



Perbandingan Efek Antinosiseptif Isoflurane dan Sevoflurane Berdasarkan Refleks Dilatasi Pupil dan Kadar Norepinefrin dengan Menggunakan Konsentrasi Minimum Alveolar 1.0

Ahmad Ulil Albab^{1,2*}, Nur Surya Wirawan^{1,2}, Ratnawati^{1,3}, Syafri Kamsul Arif^{1,2}, Alamsyah Ambo Ala Husain^{1,4}, Andi Adil^{1,2}

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
3. RSKD Ibu dan Anak Siti Fatimah, Makassar, Indonesia
4. RS Bhayangkara, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i1.369

ABSTRAK

Latar Belakang: Tantangan yang dihadapi berkaitan dengan penggunaan anestesi umum adalah dalam melakukan penilaian nyeri pada pasien yang tidak sadar. Refleks dilatasi pupil merupakan penilaian stimulasi berbahaya dan efek analgesik di bawah anestesi inhalasi. Diameter pupil juga dinyatakan sebagai ukuran kadar norepinefrin. Belum ada penelitian yang mengkaji perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane yang diukur dengan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

Metode: Desain penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar tunggal. Populasi penelitian yaitu seluruh pasien yang menjalani pembedahan dengan anestesi umum menggunakan *Laryngeal Mask Airway* (LMA). Sampel dibagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok I (isoflurane) dan kelompok II (sevoflurane). Dilakukan preoksigenasi dengan menggunakan 1,0 MAC. Setelah target *bispectral index score* (BIS) 40-65 tercapai, dilakukan insersi LMA. Setelah tercapai MAC 1,0, dilakukan pengambilan sampel darah pertama untuk pemeriksaan kadar norepinefrin. Dilakukan pupilometri dan stimulasi tetanik, dicatat skor *pupillary pain index* (PPI) yang didapatkan, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah kedua untuk pemeriksaan kadar norepinefrin.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perbandingan skor PPI antara kelompok isoflurane dan sevofluran. Kadar norepinefrin setelah stimulasi lebih tinggi secara signifikan pada kelompok sevofluran.

Simpulan: Efek antinosiseptif isoflurane setara dengan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil. Efek antinosiseptif sevoflurane lebih baik dibandingkan isoflurane berdasarkan kadar norepinefrin. Isoflurane mungkin memiliki mekanisme antinosiseptif lain selain jalur norepinefrin.

Kata Kunci: isoflurane; norepinefrin; refleks dilatasi pupil; sevoflurane



Comparison of Antinociceptive Effects of Isoflurane and Sevoflurane Based on Pupillary Dilation Reflex and Norepinephrine Levels Using a Minimum Alveolar Concentration of 1.0

Ahmad Ulil Albab^{1,2*}, Nur Surya Wirawan^{1,2}, Ratnawati^{1,3}, Syafri Kamsul Arif^{1,2}, Alamsyah Ambo Ala Husain^{1,4}, Andi Adil^{1,2}

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia
3. Siti Fatimah Maternal and Child Hospital, Makassar, Indonesia
4. Bhayangkara Hospital, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i1.369

ABSTRACT

Background: The challenge faced in the use of general anesthesia is in assessing pain in unconscious patients. Reflex pupil dilation is an assessment of noxious stimulation and analgesic effects under inhalation anesthesia. Pupil diameter is also expressed as a measure of norepinephrine levels. There have been no studies examining the comparison of the antinociceptive effects between isoflurane and sevoflurane as measured by reflex pupil dilation and norepinephrine levels below the equivalent minimum alveolar concentration. This study aims to determine the comparison of the antinociceptive effects of isoflurane and sevoflurane based on pupil dilation reflex and norepinephrine levels using a minimum alveolar concentration of 1.0.

Methods: The study design was a single-blind, randomized clinical trial. The study population was all patients who underwent surgery under general anesthesia using LMA. The samples were divided into two groups randomly, namely group I (isoflurane) and group II (sevoflurane). Preoxygenation was carried out using 1.0 MAC. After the target bispectral index (BIS) score of 40-65 is achieved, a LMA is inserted. After reaching MAC 1.0, the first blood sample was taken to check norepinephrine levels. Pupillometry and tetanic stimulation were carried out, the PPI score obtained was recorded, then the second blood sample was taken to check norepinephrine levels.

Results: There was no significant difference in the comparison of PPI scores between the isoflurane and sevoflurane groups. Norepinephrine levels after stimulation were significantly higher in the sevoflurane group.

Conclusion: The antinociceptive effect of isoflurane is equivalent to sevoflurane based on pupillary dilation reflex. The antinociceptive effect of sevoflurane is better than isoflurane based on norepinephrine levels. Isoflurane may have other antinociceptive mechanisms besides the norepinephrine pathway.

Keywords: isoflurane; norepinephrine; reflex pupil dilation; sevoflurane

PENDAHULUAN

Anestesi umum banyak digunakan dalam prosedur pembedahan.¹ Alasan utama penggunaan anestesi umum adalah nosisepsi yang diinduksi oleh pembedahan, karena robekan jaringan dan peradangan. Jika tidak dikontrol, gangguan nosiseptif dapat menjadi penyebab utama respons hemodinamik, stres intraoperatif, serta sindrom nyeri kronis pasca operasi.² Mempertahankan tanda-tanda vital dan biokimia darah dalam kisaran normal selama anestesi sangat menentukan keberhasilan hasil pembedahan dan bahkan kelangsungan hidup pasien.¹

Tantangan yang dihadapi berkaitan dengan penggunaan anestesi umum adalah dalam melakukan penilaian nyeri pada pasien yang tidak sadar di bawah anestesi umum. Di bawah anestesi umum, komunikasi tidak mungkin dilakukan karena pasien tidak sadar. Pengukuran nosisepsi yang memadai dapat dilakukan dengan titrasi analgesik untuk menghindari kelebihan atau kekurangan dosis. Semakin banyak penelitian berupaya untuk meminimalkan dosis opioid untuk mengurangi efek samping. Penilaian nosiseptif yang benar dan dilakukan berdasarkan kondisi secara individual merupakan tatalaksana penilaian yang ideal. Tanda-tanda vital (denyut jantung, tekanan darah sistolik) atau respon alat gerak banyak digunakan sebagai indikator nosisepsi yang dapat diandalkan pada pasien tidak sadar di bawah anestesi umum.³

Refleks dilatasi pupil telah dibuktikan menjadi ukuran yang sangat sensitif dari stimulasi berbahaya, berkorelasi dengan konsentrasi opioid.⁴ Diameter pupil menjadi ukuran stimulasi berbahaya yang lebih sensitif daripada variabel detak jantung, tekanan darah arteri, dan *index bispectral score* (BIS) yang umum digunakan pada pasien dengan anestesi inhalasi.⁴ Refleks dilatasi pupil adalah prediktor respons analgesia yang lebih awal dan lebih sensitif daripada perubahan hemodinamik atau BIS di bawah anestesi umum. Refleks dilatasi pupil dapat berguna untuk menilai nyeri pada pasien yang sulit berkomunikasi langsung. Terlepas dari mekanismenya, refleks dilatasi pupil pada pasien yang sadar setelah pulih dari anestesi adalah prediktor yang dapat diandalkan untuk tingkat analgesia karena mekanisme refleks dilatasi pupil

melibatkan komponen simpatis, refleks dilatasi pupil berbeda dalam kondisi teranestesi dan tidak teranestesi.⁵ Dengan demikian, refleks dilatasi pupil merupakan penilaian stimulasi berbahaya dan efek analgesik di bawah anestesi inhalasi sebagai alternatif perubahan hemodinamik dan indeks bispektral.⁴ Refleks pelebaran pupil merupakan peningkatan diameter pupil sebagai respons terhadap rangsangan nosiseptif, di mana dapat menggambarkan jumlah nosisepsi pada subjek yang tidak sadar.⁶ Saat ini, pengukuran refleks dilatasi pupil dengan pupilometri dengan protokol stimulasi berbahaya berhubungan dengan pemberian opioid pada pasien di bawah anestesi umum yang dapat menggambarkan efek antinosiseptif.³

Diameter pupil juga dinyatakan sebagai ukuran kadar norepinefrin.⁷ Hal ini karena ukuran pupil dikontrol dengan kuat oleh pelepasan asetilkolin (ACh) dan norepinefrin (NE).⁸ Pada tingkat saraf, ukuran pupil telah digunakan sebagai penanda aktivitas di *locus coeruleus* (LC), struktur kunci untuk pengaturan norepinefrin.⁹ Sebuah penelitian melaporkan bahwa antinosiseptif yang diinduksi asam ferulat yang diberikan secara oral dapat diinduksi dengan merangsang pelepasan norepinefrin, terutama seperti yang dilakukan agonis μ di medula spinalis, yang bekerja pada stimulasi α_2 -adrenoseptor pada neuron kolinergik.¹⁰

Efek antinosiseptif dari anestesi inhalasi terjadi melalui penekanan aktivitas yang dipicu oleh stimulus berbahaya di cornu dorsalis medula spinalis. Konsentrasi alveolar minimum (MAC) berfungsi sebagai ukuran standar potensi agen anestesi inhalasi yang didefinisikan sebagai konsentrasi anestesi pada 1 atmosfer yang menghasilkan imobilitas pada 50% subjek yang terpapar oleh sayatan bedah. Definisi ini mengandaikan bahwa nilai MAC yang setara dari anestesi yang berbeda memiliki potensi yang sama dalam praktik klinis, tetapi MAC berkorelasi buruk dengan derajat hipnosis.⁶

Anestesi seimbang yang ideal dihasilkan dari kombinasi yang tepat antara anestesi inhalasi dan suplemen anestesi seperti opioid. Untuk memastikan pemberian suplemen anestesi yang aman dan percepatan pemulihan dari anestesi umum, maka penting untuk memahami perbedaan sifat analgesik dan hipnosis

dari berbagai anestesi inhalasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa MAC yang ekuivalen dari dua anestesi inhalasi tidak akan menunjukkan sifat analgesik yang setara.¹¹ Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Kim *et al.* dalam melakukan perbandingan efek nosiseptif dari sevoflurane dan desflurane dengan hasil bahwa jumlah perubahan refleksi dilatasi pupil, rata-rata tekanan darah arteri dan detak jantung setelah *standardized noxious stimulation* (SNT) tidak berbeda antara anestesi sevoflurane dan desflurane. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sevoflurane dan desflurane mungkin tidak memiliki sifat antinosiseptif yang berbeda pada MAC yang setara.⁶

Selain sevoflurane dan desflurane, isoflurane juga mempunyai sifat antinosiseptif.¹² Isoflurane dan sevoflurane merupakan anestesi inhalasi yang memiliki efek serupa pada reseptor, namun berbeda dalam efeknya pada sistem glutamatergik. Isoflurane mengurangi pelepasan glutamat yang bergantung pada kalsium dengan cara yang berbanding terbalik dengan dosis. Konsentrasi isoflurane 0,5, 1,5, dan 3,0% mengurangi pelepasan glutamat masing-masing sebesar 56, 43, dan 36%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada dosis tinggi, anestesi isoflurane memiliki potensi untuk mempertahankan aktivitas eksitatorik ke tingkat yang lebih besar daripada sevoflurane.¹³ Namun belum ada penelitian yang mengkaji perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane yang diukur dengan refleksi dilatasi pupil dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane menggunakan refleksi dilatasi pupil dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian uji klinis acak tersamar tunggal, dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada Februari – April 2023.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang termasuk ke dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang menjalani pembedahan dengan anestesi umum dengan menggunakan LMA. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien berusia 18 - 60 tahun, pasien yang menjalani pembedahan menggunakan anestesi umum menggunakan LMA, status fisik ASA I-II, Indeks Massa Tubuh (IMT) 18,5 – 24,9 kg/m², dan setuju ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan sindrom Horner, Argyll-Pupil Robertson (tidak adanya refleks cahaya, dengan refleks akomodasi normal), pupil Adie (konstriksi lamban terhadap konstriksi ringan dan tonik dengan pelebaran kembali lambat), lesi otak tengah/pontin, dan adhesi pupil akibat uveitis/endoftalmitis, dan pasien yang menggunakan droperidol dan metoclopramide. Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah adanya komplikasi selama pemasangan LMA, pasien mengundurkan diri dari penelitian, dan pasien diberikan obat tambahan yang dapat mempengaruhi fungsi hemodinamik.

Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini mendapat rekomendasi kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia dengan (Nomor: 421/UN4.6.4.5.3L/PP36/2023), dan no protokol UH23050326, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua penderita diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela.

Prosedur Penelitian

Sampel dibagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok I (kelompok yang mendapatkan isoflurane) dan kelompok II (kelompok yang mendapatkan sevoflurane). Kedua kelompok diberikan premedikasi ranitidine IV 1 mg/kg, ondansetron IV 0,1 mg/kg, dan deksametason IV 0,1 mg/kg. Dilakukan pemasangan monitor standar (tekanan darah, EKG, *pulse oximetry*) dan monitor BIS. Propofol IV diberikan dengan dosis 1–2,5 mg/kgBB secara intravena melalui titrasi. Dilakukan preoksigenasi dengan menggunakan isoflurane pada kelompok I dan menggunakan sevoflurane untuk kelompok II 1,0 MAC. Setelah

target BIS 40-65 tercapai, dilakukan insersi LMA. Setelah tercapai MAC 1,0 isoflurane pada kelompok I dan sevoflurane pada kelompok II, dilakukan pengambilan sampel darah pertama untuk pemeriksaan kadar norepinefrin. Dilakukan pencatatan tekanan darah, laju nadi, dan skor BIS sebelum stimulasi. Dilakukan pupilometri dan stimulasi tetanik (1-8 detik, 100 Hz, 10-60 mA), lalu skor PPI dicatat. Selanjutnya dilakukan pencatatan tekanan darah, laju nadi dan BIS setelah stimulasi, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah kedua untuk pemeriksaan kadar norepinefrin.

Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik berupa rata-rata, dan standar deviasi, maupun frekuensi dan persentase, dengan menggunakan SPSS 23 untuk Windows. Perbandingan efek pemberian antara isoflurane dan sevoflurane dianalisis dengan uji perbandingan rata-rata sampel tidak berpasangan untuk data kontinu, yaitu menggunakan *Independent Samples t-test* untuk data berdistribusi normal dan *Mann-Whitney test* untuk data tidak berdistribusi normal. Efek antara sebelum dan sesudah pemberian isoflurane dan sevoflurane dianalisis menggunakan *Paired Samples t-test* untuk data berdistribusi normal dan *Kruskal-Wallis*

test untuk data tidak berdistribusi normal. Uji Normalitas dilakukan dengan *Saphiro Wilk test*. Perbandingan efek pemberian antara isoflurane dan sevoflurane untuk data kategorik dianalisis dengan *Chi-Square test* (X²). Syarat untuk uji *Chi-Square* adalah sel yang mempunyai nilai *expected* kurang 5 maksimal 20% dari jumlah sel. Jika syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi maka uji alternatifnya adalah uji Fisher. Untuk interpretasi hasil menggunakan derajat kemaknaan α (*alpha*) sebesar 5% dengan catatan jika $p < 0,05$ maka H_0 ditolak (ada hubungan antara variabel bebas dengan terikat), sedangkan bila $p > 0,05$ maka H_0 diterima (tidak ada hubungan antara variabel bebas dengan terikat).

HASIL PENELITIAN

Karakteristik sampel

Pada Tabel 1 disajikan data karakteristik sampel. Karakteristik sampel kelompok I dan II tidak berbeda secara statistik. Sehingga, kedua kelompok sampel penelitian ini homogen. Dapat diasumsikan, hasil penelitian ini tidak dipengaruhi oleh variabel usia, antropometrik, dan jenis kelamin. Perbandingan usia, berat badan, dan tinggi badan antara kedua kelompok diuji dengan *Independent T-test*. Sementara IMT diuji dengan uji *Mann-Whitney*, status fisik ASA diuji dengan uji Fisher Exact, dan jenis kelamin diuji dengan uji *Chi-square*.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Variabel	Kelompok I	Kelompok II	Nilai p
Usia (tahun)	40,74±9,89	37,50±10,19	0,367
Berat Badan (kg)	59,75±6,98	58,38±5,86	0,551
Tinggi Badan (cm)	162,00±1,66	161,88±4,56	0,950
IMT (kg/m ²)	23,65 (19,10-24,40)	22,35 (19,60-24,60)	0,323
Status Fisik ASA			
Kelas I	3	2	1,000
Kelas II	13	14	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	5	11	1,000
Perempuan	5	11	

Perbandingan efek antinoseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleksi dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0

Pada tabel 2, diperlihatkan perbandingan kadar norepinefrin sebelum dan setelah stimulasi nyeri antara kedua kelompok diuji dengan *Independent T-test*. Sementara perbandingan perubahan

kadar norepinefrin setelah stimulasi nyeri antara kedua kelompok diuji dengan uji *Mann-Whitney*. Hasilnya, kadar norepinefrin sebelum stimulasi pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan. Setelah stimulasi nyeri, kadar norepinefrin

kedua kelompok mengalami peningkatan. Kadar norepinefrin setelah stimulasi lebih tinggi pada kelompok sevofluran. Peningkatan yang lebih tinggi juga terjadi pada kelompok sevofluran dan hasil tersebut signifikan secara statistik.

Tabel 2. Perbandingan kadar norepinefrin (ng/ml) kedua kelompok sebelum dan setelah stimulasi

	Kelompok I	Kelompok II	Nilai p
NE Pra Stimulasi	2,29±0,53	2,14±0,50	0,393
NE Pasca Stimulasi	2,76±0,59	3,28±0,76	0,040*
Perubahan NE	0,48 (-0,38-1,2)	1,00 (0,64-2,43)	0,001**

*Diuji dengan uji Independent T-Test

**Diuji dengan uji Mann-Whitney

Tabel 3 menyajikan korelasi antara skor PPI dengan kadar norepinefrin pada kelompok isoflurane diuji dengan uji korelasi Spearman. Hasilnya, terdapat korelasi bermakna antara

skor PPI dengan perubahan kadar norepinefrin. Namun tidak terdapat korelasi yang signifikan antara skor PPI dengan kadar norepinefrin sebelum dan setelah stimulasi nyeri.

Tabel 3. Korelasi skor PPI dengan kadar norepinefrin pada kedua kelompok

Kelompok I (isoflurane)			R	P	
PPI	5 (2-8)	NE Pra Stimulasi	2,28 (1,41-3,17)	0,288	0,279
		NE Pasca Stimulasi	2,70 (1,62-3,88)	-0,179	0,507
		Perubahan NE	0,48 (-0,38-1,20)	-0,603	0,013*
Kelompok II (sevoflurane)			p	P	
PPI	4 (2-7)	NE Pra Stimulasi	2,05 (1,51-3,46)	-0,304	0,253
		NE Pasca Stimulasi	3,05 (2,38-4,92)	-0,527	0,036*
		Perubahan NE	1,00 (0,64-2,43)	-0,509	0,044*

*Signifikan, diuji dengan Korelasi Spearman

Tabel 4 menyajikan perbandingan skor PPI antara kelompok isoflurane dan sevoflurane diuji dengan uji *Mann-Whitney*. Hasilnya, skor

PPI kelompok isofluran cenderung lebih tinggi. Namun, hasil ini tidak signifikan secara statistik

Tabel 4. Perbandingan skor PPI antara kedua kelompok

	Kelompok I (isoflurane)	Kelompok II (sevoflurane)	Nilai p
PPI	5 (2-8)	4 (2-7)	0,270

Efek antinosisseptif isoflurane dan sevoflurane terhadap perubahan hemodinamik dan skor BIS dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0

Untuk menilai efek antinosisepsi isoflurane dan sevoflurane, dilakukan perbandingan antara parameter hemodinamik sebelum dan setelah stimulasi nyeri dengan *paired T-test*. Selain itu, dilakukan perbandingan kedalaman anestesi dengan pengukuran skor BIS sebelum dan

setelah stimulasi nyeri dengan uji *Wilcoxon*. Hasilnya kami sajikan pada Tabel 5 dan diperoleh tekanan darah sistol (TDS), tekanan darah diastole (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), dan laju nadi mengalami peningkatan yang signifikan secara statistik akibat stimulasi nyeri. Begitupun dengan skor BIS yang mengalami peningkatan yang signifikan secara statistik setelah stimulasi nyeri.

Tabel 5. Perbandingan perubahan hemodinamik dan skor BIS pada kedua kelompok sebelum dan setelah stimulasi

Hemodinamik dan skor BIS	Kelompok I (isoflurane)			Kelompok II (sevoflurane)		
	Pra Stimulasi	Pasca Stimulasi	Nilai p	Pra Stimulasi	Pasca Stimulasi	Nilai p
TDS (mmHg)	116,06±14,21	119,56±12,97	<0,001*	120,75±12,28	125,00±11,55	<0,001*
TDD (mmHg)	66,81±7,36	71,06±6,41	<0,001*	72,25±5,91	77,00±5,05	<0,001*
TAR (mmHg)	83,23±8,47	87,23±7,66	<0,001*	88,41±7,17	92,99±5,88	<0,001*
Laju nadi (kali/menit)	79,31±12,49	84,88±11,69	<0,001*	80,50 (54,00-92,00)	86,50 (59,00-94,00)	0,001**
BIS	31,00 (24,00-42,00)	32,00 (27,00-44,00)	0,005**	37,5 (28,0-46,0)	40,0 (29,0-51,0)	0,027**

*Signifikan, diuji dengan *Paired T-Test*

**Signifikan, diuji dengan uji *Wilcoxon*

Perbandingan efek antinosisseptif isoflurane dan sevoflurane terhadap hemodinamik dan skor BIS dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0

Dari hasil sebelumnya, didapatkan adanya peningkatan nilai ukur parameter hemodinamik dan skor BIS setelah stimulasi nyeri pada kelompok isoflurane dan sevoflurane. Sehingga, dilakukan perbandingan antara parameter hemodinamik dan skor BIS antara kedua kelompok sebagaimana disajikan pada Tabel 6. Tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, dan tekanan arteri rerata cenderung lebih tinggi pada kelompok sevoflurane. Namun, hanya tekanan darah diastol setelah stimulasi nyeri dan tekanan arteri rerata setelah stimulasi nyeri yang signifikan secara statistik. Meski demikian, kedua parameter tersebut masih dalam batas normal. Hasil lain yang didapatkan adalah tidak adanya perbedaan yang signifikan laju nadi antara kedua kelompok.

Dilakukan perbandingan skor BIS antara kedua

kelompok. Didapatkan skor BIS sebelum stimulasi nyeri yang lebih tinggi dan signifikan secara statistik dengan sevoflurane. Namun, skor BIS setelah stimulasi nyeri dan perubahannya tidak signifikan secara statistik pada kedua kelompok. Sehingga disimpulkan tidak ditemukan perbedaan skor BIS yang signifikan dengan stimulasi nyeri antara kedua kelompok.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Sampel yang diambil pada penelitian ini sebanyak 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok isoflurane dan kelompok sevoflurane. Pada penelitian ini, berdasarkan uji statistik yang dilakukan pada data yang diperoleh dengan variabel kendali yang telah ditetapkan yaitu umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh dan status fisik ASA didapatkan homogen.

Pada karakteristik umur, IMT, dan status fisik ASA

Tabel 6. Perbandingan perubahan hemodinamik antara kedua kelompok sebelum dan setelah stimulasi

	Kelompok I (isoflurane)	Kelompok II (sevoflurane)	Nilai p
TDS* Pra Stimulasi (mmHg)	116,06±14,21	120,75±12,28	0,326
TDS Pasca Stimulasi (mmHg)	119,56±12,97	125,00±11,55	0,220
Perubahan TDS (mmHg)	3,50±2,23	4,25±2,74	0,405
TDD** Pra Stimulasi (mmHg)	66,81±7,36	72,25±5,91	0,028
TDD Pasca Stimulasi (mmHg)	71,06±6,41	77,00±5,05	0,007*
Perubahan TDD (mmHg)	4,25±2,54	4,25±2,74	0,559
TAR*** Pra Stimulasi (mmHg)	83,23±8,47	88,41±7,17	0,072
TAR Pasca Stimulasi (mmHg)	87,23±7,66	92,99±5,88	0,023**
Perubahan TAR (mmHg)	3,99±2,08	4,58±2,05	0,428
LN ⁺ Pra Stimulasi (kali/menit)	79,31±12,49	76,50±12,47	0,529
LN Stimulasi (kali/menit)	86,50 (65,00-102,00)	86,50 (59,00-94,00)	0,445
Perubahan LN (kali/menit)	4,50 (0,00-18,00)	3,00 (-1,00-15,00)	0,287

*Signifikan, diuji dengan Independent T-Test

**Signifikan, diuji dengan uji Mann-Whitney

telah kami kontrol sejak awal pada kriteria inklusi agar tidak mempengaruhi hasil penelitian. Di mana umur pada sampel penelitian dibatasi dari usia 18-60 tahun, IMT 18,5-24,9 kg/m², dan status fisik ASA kelas 1 dan 2. Hal ini bertujuan untuk menghindari adanya inhomogenitas data pada sampel penelitian yang dapat mempengaruhi hasil dari penelitian.

Perbandingan efek antinosisseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleksi dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0

Pada penelitian ini didapatkan nilai mean dari skor PPI kelompok isoflurane adalah 4,88±1,82. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Larson *et al.* yang meneliti efek stimulasi noxious terhadap pupil pasien yang diberikan isoflurane pada konsentrasi 0,8 vol% dan 1,2 vol%, dan didapatkan penambahan diameter pupil >200% pada kedua kelompok.¹⁴ Hal yang mungkin menjadi penyebab perbedaan tersebut adalah perbedaan stimulasi noxious yang digunakan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Larson *et al.* stimulasi noxious yang digunakan adalah stimulasi listrik 65-70 mA, 100 Hz yang konstan selama 5 detik, sedangkan pada

penelitian ini stimulasi listrik yang diberikan oleh pupilometri *Algiscan* bersifat bertahap dari 10 mA sampai 60 mA, 100 Hz, dengan kenaikan 10 mA setiap detik, dan stimulasi akan berhenti apabila terdapat perubahan diameter pupil >13% dan diinterpretasi sebagai skor PPI.³ Pada penelitian ini nilai mean skor PPI yang didapatkan pada kelompok isoflurane dapat dikategorikan sebagai analgesia sedang berdasarkan respon terhadap stimulasi nyeri dari pupilometri *Algiscan*.³ Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sanders *et al.* yang meneliti efek antinosisepsi isoflurane pada semua kelompok umur tikus percobaan, disimpulkan bahwa isoflurane merupakan agen antinosisseptif yang efektif pada semua umur.⁸ Pada penelitian ini didapatkan ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kadar norepinefrin sebelum stimulasi nyeri dan setelah stimulasi nyeri pada kelompok isoflurane ($p < 0,05$). Peningkatan kadar norepinefrin tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti respon adrenergik terhadap stimulasi nyeri, stimulasi adrenergik oleh isofluran, atau kombinasi keduanya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Segawa *et al.* yang membandingkan efek isoflurane dan sevoflurane

terhadap respon katekolamin yang diinduksi stimulasi noxious pembedahan, didapatkan peningkatan kadar norepinephrine pada kedua kelompok yang berbanding lurus dengan peningkatan dosis anestesi inhalasi.¹⁵ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nishiyama *et al.* yang membandingkan efek peningkatan cepat konsentrasi isoflurane dan sevoflurane terhadap respon katekolamin dan hemodinamik selama fase rumatan anestesi, didapatkan peningkatan yang signifikan kadar norepinefrin dan epinefrin pada kelompok isoflurane.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan hubungan korelasi yang bermakna secara statistik antara skor PPI dengan perubahan kadar norepinefrin pada kelompok isoflurane ($p < 0,05$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Wade *et al.* yang meneliti mekanisme modulasi nosisepsi isoflurane pada tingkat spinal dan supra spinal pada tikus percobaan, didapatkan isoflurane pada konsentrasi klinis memberikan efek antinosisepsi melalui neuron noradrenergik dan α -2 adrenoseptor spinal, dan didapatkan pula efek antinosisepsi lain pada medula spinalis tanpa melalui mekanisme adrenergik.¹⁷ Hubungan refleks dilatasi pupil dengan kadar norepinefrin terkait stimulasi noxious pada pasien yang dianestesi umum diduga melalui aktivasi locus coeruleus dan inhibisi parasimpatis preganglionik yang dimediasi norepinefrin dan adrenoseptor α 2, sehingga pada penelitian ini semakin rendah skor PPI yang diperoleh pada kelompok isoflurane semakin tinggi peningkatan kadar norepinefrin yang didapatkan.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan nilai mean dari skor PPI kelompok sevoflurane adalah $4,13 \pm 1,45$. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kim *et al.* yang membandingkan efek antinosisseptif antara sevoflurane dan desflurane menggunakan refleks dilatasi pupil di bawah MAC yang ekuivalen, didapatkan tidak ada perbedaan perubahan amplitudo refleks dilatasi pupil pada kedua kelompok.¹⁷ Pada penelitian tersebut perubahan diameter dilatasi pupil dinyatakan dalam presentasi kemudian dibandingkan antara kedua kelompok, sehingga tidak dinilai tingkat analgesia pada masing-masing kelompok. Pada penelitian ini perubahan diameter dinyatakan dalam skor PPI dan dikategorikan berdasarkan tingkat analgesia sebelum dibandingkan antara

kedua kelompok. Pada penelitian ini nilai mean skor PPI yang didapatkan pada kelompok isoflurane dapat dikategorikan sebagai analgesia sedang berdasarkan respon terhadap stimulasi nyeri dari pupilometri *Algiscan*.³

Pada penelitian ini didapatkan ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kadar norepinefrin sebelum stimulasi nyeri dan setelah stimulasi nyeri pada kelompok sevoflurane ($p < 0,05$). Peningkatan kadar norepinefrin tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti respon adrenergik terhadap stimulasi nyeri, stimulasi adrenergik oleh sevofluran, atau kombinasi keduanya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ogasawara, dkk yang meneliti efek anestesi dengan sevoflurane terhadap metabolisme norepinefrin di otak tikus percobaan, didapatkan peningkatan kadar norepinefrin yang signifikan pada 20 menit pertama anestesi di pons, thalamus, dan hipokampus.¹⁹ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nishiyama *et al.* yang membandingkan efek peningkatan cepat konsentrasi isoflurane dan sevoflurane terhadap respon katekolamin dan hemodinamik selama fase rumatan anestesi, didapatkan peningkatan kadar norepinefrin yang tidak signifikan dan penurunan kadar epinefrin yang signifikan pada kelompok sevoflurane.¹⁶ Perbedaan penelitian yang dilakukan oleh Nishiyama *et al.* dan penelitian ini adalah adanya stimulasi nyeri yang diberikan melalui pupilometri *Algiscan*, sehingga memungkinkan adanya tambahan respon adrenergik akibat stimulasi nyeri.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan korelasi yang bermakna secara statistik antara skor PPI dengan perubahan kadar norepinefrin pada kelompok sevoflurane ($p < 0,05$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Inada, dkk yang meneliti efek sevoflurane dan desflurane terhadap respon nosiseptif substansia gelatinosa pada cornu dorsalis medula spinalis tikus percobaan, didapatkan sevoflurane dan desflurane pada dosis anestesi menekan aktivitas cornu dorsalis terutama melalui penghambatan arus eksitatorik post sinaptik di neuron substansia gelatinosa, yang akan berkontribusi pada sifat analgesiknya.¹⁰

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Sonohata *et al.* yang meneliti aksi norepinefrin pada neuron substansia gelatinosa pada medula spinalis tikus

percobaan, didapatkan kerja norepinefrin pada situs pre sinaptik untuk menurunkan stimulus noxious, dan menginduksi arus keluar neuron post sinaptik melalui aktivasi saluran K⁺ yang dimediasi protein G melalui α -2 adrenoseptor, sehingga menghasilkan efek antinosisseptif.²⁰ Hubungan refleks dilatasi pupil dengan kadar norepinefrin terkait stimulasi noxious pada pasien yang dianestesi umum diduga melalui aktivasi locus coeruleus dan inhibisi parasimpatis preganglionik yang dimediasi norepinefrin dan adrenoseptor α -2, sehingga pada penelitian ini semakin rendah skor PPI yang diperoleh pada kelompok sevoflurane semakin tinggi peningkatan kadar norepinefrin yang didapatkan seperti pada kelompok isoflurane.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan nilai mean skor PPI kelompok isoflurane lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok sevoflurane tetapi tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ajayan *et al.* yang membandingkan efek analgesik dan hipnotik antara sevoflurane dan isoflurane pada dosis yang setara yang menjalani operasi tulang belakang, didapatkan efek analgesik dan hipnotik yang setara antara isoflurane dan sevoflurane pada MAC 1.0.²¹ Pada penelitian Ajayan *et al.* penilaian efek analgesik menggunakan alat monitor entropy dengan mengukur perbedaan nilai antara status entropy dan respon entropy. Penelitian lain yang membandingkan efek antinosisseptif antara anestesi inhalasi menggunakan refleks dilatasi pupil masih sangat kurang. Penelitian sebelumnya yang menggunakan refleks dilatasi pupil dilakukan oleh Kim *et al.* yang membandingkan efek antinosisseptif antara sevoflurane dan desflurane dengan MAC yang ekuivalen, didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan sifat antinosisseptif diantara keduanya.¹⁷

Perubahan kadar norepinefrin kelompok sevoflurane lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok isoflurane dan signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Segawa *et al.* yang membandingkan efek isoflurane dan sevoflurane terhadap respon katekolamin yang diinduksi stimulasi noxious pembedahan, didapatkan peningkatan kadar norepinephrine pada kedua kelompok yang berbanding lurus dengan peningkatan dosis

anestesi inhalasi.¹⁵ Hasil tersebut sejalan dengan penelitian ini di mana didapatkan peningkatan kadar norepinephrine pada kedua kelompok, akan tetapi pada penelitian tersebut tidak dibandingkan perubahan kadar norepinefrin antara kedua kelompok.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nishiyama *et al.* yang membandingkan efek peningkatan cepat konsentrasi isoflurane dan sevoflurane terhadap respon katekolamin dan hemodinamik selama fase rumatan anestesi, didapatkan peningkatan kadar norepinefrin yang signifikan pada kelompok isoflurane, dan peningkatan kadar norepinefrin yang tidak signifikan pada kelompok sevoflurane. Hasil tersebut berbeda dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini dimana didapatkan peningkatan kadar norepinephrine yang bermakna pada kelompok isoflurane dan sevoflurane. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh perbedaan perlakuan dalam penelitian, dimana pada penelitian Nishiyama *et al.* hanya membandingkan perubahan norepinephrine terhadap peningkatan konsentrasi anestesi inhalasi pada setiap kelompok, dan tidak dilakukan stimulasi nyeri.

Perbandingan efek antinosisseptif isoflurane dan sevoflurane terhadap perubahan tekanan darah, denyut nadi dan skor BIS dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan darah rerata dan skor BIS antara sebelum dan setelah stimulasi nyeri pada kedua kelompok ($p < 0,05$). Hal tersebut mungkin disebabkan karena efek antinosisseptif isoflurane dan sevoflurane pada konsentrasi 1.0 MAC belum cukup untuk menekan respon hemodinamik akibat stimulasi nosisseptif. Selain itu pada kedua kelompok juga didapatkan peningkatan kadar norepinefrin yang signifikan antara sebelum dan setelah stimulasi ($p < 0,05$) yang mungkin berpengaruh terhadap perubahan hemodinamik. Perubahan tekanan darah dan denyut jantung yang didapatkan juga tidak sampai menyebabkan terjadinya hipertensi, takikardi, atau peningkatan yang lebih dari 20%. Hal tersebut mungkin disebabkan karena stimulasi nyeri yang diberikan oleh

pupilometri *Algiscan* berlangsung singkat dan bertahap, dan stimulasi akan berhenti secara otomatis apabila terjadi perubahan diameter pupil $>13\%$, sehingga respon hemodinamik berlebihan akibat stimulasi nyeri bisa dihindari. Refleks dilatasi pupil dengan cepat akan melemah setelah rangsangan nyeri menghilang, namun dapat menetap hingga beberapa menit tergantung dari intensitas dan durasi stimulasi, pemilihan obat yang digunakan, serta kepekaan individu terhadap stimulus nyeri.⁶

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan darah rerata dan skor BIS yang signifikan secara statistik antara kelompok isoflurane dan sevoflurane ($p>0,05$). Hal ini sejalan dengan hasil skor PPI pada kedua kelompok, dimana ditemukan nilai mean skor PPI pada kelompok isoflurane lebih tinggi daripada kelompok sevoflurane tetapi tidak bermakna secara statistik. Selain itu, tidak adanya perbedaan yang signifikan skor BIS pada kedua kelompok mungkin disebabkan efek hipnotik yang setara pada kedua kelompok pada MAC 1.0. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ajayan *et al.* yang membandingkan efek analgesik dan hipnotik antara sevoflurane dan isoflurane pada dosis yang setara yang menjalani operasi tulang belakang, didapatkan efek analgesik dan hipnotik yang setara antara isoflurane dan sevoflurane pada MAC 1.0.²¹ Efek isoflurane dan sevoflurane terhadap hemodinamik sejalan dengan penelitian Makwana, *et al.*²² Efek antinosisepsi sevoflurane terjadi melalui mekanisme supresi aktivitas impuls di cornu dorsalis medulla spinalis.²³

SIMPULAN

Efek antinosiseptif isoflurane setara dengan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil pada konsentrasi minimum alveolar 1.0. Perubahan kadar norepinefrin lebih tinggi pada sevoflurane dibandingkan dengan isoflurane setelah stimulasi nyeri pada konsentrasi minimum alveolar 1.0. Terdapat hubungan korelasi bermakna antara efek antinosiseptif dan perubahan kadar norepinefrin pada sevoflurane dan isoflurane pada konsentrasi minimum alveolar 1.0. Respon hemodinamik dan kedalaman anestesi isoflurane setara

dengan sevoflurane setelah stimulasi nyeri pada konsentrasi minimum alveolar 1.0. Efek antinosiseptif sevoflurane lebih baik dibandingkan isoflurane berdasarkan kadar norepinefrin pada konsentrasi minimum alveolar 1.0. Isoflurane mungkin memiliki mekanisme antinosiseptif lain selain jalur norepinefrin. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang membandingkan efek anti nosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane dengan konsentrasi minimum alveolar yang berbeda, serta perlu diadakan penelitian lanjutan dengan menggunakan jenis biomarker yang lain untuk lebih menunjukkan perbedaan antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yu Q, Li J, Dai CL, Li H, Iqbal K, Liu F, et al. Anesthesia with sevoflurane or isoflurane induces severe hypoglycemia in neonatal mice. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231090. doi: 10.1371/journal.pone.0231090.
2. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1246-58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
3. Wildemeersch D, Baeten M, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):19-23. doi: 10.21454/rjaic.7518.251.wil.
4. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schraye S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):614-9. doi: 10.1093/bja/ael073.
5. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R161. doi:

- 10.1186/cc12840.
6. Kim SY, Kim JY, Kim J, Yu S, Lee KH, Lee HS, et al. Comparison of Antinociceptive Properties Between Sevoflurane and Desflurane Using Pupillary Dilation Reflex Under Equivalent Minimum Alveolar Concentration: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2022;135(4):798-806. doi: 10.1213/ANE.0000000000006079.
 7. Einhäuser W, Stout J, Koch C, Carter O. Pupil dilation reflects perceptual selection and predicts subsequent stability in perceptual rivalry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(5):1704-9. doi: 10.1073/pnas.0707727105.
 8. Reimer J, McGinley MJ, Liu Y, Rodenkirch C, Wang Q, McCormick DA, et al. Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. *Nat Commun.* 2016;7:13289. doi: 10.1038/ncomms13289.
 9. Rudling M, Nyström P, Bölte S, Falck-Ytter T. Larger pupil dilation to nonsocial sounds in infants with subsequent autism diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022;63(7):793-801. doi: 10.1111/jcpp.13520.
 10. Bektaş N, Arslan R. Ferulik asitin santral antinosiseptif etkisine aracılık eden etki mekanizmaları. *Journal of Research in Pharmacy.* 2016;20(3):303-10.
 11. Ryu K, Song K, Kim J, Kim E, Kim SH. Comparison of the Analgesic Properties of Sevoflurane and Desflurane Using Surgical Pleth Index at Equi-Minimum Alveolar Concentration. *Int J Med Sci.* 2017;14(10):994-1001. doi: 10.7150/ijms.20291.
 12. Sanders RD, Patel N, Hossain M, Ma D, Maze M. Isoflurane exerts antinociceptive and hypnotic properties at all ages in Fischer rats. *Br J Anaesth.* 2005;95(3):393-9. doi: 10.1093/bja/aei182.
 13. Aksenov DP, Miller MJ, Dixon CJ, Wyrwicz AM. The effect of sevoflurane and isoflurane anesthesia on single unit and local field potentials. *Exp Brain Res.* 2019;237(6):1521-9. doi: 10.1007/s00221-019-05528-9.
 14. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 1993;76(5):1072-8. doi: 10.1213/00000539-199305000-00028.
 15. Segawa H, Mori K, Murakawa M, Kasai K, Shirakami G, Adachi T, et al. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. *Anesthesiology.* 1998;89(6):1407-13. doi: 10.1097/00000542-199812000-00018.
 16. Nishiyama T. Hemodynamic and catecholamine response to a rapid increase in isoflurane or sevoflurane concentration during a maintenance phase of anesthesia in humans. *J Anesth.* 2005;19(3):213-7. doi: 10.1007/s00540-005-0318-0.
 17. Kingery WS, Agashe GS, Guo TZ, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, et al. Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology.* 2002;96(2):367-74. doi: 10.1097/00000542-200202000-00023.
 18. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(3):254-85. doi: 10.2174/157015908785777193.
 19. Ogasawara H. Effects of sevoflurane anesthesia on norepinephrine metabolism in rat brain. *Masui.* 1992;41(1):78-85.
 20. Sonohata M, Furue H, Katafuchi T, Yasaka T, Doi A, Kumamoto E, et al. Actions of noradrenaline on substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord revealed by in vivo patch recording. *J Physiol.* 2004;555(Pt 2):515-26. doi: 10.1113/jphysiol.2003.054932.
 21. Ajayan N, Christudas J, Morris L, Hrishi AP. An Entropy-Based Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate the Analgesic and Hypnotic Effects of Equipotent Doses of Sevoflurane and Isoflurane in Patients Presenting for Spine Surgeries. *J Neurosci Rural Pract.* 2022;13(3):376-81. doi: 10.1055/

s-0042-1744228.

22. Makwana P, Parmar J, Patel P, Tandel V. Comparative Analysis of Sevoflurane and Isoflurane Effects on Hemodynamic Stability and Postoperative Recovery in Neurosurgical Procedures. *Afr J Bio Sc.* 2024;6(6):1880-92. doi:10.33472/AFJBS.6.6.2024.1880-1892.
23. Inada Y, Funai Y, Yamasaki H, Mori T, Nishikawa K. Effects of sevoflurane and desflurane on the nociceptive responses of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord dorsal horn: An in vivo patch-clamp analysis. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920903149. doi: 10.1177/1744806920903149.