



Pengaruh Amlodipin sebagai Adjuvan Analgetik terhadap Kadar IL-6, Konsumsi Opioid dan Skor Nyeri Pascabedah pada Operasi Timpanomastoidektomi

Hasmirah^{1*}, Nur Surya Wirawan¹, Madonna D. Datu¹, Burhanuddin Bahar²,
Andi Husni Tanra¹, Haizah Nurdin¹, Andi Alamsyah Irwan¹

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
2. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v43i2.383

ABSTRAK

Latar Belakang: Opioid merupakan agen antinosiseptif yang paling efektif untuk mengatasi nyeri pascabedah, tetapi penggunaannya dapat menimbulkan efek samping. Adjuvan diberikan untuk meningkatkan efek analgetik dan meminimalkan konsumsi opioid sehingga mengurangi efek samping opioid. Penghambat kanal kalsium (CCB) seperti amlodipin dapat digunakan sebagai adjuvan karena dapat mengurangi sinyal nyeri dengan cara yang berbeda dari opioid. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh amlodipin terhadap kadar IL-6, konsumsi opioid, dan skor nyeri setelah operasi timpanomastoidektomi.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar tunggal yang dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, dan rumah sakit jejaringnya. Sampel terdiri dari pasien yang menjalani operasi timpanomastoidektomi, yang dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok I (amlodipin) dan kelompok II (plasebo). Data yang dicatat meliputi konsumsi opioid, efek samping pascaoperasi, kadar IL-6, tekanan darah, denyut nadi, dan nyeri.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan pada skor VAS 6 jam setelah operasi, dengan skor lebih rendah di kelompok I. Tidak ada pasien yang membutuhkan opioid tambahan. Rerata tekanan arteri juga berbeda bermakna, lebih rendah pada kelompok I selama periode pengamatan. Kadar IL-6 lebih tinggi di kelompok II pada 6 dan 24 jam pascaoperasi. Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok pada perubahan kadar IL-6 dari T6 ke T24 dan dari T0 ke T24. Ditemukan korelasi lemah antara kadar IL-6 dan skor VAS pada 6 dan 24 jam, dengan nilai r masing-masing 0,373 dan 0,401.

Simpulan: Amlodipin dapat digunakan sebagai adjuvan analgetik karena dapat menurunkan skor nyeri pascabedah dan konsumsi opioid.

Kata Kunci: Amlodipin; adjuvan; opioid; nyeri pascabedah; VAS



The Effect of Amlodipine as an Analgetic Adjuvant on IL-6 Levels, Opioid Consumption, and Post-Operative Pain Score in Tympanomastoidectomy

Hasmirah^{1*}, Nur Surya Wirawan¹, Madonna D. Datu¹, Burhanuddin Bahar², Andi Husni Tanra¹, Haizah Nurdin¹, Andi Alamsyah Irwan¹

1. Department of Anesthesia, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University - RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
2. Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI:10.55497/majanestrcicar.v43i2.383

ABSTRACT

Background: Opioids are the most effective drugs for managing postoperative pain, but their use often causes side effects. Adjuvants are given to enhance analgesic effects and reduce opioid use, thereby minimizing side effects. Calcium channel blockers (CCBs) such as amlodipine can be used as adjuvants because they reduce pain signals through a different mechanism than opioids. This study aimed to assess the effect of amlodipine on IL-6 levels, opioid consumption, and postoperative pain after tympanomastoidectomy.

Methods: This was a single-blind randomized clinical trial conducted at Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Hasanuddin University Hospital, and its affiliated hospitals. Patients undergoing tympanomastoidectomy were randomly assigned to two groups: group I (amlodipine) and group II (placebo). Data collected included opioid consumption, postoperative side effects, IL-6 levels, blood pressure, pulse rate, and pain intensity.

Results: There was a significant difference in VAS scores at 6 hours after surgery, with group I having lower scores. No patient required rescue opioids. Mean arterial pressure was significantly lower in group I throughout the observation period. IL-6 levels were significantly higher in group II at 6 and 24 hours postoperatively. Significant differences in IL-6 changes were also observed between T6–T24 and T0–T24. A weak proportional correlation was found between IL-6 levels and VAS scores at both 6 and 24 hours, with *r* values of 0.373 and 0.401, respectively.

Conclusion: Amlodipine could be used as an analgesic adjuvant because it reduces postoperative pain scores and opioid consumption.

Keywords: Amlodipine; adjuvant; opioid; postoperative pain; VAS

PENDAHULUAN

Timpanomastoidektomi adalah operasi gabungan antara timpanoplasti dan mastoidektomi untuk mengatasi infeksi telinga yang merusak gendang telinga dan jaringan di dalam dan sekitar telinga.¹ Timpanomastoidektomi dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai metode anestesi. Namun, sebagian besar timpanomastoidektomi dilakukan dengan anestesi umum.^{2,3} Alasan utama di balik anestesi umum dalam pembedahan terkait dengan nosisepsi yang diinduksi melalui pembedahan karena robeknya jaringan dan inflamasi.⁴ Nyeri pascabedah penting untuk dikendalikan karena tidak hanya menimbulkan pengalaman yang tidak menyenangkan bagi pasien, namun juga dapat menimbulkan efek merugikan pada banyak organ.⁵

Opioid merupakan agen antinosiseptif yang paling efektif untuk mengatasi nyeri pascabedah.⁴ Oleh karena itu, opioid perlu diberikan segera setelah operasi dengan anestesi umum.³ Opioid yang banyak digunakan saat ini adalah fentanil, yang memiliki farmakokinetik yang baik karena secara teoritis memiliki respons analgetik yang lebih cepat dibandingkan dengan morfin. Opioid larut dalam lemak, sehingga memfasilitasi perjalanannya melintasi sawar darah-otak.⁵ Namun, penggunaan opioid dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan seperti depresi pernapasan, mual, muntah, retensi urin, konstipasi, ileus, dan pruritus.⁴ Penggunaan opioid secara terus-menerus juga dapat menyebabkan ketergantungan dan adiksi.⁶

Obat adjuvan dapat digunakan sebagai agen analgetik.⁴ Tujuan dari adjuvan adalah untuk meningkatkan efek analgetik dan meminimalkan konsumsi opioid sehingga mengurangi efek samping opioid. Adjuvan opioid memberikan alternatif baru dalam meredakan nyeri untuk mengatasi masalah toleransi opioid. Obat-obatan yang biasa digunakan sebagai agen adjuvan antara lain obat-obatan yang diindikasikan untuk meredakan nyeri serta obat-obatan yang bekerja untuk melengkapi kerja analgetik opioid pada sistem saraf pusat (SSP).⁷

Penghambat kanal kalsium (*Calcium Channel Blockers/CCB*) dapat digunakan sebagai agen adjuvan opioid karena mekanisme kerjanya yang saling melengkapi dengan mengurangi

transduksi sinyal nyeri.⁸ Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan inhibisi kanal kalsium voltage-gated di neuron sensorik, yang menghambat pelepasan glutamat, zat P, dan peptida terkait gen kalsitonin yang diketahui menginduksi respons nyeri. Mekanisme kedua yang diusulkan untuk keberhasilan penggunaan CCB tipe L sebagai adjuvan opioid terkait dengan hipotesis bahwa peningkatan influks kalsium neuron menyebabkan toleransi terhadap opioid.⁷ Namun, penelitian mengenai penggunaan CCB tipe L, khususnya amlodipin sebagai agen adjuvan opioid masih terbatas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh amlodipin dibandingkan kontrol terhadap kadar IL-6, konsumsi opioid, dan skor nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani operasi timpanomastoidektomi.

METODE PENELITIAN

Desain studi

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar tunggal yang dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, dan rumah sakit jaringan pendidikannya pada bulan Agustus – Oktober 2023. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien yang menjalani prosedur pembedahan timpanomastoidektomi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk mengikuti penelitian.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang direncanakan menjalani timpanomastoidektomi dengan anestesi umum, usia >18 tahun, berat badan (BB) 50-70 kg, tinggi badan 150-170 cm, indeks massa tubuh (BMI) 18,5 -29,9 kg/m², PS ASA I-II, dan setuju untuk mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi: pasien yang menolak penggunaan atau mempunyai kontraindikasi terhadap anestesi umum, pasien dengan riwayat hipotensi, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung dan kardiovaskular, serta pasien dengan riwayat konsumsi obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) sebelumnya. Kriteria *drop out* pada penelitian ini adalah pasien yang mengalami komplikasi selama penelitian dan pasien mengundurkan diri.

Prosedur Penelitian

Seluruh subjek menjalani anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan tambahan

untuk mengetahui status fisik dan rencana anestesi. Para pasien secara acak dibagi menjadi dua kelompok: kelompok I (amlodipin) dan kelompok II (plasebo). Sampel darah diambil untuk pemeriksaan IL-6 sebelum menjalani anestesi umum.

Pada kelompok I, pasien diberikan amlodipin dengan dosis 5 mg 6 jam sebelum operasi, sedangkan pada kelompok II pasien diberikan plasebo 6 jam sebelum operasi.

Kedua kelompok diberikan premedikasi dengan ranitidin intravena (IV) 1 mg/kg, ondansetron IV 0,1 mg/kg dan kemudian diposisikan di meja operasi dengan posisi terlentang. Premedikasi fentanil IV diberikan 2 mcg/kgBB/IV. Preoksigenasi menggunakan 100% O₂ 8 lpm melalui masker wajah selama 5 menit. Pasien diinduksi dengan pemberian propofol 1-2,5 mg/kgBB/IV (dosis titrasi) secara bolus lambat. Refleks *eyelid* dievaluasi, dan kemudian dilakukan ventilasi. Intubasi dilakukan dengan lidokain 1% 1 mg/kgBB/IV, atracurium 0,5 mg/kgBB/IV (bolus lambat). Pemeliharaan menggunakan O₂ 60% (O₂ 100% 2 liter/menit + air 2 liter/menit), isofluran 1,5-2 vol% titrasi melalui *endotracheal tube* (ETT), dan pasien diberikan analgetik dengan fentanil 0,5-1 mcg/kgBB/IV (dosis titrasi).

Penatalaksanaan nyeri pascabedah diberikan dengan parasetamol 1 gr/6 jam/intravena dan diberikan *rescue* fentanil dengan dosis 0,5-1 mcg/kgBB/IV (dosis titrasi) jika VAS > 4. Pada 6 dan 24 jam pascabedah dilakukan pengambilan sampel darah. Diambil untuk pemeriksaan interleukin (IL)-6. Jumlah konsumsi opioid, terjadinya efek samping pascabedah, tekanan darah, frekuensi denyut nadi, dan intensitas nyeri pada 6 dan 24 jam setelah operasi juga dicatat.

Analisis data

Analisis data penelitian menggunakan SPSS 23.0 for Windows. Analisis univariat dilakukan dengan menghitung jumlah, persentase rata-rata, median, dan simpangan baku variabel penelitian dan karakteristik pasien. Uji bivariat dengan mengetahui perbedaan antar kelompok dan masing-masing kelompok menggunakan *independent sampel T-test* dan *paired T-test* pada data yang berdistribusi normal, sedangkan Mann-Whitney U dan Wilcoxon Z test pada data tidak berdistribusi normal.

Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Untuk mengetahui perbedaan antara variabel dan seluruh data kategori digunakan uji Chi-Square (jika tidak ada nilai hitung yang diharapkan <5). Untuk nilai hitung yang diharapkan <5, data diuji dengan uji Fisher-exact.

Izin etik

Penelitian ini telah mendapatkan izin etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Nomor: 605/UN4.6.4.5.31/PP36/2023 dan Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Wahidin Sudirohusodo dengan Nomor: DP.04.03/D.XIX.2/16918/2023. Semua subjek penelitian menandatangani formulir persetujuan mengikuti penelitian.

HASIL PENELITIAN

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada umur, berat badan, tinggi badan, IMT ($p > 0,05$) antar kelompok (Tabel 1), sehingga data dapat dikatakan homogen. Mengenai perbandingan VAS antar kelompok, terdapat perbedaan yang signifikan antara VAS 6 jam setelah timpanomastoidektomi di mana rentang VAS pada kelompok I lebih rendah, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara VAS 24 jam setelah timpanomastoidektomi. Tidak ada pasien yang diberi *rescue* opioid.

Terdapat perbedaan bermakna rerata tekanan arteri antar kelompok yang menjalani timpanomastoidektomi pada menit ke-1, ke-5, ke-15, dan ke-30, dimana tekanan arteri pada kelompok perlakuan lebih rendah (Tabel 2). Mengenai kadar IL-6, terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar IL-6 antar kelompok pada 6 dan 24 jam setelah operasi, dimana kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok kontrol. Namun, tidak ditemukan perbedaan antara kadar IL-6 antar kelompok sebelum operasi (Tabel 3).

Mengenai perubahan kadar IL-6, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok pada T6-T24 dan T0-T24. Pada perbedaan T6-T24 terdapat perbedaan yang lebih tinggi pada kelompok kontrol, sedangkan pada T0-T24 perbedaannya lebih tinggi pada kelompok perlakuan. Namun tidak ditemukan perbedaan perubahan kadar IL-6 antar kelompok pada T0-T6 (Tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok 1	Kelompok 2	Nilai p
Usia (tahun), Mean ± SD	29,81 ± 10,37	26,50 ± 8,51	0,435 ^{ns}
BB (kg), Mean ± SD	59,36 ± 5,44	53,8 ± 5,65	0,053 ^{ns}
TB (cm), Mean ± SD	160,63 ± 3,88	157,70 ± 5,92	0,151 ^{ns}
IMT (kg/m ²), Mean ± SD	23,02 ± 2,18	21,65 ± 2,15	0,132 ^{ns}
VAS 6 jam pascabedah, Median (Min-Maks)	2 (1-2)	2 (2-3)	0,029*
VAS 24 jam pascabedah, Median (Min-Maks)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,132 ^{ns}

*signifikan, ^{ns}tidak signifikan

Tabel 2. Perbandingan tekanan arteri rata-rata antar kelompok

Waktu Pengukuran	Kelompok	Tekanan Arteri (Mean± SD)	Nilai p
Menit ke-1	I	77,60 ± 2,45	0,010*
	II	82,09 ± 4,57	
Menit ke-5	I	71,94 ± 3,27	0,018*
	II	77,13 ± 5,69	
Menit ke-15	I	70,51 ± 0,88	0,003*
	II	73,46 ± 2,68	
Menit ke-30	I	71,39 ± 4,07	0,003*
	II	76,23 ± 2,14	

*signifikan

Tabel 5 menunjukkan korelasi antara kadar IL-6 dibandingkan dengan nilai VAS. Terdapat korelasi antara nilai IL-6 dengan nilai VAS pada jam 6 dan 24 jam pascabedah dengan nilai r

pada jam 6 sebesar 0,373 yang menunjukkan korelasi proporsional yang lemah, dan 0,401 pada 24 jam setelah operasi yang menunjukkan korelasi proporsional yang lemah pula.

Tabel 3. Perbandingan kadar IL-6 antar kelompok

Waktu Pengukuran	Kelompok	Kadar IL-6 Median (Min-Max)	Nilai p
Pre-operasi	I	0,44(0,32-0,81)	0,099 ^{ns}
	II	0,73(0,30-0,91)	
6 jam pascaoperasi	I	0,85(0,25-1,53)	0,036*
	II	1,92(0,52-4,26)	
24 jam pascaoperasi	I	0,68(0,42-0,87)	0,002*
	II	1,18(0,55-4,55)	

*signifikan, ^{ns}tidak signifikan

Tabel 4. Perbandingan perubahan kadar IL-6 antar kelompok

Waktu Pengukuran	Kelompok	Δ IL-6	Nilai p
		Median (Min-Max)	
T0-T6	I	0,26(-0,48-1,21)	0,654 ^{ns}
	II	0,15(-1,61-3,38)	
T6-T24	I	0,50(-0,22-7,36)	0,001*
	II	0,54(-3,08-3,67)	
T0-T24	I	1,21(-0,23-8,57)	0,024*
	II	0,07 (-2,27-3,75)	

*signifikan, ^{ns}tidak signifikan**Tabel 5.** Perbandingan perubahan kadar IL-6 antar kelompok

Variabel	R	Nilai p
IL-6 vs VAS 6 jam pascaoperasi	0,373	0,046*
IL-6 vs VAS 24 jam pascaoperasi	0,401	0,027*

*signifikan

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, sebanyak 16 pasien diteliti, 8 pasien diberikan analgetik adjuvan amlodipin 5 mg 6 jam sebelum operasi dan 8 pasien diberikan plasebo sebelum operasi timpanomastoidektomi. VAS antara kelompok amlodipin dan plasebo menunjukkan perbedaan yang signifikan antara VAS 6 jam setelah timpanomastoidektomi, di mana rentang VAS pada amlodipin lebih rendah dibandingkan plasebo. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chincholkar *et al.* yang menyatakan bahwa CCB dalam hal ini amlodipin dapat digunakan sebagai bahan pembantu opioid untuk mengurangi nyeri. Hal ini terjadi karena mekanisme kerja yang saling melengkapi antara CCB dan opioid, sehingga mengurangi transduksi sinyal nyeri. Mekanisme CCB *voltage-gated* pada neuron sensorik menghambat pelepasan glutamat, zat P, dan peptida terkait gen kalsitonin, yang diketahui menginduksi respons nyeri.⁸

Dalam penelitian ini, tidak ada *rescue* opioid pascabedah yang diberikan dan juga tidak ada efek samping pascabedah pada kedua kelompok. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Reinert *et al.* yang juga

menegaskan bahwa CCB juga memiliki efek sebagai adjuvan opioid. Terdapat mekanisme di mana peningkatan influks kalsium ke neuron menyebabkan toleransi terhadap opioid, yang dapat menjadi dasar keberhasilan penggunaan CCB tipe-L sebagai adjuvan opioid.⁷

Terdapat perbedaan yang signifikan antara rerata tekanan arteri, di mana rerata tekanan arteri pada kelompok amlodipin lebih rendah pada semua waktu pengukuran. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kadam *et al.* Amlodipin, suatu CCB dihidropiridin, menghambat influks ion kalsium transmembran ke dalam otot polos pembuluh darah dan otot jantung dengan mengikat saluran kalsium *voltage-gated*. Hal ini menyebabkan penurunan curah jantung dan vasodilatasi pembuluh darah, yang berujung pada penurunan tekanan darah.⁹ Pada penelitian ini ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar IL-6 antar kelompok pascabedah dan tidak ada perbedaan sebelum operasi. Ditemukan juga perbedaan yang signifikan antara perubahan kadar IL-6 antar kelompok pada T6-T24 dan T0-T24. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Karakus *et al.* yang menyatakan bahwa amlodipin dapat menurunkan kadar IL-6.¹⁰ Efek penggunaan CCB

pada IL-6 terkait dengan dua cara kerja. Pertama adalah dari situs pengikatan kanal Ca^{2+} yang dioperasikan mengandung elemen transduksi sinyal yang tidak diketahui yang dapat diaktifkan melalui interaksi dengan penghambat kanal Ca^{2+} . Mekanisme lainnya adalah induksi transkripsi gen IL oleh penghambat kanal Ca^{2+} dimediasi melalui situs pengikatan membran yang tidak diketahui untuk kanal saluran Ca^{2+} yang terkait dengan jalur pensinyalan.¹¹

Dalam penelitian ini juga didapatkan korelasi antara kadar IL-6 dan nilai VAS. Kami menemukan korelasi antara kadar IL-6 dan nilai VAS pada 6 jam dan 24 jam pascabedah dengan korelasi lemah. Hal ini sesuai dengan penelitian Sebba *et al.* yang menyatakan bahwa ada korelasi antara nyeri dengan IL-6. Nyeri nosiseptif berhubungan dengan kadar IL-6, yang umumnya berperan dalam mekanisme nyeri dan inflamasi melalui interaksi tidak hanya dengan sel imun dan sel glial, namun juga neuron di sepanjang jalur nyeri.¹² IL-6 berkaitan erat dengan plastisitas nosiseptif melalui meningkatkan translasi di neuron sensorik. IL-6 juga telah terbukti berkontribusi terhadap sensitisasi nosiseptor dan sensitisasi sentral. Ini berarti bahwa peran IL-6 dalam keadaan patologis menunjukkan bahwa menargetkan IL-6 atau reseptornya dapat mengungkapkan intervensi terapeutik baru untuk pengelolaan nyeri patologis.^{13,14}

SIMPULAN

Amlodipin dapat digunakan sebagai adjuvan analgetik karena mengurangi skor nyeri pascabedah dan konsumsi opioid, serta berkorelasi positif dengan perubahan kadar IL-6. Efek antinosiseptif amlodipin lebih baik berdasarkan hasil pemeriksaan kadar IL-6, konsumsi opioid, dan skor nyeri pascabedah. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan efek amlodipin sebagai adjuvan analgetik pada berbagai dosis berbeda, waktu pengamatan yang lebih lama dan penelitian lebih lanjut menggunakan *biomarker* yang berbeda untuk menilai lebih baik efek amlodipin sebagai adjuvan analgetik. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasilnya. Pertama, jumlah subjek yang terlibat

relatif kecil, yakni hanya 16 pasien, sehingga kekuatan statistik dari temuan ini masih terbatas dan hasilnya belum dapat digeneralisasi ke populasi yang lebih luas. Selain itu, populasi penelitian dibatasi hanya pada pasien dengan karakteristik tertentu yang menjalani prosedur timpanomastoidotomi, seperti usia dan status fisik tertentu, yang juga membatasi penerapan hasil studi ini pada kelompok pasien lain dengan kondisi yang berbeda.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saskatchewan health Authority. Tympanoplasty Tympanomastoidectomy. Saskatchewan health Authority. 2019;(April):1–2.
2. Amorocho MRC. Anesthesia for Tympanomastoidectomy. *Anesthesiology*. 2017;p.281-5. doi: 10.1007/978-3-319-50141-3_36
3. Panda S, Naik C, Nanda R, Panda BK. Is General Anaesthesia Better for Tympanoplasty Than Local Anaesthesia? *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2020;7(37):2033-7. doi:10.18410/jebmh/2020/422.
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. Cadavid-Puentes A, Bermúdez-Guerrero FJ, Giraldo-Salazar O, Muñoz-Zapata F, Otálvaro-Henao J, Ruíz-Sierra J, et al. Comparison of the effectiveness of fentanyl versus morphine for severe postoperative pain management. A randomized, double blind, clinical trial. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2017;45(2):100-7. Doi: 10.1016/j.rcae.2016.12.004.
6. Dydyk AM, Jain NK, Gupta. M. Opioid Use Disorder. StatPearls Publishing. 2023;
7. Reinert JP, Tiemann AR, Barlow ML, Veronin MA. Evaluating the efficacy and safety of calcium channel blockers as adjunctive analgesics to opioid therapy: a literature review. *Journal of Pharmacy Practice and*

- Research. 2022;52(1):7–18. doi: 10.1002/jppr.1769.
8. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1315–34. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.066.
 9. Kadam PG, Jayaprakash, Shah VR. Postoperative hypotension associated with amlodipine. *Middle East Journal of Anesthesiology*. 2013;22(1):113–6.
 10. Karakus E, Halici Z, Albayrak A, Bayir Y, Demirci E, Aydin A, et al. Effects of Administration of Amlodipine and Lacidipine on Inflammation-Induced Bone Loss in the Ovariectomized Rat. *Inflammation*. 2016;39(1):336–46. doi: 10.1007/s10753-015-0254-6.
 11. Rödler S, Roth M, Nauck M, Tamm M, Block LH. Ca²⁺-channel blockers modulate the expression of interleukin-6 and interleukin-8 genes in human vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(10):2295–302. doi: 10.1016/s0022-2828(95)91803-5.
 12. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31–43. doi: 10.2147/OARRR.S291388.
 13. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):1–9. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6.
 14. Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine*. 2021;144(4):82–9. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582.