



## Perbandingan antara Anestesi Tanpa Opioid (ATO) dengan Anestesi Berbasis Opioid (ABO) Terhadap Kejadian Mual dan Muntah Pascabedah Mastektomi Radikal Modifikasi dan Lama Rawat di Unit Perawatan Pascaanestesi

Haris Winanda<sup>1,2</sup>, Syafruddin Gaus<sup>1,2\*</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>1,3</sup>, Syafri Kamsul Arif<sup>1,2</sup>, Andi Salahuddin<sup>1,4</sup>, Andi Adil<sup>1,2</sup>

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
3. RS Bhayangkara, Makassar, Indonesia
4. RSUD Kota Makassar, Makassar, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v42i2.355

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Anestesi umum seimbang telah bergantung hampir secara eksklusif pada opioid untuk mengelola nosiseptif intraoperatif dan nyeri pascabedah. Anestesi tanpa opioid (ATO) sekarang mulai diminati sebagai strategi potensial dalam mengurangi penggunaan opioid perioperatif. Penggunaan ATO diketahui dapat menurunkan konsumsi total opioid perioperatif dan penurunan lama rawat di Unit Perawatan Pascaanestesi (UPPA). Di Indonesia, belum ada penelitian mengenai pengaruh ATO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi (MRM) terhadap kejadian mual muntah pascabedah (MMPB) dan lama perawatan di UPPA. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan ATO dengan anestesi berbasis opioid (ABO) pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi (MRM) dan efeknya terhadap kejadian mual dan muntah pascabedah (MMPB) dan lama perawatan di UPPA.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar tunggal. Sampel penelitian adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan MRM elektif di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring pendidikan. Sampel penelitian dibagi menjadi kelompok ABO dan kelompok ATO. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke UPPA dan dicatat lama rawat dan kejadian mual dan muntah hingga 2 jam pascabedah.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna lama perawatan di UPPA pada kedua kelompok ( $p=0,184$ ). Terdapat perbedaan bermakna pada kejadian mual dan muntah pada kedua kelompok ( $p=0,044$  dan  $p=0,02$ ).

**Simpulan:** Kejadian MMPB pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ABO.

**Kata Kunci:** Mastektomi; mual; muntah; opioid; unit perawatan pascaanestesi



## Comparison Between Opioid-Free Anesthesia (OFA) and Opioid Based Anesthesia (OBA) on Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting and Length of Stay at Post Anesthesia Care Unit After Modified Radical Mastectomy

Haris Winanda<sup>1,2</sup>, Syafruddin Gaus<sup>1,2\*</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>1,3</sup>,  
Syafri Kamsul Arif<sup>1,2</sup>, Andi Salahuddin<sup>1,4</sup>, Andi Adil<sup>1,2</sup>

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
2. dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia
3. Bhayangkara Hospital, Makassar, Indonesia
4. Makassar General Hospital, Makassar, Indonesia

\*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v42i2.355

### ABSTRACT

**Background:** Balanced general anesthesia has relied almost exclusively on opioids to manage intraoperative nociception and postoperative pain. Opioid-free anesthesia (OFA) is now gaining interest as a potential strategy to reduce perioperative opioid use. The use of OFA was known to reduce total perioperative opioid consumption and decrease length of stay in the post-anesthesia care unit (PACU). In Indonesia, there has been no research on the effect of OFA on modified radical mastectomy (MRM) surgery on incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) and the length of stay at PACU. This study aim to compare OFA with opioid-based anesthesia (OBA) in MRM surgery and its effect on length of stay in the PACU, and the incidence of PONV.

**Methods:** This study used a single randomized trial design. The research sample was patients who underwent elective MRM surgical procedures at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo and its network hospital. The research sample was divided into the OBA group and the OFA group. After the surgery was completed, the patient was transferred to the PACU, the length of stay and the incidence of nausea and vomiting up to 2 hours postoperatively were recorded.

**Results:** There was no significant difference in the length of stay at PACU in the two groups ( $p=0.184$ ). There was a significant difference in the incidence of nausea and vomiting in the two groups ( $p=0.044$  and  $p=0.02$ ).

**Conclusion:** The incidence of PONV in the OFA group is lower than that in the OBA group.

**Keywords:** Mastectomy; nausea; opioids; post-anesthesia care unit; vomitus

## PENDAHULUAN

Opioid merupakan bagian tidak terpisahkan dari periode perioperatif karena efektivitasnya dalam menurunkan kebutuhan obat hipnotik, memberikan analgesia yang adekuat, menghambat sistem simpatetik tanpa menyebabkan penekanan pada sistem kardiovaskular.<sup>1,2</sup> Namun penggunaan opioid yang sangat meningkat pada 20 tahun terakhir telah menyingkap berbagai efek samping dari obat ini. Efek samping seperti mual dan muntah, gatal, sedasi dalam, depresi napas, dapat terjadi pada penggunaan akut.<sup>3</sup>

Sampai saat ini, anestesi umum seimbang telah bergantung hampir secara eksklusif pada opioid untuk mengelola nosiseptif intraoperatif dan nyeri pascabedah. Analgesia yang mengkombinasikan obat-obatan dari golongan yang mempunyai mekanisme aksi farmakologis yang berbeda (multimodal) mulai digunakan untuk menghasilkan efek sinergis atau aditif untuk mengurangi dosis opioid dan efek sampingnya.<sup>4</sup> Awalnya dikembangkan pada pembedahan bariatrik untuk menghasilkan pulih sadar yang cepat, sedasi pascabedah yang minimal dan ambulasi dini, ATO sekarang mulai diminati sebagai strategi potensial dalam mengurangi penggunaan opioid perioperatif.<sup>5</sup>

Sultana *et al.* mendefinisikan ATO sebagai sebuah teknik yang tidak menggunakan opioid intraoperatif baik secara sistemik, *neuraxial*, ataupun intrakavitas selama pembiusan.<sup>6</sup> ATO menggunakan konsep yang sama dengan multimodal analgesia dimana satu obat/teknik saja tidak dapat menggantikan opioid pada pembedahan. Penggunaan obat analgetik multimodal nonopioid dan teknik anestesi regional, dengan mekanisme yang berbeda pada jaras nyeri, dapat bekerja secara sinergis untuk mencapai hipnosis, imobilitas, simpatolitik, stabilitas otonom, dan analgesia intra dan pascabedah.<sup>7</sup>

Soffin *et al.* melaporkan penurunan konsumsi total opioid perioperatif dan penurunan lama rawat di UPPA pada pasien yang menjalani pembedahan tulang belakang menggunakan ATO dibandingkan dengan kelompok yang mendapat anestesi dengan opioid.<sup>4</sup> Tripathy *et al.* melakukan ATO dengan anestesi regional

(blok *pectoralis* and *serratus plane nerve* [PECS] 1 dan 2 dengan lignokain, bupivakain, dan dexmedetomidin), propofol dan isofluran pada pembedahan MRM dan didapatkan kejadian mual muntah pascabedah, kebutuhan analgesia, skor nyeri dan lama rawat di UPPA yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol yang menggunakan anestesi dengan opioid.<sup>8</sup>

Di Indonesia, ATO mulai dibahas pada beberapa artikel ilmiah, namun belum ada penelitian mengenai pengaruhnya pada pembedahan MRM terhadap lama perawatan di UPPA dan kejadian mual dan muntah pascabedah (MMPB).

## METODE PENELITIAN

### *Desain Penelitian*

Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar tunggal, dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring pendidikan mulai Oktober 2022 – April 2023.

### *Populasi dan Sampel Penelitian*

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan MRM elektif di ruangan bedah sentral RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring pendidikan. Sampel diseleksi secara acak konsekutif. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kelas I-II, berusia 20-60 tahun, berat badan 50-70 kg, tinggi badan 150-170 cm, dan indeks massa tubuh (IMT) 18,5-19,9 kg/m<sup>2</sup>. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah penderita dengan riwayat penyakit asma, riwayat penyakit jantung, riwayat epilepsi atau sedang menggunakan obat antiepilepsi, gangguan kejiwaan, riwayat DM, gangguan fungsi ginjal atau hati, pengguna alkohol, dan riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah perdarahan mayor dan transfusi darah saat pembedahan, atau jika pasien mengundurkan diri dari penelitian.

### *Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik*

Penelitian ini mendapat rekomendasi kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia dengan (Nomor: No. 790/UN4.6.4.5.3L/PP36/2022), dan no protokol

UH22110681, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua penderita diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela.

#### *Prosedur Penelitian*

Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok ABO yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan anestesi umum berbasis opioid, dan kelompok ATO yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan anestesi umum tanpa opioid. Premedikasi dengan ketorolak 30 mg/IV, dexametason 8 mg/IV, paracetamol 500 mg/oral 1 jam sebelum operasi dengan seteguk air putih. Pada kelompok ATO diberikan dosis awal dexmedetomidin 1 mcg/kgBB/intravena,  $MgSO_4$  dosis awal 40 mg/kgBB dalam NaCl 100 ml dalam 15 menit, lidokain 1% 1,5 mg/kgBB/intravena bolus. Pada kelompok ABO diberikan fentanyl 2 mcg/kgBB/IV bolus. Induksi anestesi pada kedua kelompok dengan propofol 1-2,5 mg/kgBB/intravena dosis titrasi, target *bispectral index* (BIS) 40-65. Pelumpuh otot menggunakan atracurium 0,5 mg/kgBB/intravena. Pemeliharaan anestesi pada kelompok ATO dengan dexmedetomidin 0,2-0,7 mcg/kgBB/jam intravena,  $MgSO_4$  8 mg/kgBB/jam intravena, lidokain 1,5 mg/kgBB/intravena, propofol 50 – 200 µg/kgBB/menit/intravena dosis titrasi dengan target BIS 40-65. Pemeliharaan anestesi pada kelompok ABO dengan fentanyl 2 mcg/kgBB/jam intravena, isofluran 1,2-1,5 vol% dengan target BIS 40-65. Bila tekanan arteri rerata (TAR) < 25% nilai basal, diberikan efedrin 5–10 mg/intravena. Bila laju jantung < 50 kali/menit, diberikan sulfas atropin 0,5 mg/intravena. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke UPPA. Lama rawat di UPPA dihitung dari saat pasien datang hingga keluar dari UPPA. Penilaian mual dan muntah dilakukan pada saat pasien dirawat di UPPA hingga 2 jam pascabedah. Apabila efek samping obat mual dan muntah terjadi, maka dapat diberikan obat ondansetron 0,1 mg/kgBB/intravena.

#### *Analisis Data*

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, grafik berupa rata-rata, standar deviasi, frekuensi, dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25.0

untuk *Windows*. Data ditunjukkan dengan rata-rata dan frekuensi dari umur, BB, TB, dan IMT pada masing-masing kelompok. Berdasarkan jenis dan bentuk data yang didapatkan kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk dengan nilai kemaknaan  $p > 0,05$  mengindikasikan data terdistribusi normal. Untuk membandingkan lama rawat UPPA antar kedua kelompok apabila distribusi data normal digunakan uji t tidak berpasangan, atau Mann-Whitney apabila distribusi data tidak normal. Untuk membandingkan kejadian MMPB dengan uji t tidak berpasangan apabila distribusi data normal, dan Mann-Whitney apabila distribusi data atau tidak normal.

### **HASIL PENELITIAN**

#### *Karakteristik Sampel dengan Variabel Penelitian*

Setiap variabel di Tabel 1 dilakukan uji normalitas data dengan *Shapiro - Wilk test* karena jumlah sampel kurang dari 100. Umur dan IMT mempunyai sebaran data normal, sedangkan berat badan, tinggi badan, dan lama pembedahan mempunyai sebaran data tidak normal. Umur dan IMT ditampilkan dalam nilai rerata ± standar deviasi, dan diuji untuk homogenitas data dengan independent t-test. Berat badan, tinggi badan, dan lama pembedahan disajikan dalam nilai median (minimal-maksimal), dan diuji untuk homogenitas data dengan Mann-Whitney U test. Berdasarkan tabel 1, terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna umur ( $p=0,134$ ), berat badan ( $p=0,478$ ), tinggi badan ( $p=0,547$ ), IMT ( $p=0,883$ ), dan lama pembedahan ( $p=0,758$ ) pada kedua kelompok. Data dianggap homogen berdasarkan umur, berat badan, tinggi badan, IMT dan lama pembedahan.

#### *Perbandingan Kejadian Mual*

Frekuensi kejadian mual pada kedua kelompok dimasukkan kedalam tabel 2 x 2 dan diuji menggunakan Chi-Square. Setelah dilakukan uji statistik, terdapat dua sel tabel (50%) yang memiliki frekuensi harapan kurang dari 5, sehingga dilakukan *Fisher's exact test*. Hasil analisis didapatkan nilai  $p = 0,04$ .

Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat

hubungan bermakna antara jenis anestesi yang diberikan pada subjek penelitian terhadap kejadian mual pascabedah, dengan persentasi

kejadian mual pada kelompok ABO lebih tinggi sebesar 35% dibandingkan kelompok ATO sebesar 5%.

**Tabel 1.** Karakteristik sampel berdasarkan kelompok

| Variabel                 |                 | Kelompok      |               | Nilai P               |
|--------------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------------|
|                          |                 | ABO<br>(N=20) | ATO<br>(N=20) |                       |
| Umur (tahun)             | Mean±SD         | 49±7          | 44 ±10        | 0,134* <sup>tb</sup>  |
| Berat badan (kg)         | Median(min-max) | 57(50-70)     | 58(50-70)     | 0,659** <sup>tb</sup> |
| Tinggi badan (cm)        | Median(min-max) | 155(150-170)  | 155(150-165)  | 0,799** <sup>tb</sup> |
| IMT (kg/m <sup>2</sup> ) | Mean±SD         | 23,4±2,6      | 24,4±2,6      | 0,328* <sup>tb</sup>  |
| Lama pembedahan (menit)  | Median(min-max) | 200(120-240)  | 185(130-240)  | 0,758** <sup>tb</sup> |

\*=Independent t test ; \*\*Mann-Whitney U test; tb=tidak bermakna

#### *Perbandingan Kejadian Muntah*

Frekuensi kejadian muntah pada kedua kelompok dimasukkan kedalam tabel 2 x 2 dan diuji menggunakan *Chi-Square test*. Setelah dilakukan uji statistik, terdapat 2 sel tabel (50%) yang memiliki frekuensi harapan kurang dari 5, sehingga dilakukan *Fisher's exact test*,

didapatkan nilai p = 0,02. Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara jenis anestesi yang diberikan pada subjek penelitian terhadap kejadian muntah pascabedah, dengan persentasi kejadian muntah pada kelompok ABO sebesar 30% sedangkan pada kelompok ATO tidak didapatkan kejadian muntah.

**Tabel 2.** Perbandingan kejadian mual muntah pascabedah pada kedua kelompok

|        | Kelompok   |            | Nilai P |
|--------|------------|------------|---------|
|        | ABO (N=20) | ATO (N=20) |         |
| Mual   | 7 (35%)    | 1 (1%)     | 0,044*  |
| Muntah | 6 (30%)    | 0 (0%)     | 0,02*   |

Data diuji dengan Fisher's exact test; \*p<0,05 berbeda bermakna

#### *Perbandingan Lama Perawatan di UPPA*

Lama perawatan dihitung dari saat pasien masuk ke UPPA hingga dinilai siap untuk dipindahkan ke ruangan perawatan (skor Aldrette ≥ 9). Data ditampilkan dengan rerata±standar deviasi. Dilakukan uji normalitas data untuk lama perawatan UPPA dengan *Shapiro-Wilk test*, dan didapatkan sebaran data normal. Data

ditampilkan dalam nilai rerata±standar deviasi. Data kedua kelompok diuji dengan independent t test. Berdasarkan tabel 2, didapatkan rerata lama perawatan di UPPA pada kelompok ABO adalah 101,5±7,5 menit, sedangkan pada kelompok ATO adalah 95±15 menit dengan p=0,184. Tidak terdapat perbedaan bermakna lama perawatan di UPPA pada kedua kelompok.

**Tabel 3.** Perbandingan lama perawatan di UPPA

|                        | Kelompok         |                  | Nilai P             |
|------------------------|------------------|------------------|---------------------|
|                        | ABO<br>(Mean±SD) | ATO<br>(Mean±SD) |                     |
| Lama perawatan (menit) | 101,5±10         | 95±15            | 0,184 <sup>tb</sup> |

Lama perawatan dihitung dari saat pasien masuk ke UPPA hingga dinilai siap untuk dipindahkan ke ruangan perawatan (Skor Aldrette ≥9). Data ditampilkan dengan rerata±standar deviasi. Data diuji dengan independent t test; tb: tidak bermakna

## PEMBAHASAN

### *Karakteristik Sampel Penelitian*

Berdasarkan data karakteristik sampel dalam penelitian ini pada kelompok ABO dan ATO terhadap umur, berat badan, tinggi badan, IMT dan lama pembedahan, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok. Dari data tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa karakteristik antara kedua kelompok homogen sehingga layak untuk dibandingkan.

### *Kejadian Mual Muntah Pascabedah*

Kejadian mual muntah pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ABO. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian penelitian sebelumnya mengenai efek ATO terhadap MMPB. Gimmel *et al.* melaporkan ATO dengan propofol, ketamin, dexmedetomidin dikaitkan dengan penurunan signifikan dalam risiko relatif MMPB dibandingkan kelompok anestesi balans dengan opioid pada laparoskopi bariatik, walaupun dengan pemberian tiga obat profilaksis MMPB yaitu dexametason, ondansetron, dan scopolamin. Benedetto *et al.* menyimpulkan bahwa ATO (midazolam, ketamin, propofol, MgSO<sub>4</sub>, klonidin) lebih efektif menurunkan kejadian MMPB dibandingkan ABO pada pembedahan kanker payudara. Pada penelitian ini, menghindari penggunaan opioid pada selama pembedahan secara signifikan menurunkan angka kejadian MMPB pada pembedahan MRM.<sup>9,10</sup>

Keterbatasan dari penelitian ini adalah kejadian MMPB hanya diamati selama 2 jam pascabedah, namun dari hasil yang didapatkan sudah dapat menggambarkan kejadian MMPB selama pengawasan di UPPA.

### *Lama perawatan UPPA*

Lama perawatan di UPPA dihitung dari saat pasien tiba hingga dinilai layak untuk dipindahkan ke ruangan perawatan (skor Aldrette  $\geq$  9). Pada penelitian ini, rerata lama perawatan UPPA pada kelompok ABO adalah 101,5 menit, lebih singkat pada kelompok ATO dengan rerata lama perawatan 95 menit. Namun uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna lama perawatan UPPA antara kelompok ATO dan

ABO. Hal ini sesuai dengan penelitian Soffin *et al.* yang melaporkan lama rawat UPPA lebih pendek pada kelompok ATO dibandingkan kelompok ABO pada pembedahan tulang belakang walaupun tidak signifikan secara statistik. Penelitian oleh Beloeil *et al.* melaporkan lama rawat UPPA pada kelompok ATO justru lebih panjang dibandingkan kelompok anestesi balans yang menggunakan opioid pada pembedahan nonkardiak mayor dan intermediat. Namun opioid yang digunakan oleh Beloeil *et al.* adalah remifentanil sedangkan pada penelitian ini adalah fentanil. Ma *et al.* pada studi kohort retrospektifnya menemukan pemberian dexmedetomidin intraoperatif memperpanjang lama perawatan UPPA dan berkorelasi dengan dosis dexmedetomidin yang digunakan. Dosis kumulatif diatas nilai median 0,38  $\mu$ /kgBB akan mengalami perawatan PACU yang lebih lama dibandingkan dengan dosis kumulatif dibawah nilai median tersebut.<sup>4,11,12</sup>

## SIMPULAN

ATO pada pembedahan pasien kanker payudara yang menjalani pembedahan MRM menghasilkan kejadian MMPB yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ABO pada 2 jam pembedahan, namun tidak terdapat perbedaan antara lama rawat UPPA pada kedua kelompok. Diperlukan penelitian selanjutnya dengan kombinasi obat anestetik yang berbeda dan dosis yang berbeda untuk mendapatkan lama rawat UPPA yang lebih singkat.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative Opioid Administration. *Anesthesiology*. 2021 Apr 1;134(4):645-659. doi: 10.1097/ALN.0000000000003572
2. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):353-360. doi: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.
3. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin*

- Anaesthesiol. 2017;31(4):487-98. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.003.
4. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia : theory and practice. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1246-58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
  5. Soffin EM, Wetmore DS, Beckman JD, Sheha ED, Vaishnav AS, Albert TJ, et al. Opioid free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus.* 2019;46(4):1-9. doi: 10.3171/2019.1.FOCUS18645.
  6. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for OFA, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):547-60. doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.002.
  7. Siu EY, Moon TS. Opioid-free and opioid-sparing anesthesia. *Int Anaesthesiol Clin.* 2020;58(2):34-41. doi: 10.1097/AIA.0000000000000270
  8. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: an observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(1):35-40. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_143\_17.
  9. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2021;134(4):541-51. doi: 10.1097/ALN.0000000000003725.
  10. Ma H, Wachtendorf LJ, Santer P, Schaefer MS, Friedrich S, Nabel S, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine administration on length of stay in the post-anesthesia care unit in ambulatory surgery: a hospital registry study. *J Clin Anesth.* 2021;72:110284. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110284.
  11. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth.* 2014 May;112(5):906-11. doi: 10.1093/bja/aet551.
  12. Di Benedetto P, Pelli M, Loffredo C, La Regina R, Policastro F, Fiorelli S, et al. Opioid-free anesthesia versus opioid-inclusive anesthesia for breast cancer surgery: a retrospective study. *J Anesth Analg Crit Care.* 2021;1(1):6. doi: 10.1186/s44158-021-00008-5.