora.com>.
15. Pain Community Centre. Epidural: the mode of action of local anaesthetics and opioids in the epidural. Wales: Cardiff University; 2012 [diunduh 1 Februari 2013]. Tersedia dari: <http://www.paincommunitycentre.org>.
16. Vora KS, Shah VR, Patel B, Parikh GP, Butala BP. Postoperative analgesia with epidural opioids after cesarean section: Comparison of sufentanil, morphine and sufentanil-morphine combination. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2012;28:491–5.
17. Visser WA, Lee RA, Gielen MJM. Factors affecting the distribution of neural blockade by local anesthetics in epidural anesthesia and a comparison of lumbar versus thoracic epidural anesthesia. *Intern Anesth Research Soc.* 2008;107(2):708–21.
18. Staahl C, Olesen AE, Andreses T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers-an updated review. *Bri J Clin Pharmacol.* 2009;68(2):49–68.
19. George MJ. The site of action of epidurally administered opioids and its relevance to postoperative pain management. *Anaesthesia.* 2006;61:659–64.
20. Veering BT, Cousins MJ. Epidural neural blockade. Dalam: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, penyunting. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers; 2008. hlm. 241–95.