

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN *DEXAMETASONE* 5 mg DENGAN
DEXMEDETOMIDINE 20 µg SEBAGAI ADJUVANT
ANESTESI LOKAL *LEVOBUPIVACAINE* 0,5 % DAN
LIDOCAINE 2% PADA *PERIBULBAR BLOCK***

***THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF DEXAMETHASONE
5 MG AND DEXMEDETOMIDINE 20 µg AS AN ADJUVANT
TO LOCAL ANESTHESIA LEVOBUPIVACAINE 0,5% DAN
LIDOCAINE 2% IN PERIBULAR BLOCK***

ADY ASMAR

C113215101



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN *DEXAMETASONE* 5 mg DENGAN
DEXMEDETOMIDINE 20 µg SEBAGAI ADJUVANT
ANESTESI LOKAL *LEVOBUPIVACAINE* 0,5 % DAN
LIDOCAINE 2% PADA *PERIBULBAR BLOCK***

***THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF DEXAMETHASONE
5 MG AND DEXMEDETOMIDINE 20 µg AS AN ADJUVANT
TO LOCAL ANESTHESIA LEVOBUPIVACAINE 0,5% DAN
LIDOCAINE 2% IN PERIBULAR BLOCK***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri

Disusun dan diajukan Oleh:

ADY ASMAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON 5 mg DENGAN
DEXMEDETOMIDINE 20 µg SEBAGAI ADJUVAN ANESTESI LOKAL
LEVOBUPIVAKAIN 0,5 % DAN LIDOKAIN 2 % PADA PERIBULBAR BLOK**

Disusun dan diajukan oleh :

ADY ASMAR

Nomor Pokok : C113215101

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 06 Oktober 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR
NIP. 196408211997031001


dr. Muh. Rum, Sp.An-KIC
NIP. 197509182004111001


Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196403051999031002

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin




Prof. dr. Budu, Ph.D. SpM(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ady Asmar

No. Pokok : C113215101

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "Pengaruh Pemberian *Dexametasone* 5 mg dengan *Dexmedetomidine* 20 µg sebagai *Adjuvant* Anestesi Lokal *Levobupivacaine* 0,5 % dan *Lidocaine* 2% pada *Peribulbar Block*" adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makasar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Ady Asmar

PRAKATA

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materiil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. dr. Muh. Rum, Sp.An-KIC sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan karya akhir ini selesai.
4. Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO, selaku Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
7. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

9. Kepada almarhum dan almarhumah, kedua orang tua saya tercinta yang telah membesarkan saya penuh dengan cinta, saudara-saudara serta terkhusus istri tercinta yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
10. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, rasa hormat dan terima kasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti serta bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Februari 2021

Ady Asmar

ABSTRAK

ADY ASMAR. Pengaruh Pemberian Dexametasone 5 mg dengan Dexmedetomidine 20 µg sebagai Adjuvant Anestesi Lokal Levobupivacaine 0,5 % dan Lidocaine 2% pada Peribulbar Block (dibimbing oleh Andi Salahuddin dan Muhammad Rum).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian *dexmedetomidine* 20 mcg. deksametason 5 mg sebagai *adjuvant* terhadap onset dan durasi blok sensorik dan onset blok motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan *levobupivacain* 0.5 % + *lidokain* 2%.

Metode penelitian yang digunakan adalah uji klinis acak tersamar tunggal. Populasi penelitian adalah pasien yang menjalani operasi oftalmologi elektif. Pasien dibagi menjadi kelompok kontrol (*levobupivacaine* 0,5% 4 ml dan *lidocaine* 2% 4 ml ditambah normal saline 1 ml), kelompok *dexamethasone* (*levobupivacaine* 0,5% 4 ml dan *lidocaine* 2% 4 ml ditambah *dexamethasone* 5 mg 1 ml), dan kelompok *dexmedetomidine* (*levobupivacaine* 0,5% 4 ml dan *lidocaine* 2% 4 ml ditambah *dexmedetomidine* 20 mcg 1 ml). Awitan dan durasi blok sensorik dan motorik dinilai.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 42 pasien diinklusi dalam penelitian. Awitan blok sensorik dan motorik lebih cepat secara signifikan pada kelompok *dexmedetomidine* dibandingkan dengan kelompok lain ($p < 0,05$) Durasi blok sensorik dan motorik lebih panjang secara signifikan pada kelompok *dexmedetomidine* dibandingkan dengan kelompok lain ($p < 0,05$).

Kata kunci: *Dexametasone*, *Dexmedetomidine*, *Adjuvant*, Anestesi Lokal *Levobupivacaine*. *Lidocaine*, *Peribulbar Block*



ABSTRACT

ADY ASMAR. *The Effect of Administration of Dexamethasone 5 mg and Dexmedetomidine 20 ug as an Adjuvant to Local Anesthesia Levobupivacaine 0,5 % and Lidocaine 2% in Peribular Block* (**Andi Salahuddin** and **Muhammad Rum**)

The aim of this research is to determine the effect of administration of 20 mcg dexmedetomidine, 5 mg dexamethasone as adjuvant to the onset and duration of sensory block and motor block onset of peribulbar local anesthetics using levobupivacaine 0.5% +2% lidocaine.

This study was a single blind randomized clinical trial. Population of this study was patients who underwent elective ophthalmologic surgery. Patients were divided into three groups, i.e. control group (patients receiving 4 ml of levobupivacaine 0,5% and 4 ml of 2% lidocaine added with 1 ml of normal saline), dexamethasone group (patients receiving 4 ml of levobupivacaine 0,5% and 4 ml of 2% lidocaine added with 1 ml of dexamethasone 5 mg), and dexmedetomidine group (patients receiving 4 ml of levobupivacaine 0,5% and 4 ml of 2% lidocaine added with 1 ml of dexmedetomidine 20 mcg). Sensory and motor block onsets and durations were assessed.

The results of this study indicate that there are 42 patients included. Sensory and motoric block onset are found to be significantly faster in dexmedetomidine group compared to the other groups ($p < 0.05$). Sensory and motoric block duration is significantly longer in dexamethasone group compared to the other groups ($p < 0.05$).

Key words: dexamethasone, dexmedetomidine, adjuvant, local anesthesia, levobupivacaine, lidocaine, peribulbar block



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.4 Hipotesis Penelitian	10
1.5 Manfaat Penelitian	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Anatomi Mata	12
2.2 Fisiologi Tekanan Intraokuler	20
2.3 Evaluasi Preoperatif Untuk Prosedur Bedah Oftalmologi	26
2.4 Teknik Anestesi Regional Pada Bedah Mata dan Mekanisme Nyeri	28
2.5 Dexmedetomidine	49
2.6 Deksamethasone	55
2.7 <i>Brahma Score</i>	63
BAB III. KERANGKA TEORI	64

BAB IV. KERANGKA KONSEP	65
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	66
5.1 Desain Penelitian.....	66
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	66
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	66
5.4 Perkiraan Besar Sampel	67
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out.....	68
5.6 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	69
5.7 Metode Kerja	69
5.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	72
5.9 Definisi Operasional	74
5.10 Kriteria Objektif	76
5.11 Pengolahan dan Analisis Data.....	77
5.12 Jadwal Penelitian.....	78
5.13 Personalia Penelitian	78
5.14 Alur Penelitian	79
BAB VI. HASIL PENELITIAN	80
6.1 Karakteristik Sampel Berdasarkan Kelompok	80
6.2 Perbandingan Durasi Operasi	81
6.3 Perbandingan Onset Blok.....	83
6.4 Perbandingan Durasi Blok.....	85
BAB VII. PEMBAHASAN	89
7.1 Karakteristik Sampel.....	89
7.2 Perbandingan Onset Blok	89
7.3 Perbandingan Durasi Blok	95
BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN	100
8.1 Kesimpulan	100
8.2 Saran	101
DAFTAR PUSTAKA	102

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
BAB II		
Tabel 1.	Otot-otot ekstra okuler : inervasi dan fungsi.....	18
Tabel 2.	Faktor kardio dan respirasi yang mempengaruhi tekanan intraokuler	26
Tabel 3.	Komplikasi yang jarang dari Blok Regional1	34
Tabel 4.	Menghindari Komplikasi Regional.....	36
Tabel 5.	Skor brahma	63
BAB VI		
Tabel 1.	Karakteristik sampel berdasarkan sebaran jenis kelamin	80
Tabel 2.	Karakteristik sampel berdasarkan sebaran ASA PS	80
Tabel 3.	Statistik deskriptif Umur dan IMT	81
Tabel 4.	Perbandingan Durasi Operasi.....	82
Tabel 5.	Perbandingan onset blok sensorik dan motorik	83
Tabel 6.	Perbandingan durasi blok sensorik dan motorik	86

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 1. Otot mata dan ekstraokular, tampilan superior, menunjukkan penyisipan otot ekstraokular	12
Gambar 2. Orbit : Tampilan superior.	14
Gambar 3. Otot mata dan ekstraokular, tampak anterior	15
Gambar 4. Jalur umum dari saraf kranial trigeminal atau kelima dan serta akar sensorik dan motorik	17
Gambar 5. Kuadran orbita tampak anterior	19
Gambar 6. Bola mata potongan sagittal	20
Gambar 7. Foto mata dengan lingkaran hijau sebagai titik penyisipan jarum yang dimodifikasi dan lingkaran merah untuk titik penyisipan yang diajarkan secara tradisional (titik pertemuan bagian tengah dan sepertiga lateral kelopak mata bawah)	31
Gambar 8. Foto menunjukkan titik penusukan yang dimodifikasi di bawah kantung lateral	32
Gambar 9. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi	42
Gambar 10. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi.	43
Gambar 11. Struktur kimia dexmedetomidine. Dikutip dari kepustakaan	50
Gambar 12. Struktur kimia dexamethasone	56
Gambar 13. Transmisi nyeri dan tempat kerja dexamethasone	62

DAFTAR GRAFIK

Nomor	Halaman
Grafik 1. Tekanan arteri rata-rata.....	82
Grafik 2. Laju jantung.....	82
Grafik 3. Perbandingan Onset Blok Sensorik Bola Mata.....	84
Grafik 4. Perbandingan Onset Blok Motorik Bola Mata.....	85
Grafik 5. Perbandingan Onset Blok Motorik Palpebra.....	85
Grafik 6. Perbandingan Durasi Blok Sensorik.....	87
Grafik 7. Perbandingan Durasi Blok Motorik Bola Mata	87
Grafik 8. Perbandingan Durasi Blok Motorik Palpebra.....	88

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Operasi mata termasuk dalam kelompok operasi beresiko, walaupun kurangnya risiko kehilangan darah dan/atau pergeseran cairan bahkan dengan perpanjangan operasi. Namun, pasien yang menjalani operasi retina sering menderita beberapa komorbiditas seperti diabetes mellitus, hipertensi, atau gangguan jantung. Komorbiditas ini meningkatkan risiko anestesi terutama dengan penggunaan teknik anestesi umum. Oleh karena itu, teknik anestesi regional mata seperti blok peribulbar, retrobulbar, dan subtenon sebagian besar digunakan untuk operasi mata di banyak pusat besar di seluruh dunia. Ini memiliki keuntungan dari segi penurunan risiko perioperatif, meningkatkan analgesia pasca operasi, penurunan biaya, dan meningkatkan rehabilitasi pasca operasi (Ahmed SA *et al.*, 2018).

Penggunaan laser di retina, teknik bedah baru untuk vitreoretinal, dan pemberian obat intravitreal merupakan pilihan tindakan umum pada penyakit vitreoretinal. Peningkatan jumlah prosedur invasif di retina memiliki kelebihan dan kekurangan, diantara kelemahannya adalah ketidaknyamanan yang terkait dengan prosedur. Oleh karena nyeri yang berhubungan dengan prosedur vitreoretinal dan pilihan pengobatannya telah menjadi fokus beberapa studi ophthalmologi (Ribeiro JAS *et al.*, 2014). Salah satu tindakan untuk penanganan perdarahan vitreous, ablasi

retina, lubang macula, dan penyakit vitreoretina lainnya yaitu dengan vitrektomi pars plana, dimana tindakan vitrektomi pars plana ini merupakan prosedur bedah paling sering pada ophthalmologi di seluruh dunia dengan lebih dari 500.000 tindakan setiap tahunnya. Secara khusus, *small-gauge vitrectomy* telah mendapat popularitas karena waktu bedah yang singkat, manipulasi jaringan yang lebih sedikit, namun tetap memiliki masalah post operasi yaitu nyeri yang masih dirasakan pasien. Resiko komplikasi intra maupun post operatif pada penggunaan anestesi umum menjadikan modalitas anestesi lokal sangatlah penting sebagai suatu pilihan untuk anestesi pada operasi vitrektomi pars plana disamping resiko intra dan post operasi yang lebih kurang anestesi lokal juga memiliki analgesia post operasi (Mimouni M *et al.*, 2019).

Anestesi regional telah mendapatkan perhatian yang lebih luas, terutama dalam berbagai bedah mata. Mayoritas pasien yang menjalani operasi mata adalah geriatri, dengan beberapa penyakit kronis, dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas di bawah anestesi umum. Blok mata yang berbeda telah dipraktekkan dengan sukses. Anestesi peribulbar secara luas dipraktekkan sekarang sebagai blok regional yang aman untuk operasi mata. Namun, durasi terbatas dari blok ini terbukti menjadi masalah utama yang dihadapi selama operasi vitreoretinal. Beberapa obat ditambahkan sebagai bahan tambahan untuk anestesi lokal, seperti adrenalin, natrium bikarbonat, dan hyaluronidase, dan efeknya telah dipelajari. Tujuan dari penambahan ini adalah untuk

meningkatkan kualitas dan durasi anestesi dan analgesia pasca operasi (Alzeftawy AE & El Morad MB, 2018).

Penambahan adjuvant untuk anestesi lokal di blok peribulbar bisa menjadi metode untuk memperpanjang durasi blok. Banyak obat telah ditambahkan termasuk opioid, klonidin, ketamin, dan deksametason. Semua bisa disuntikkan baik secara intratekal, ekstradural, atau ke saraf perifer. Namun, semua memiliki efek samping baik ketidakstabilan hemodinamik, peningkatan tekanan intraokuler, depresi pernafasan serta efek samping gastrointestinal. Blok Peribulbar adalah teknik yang jauh lebih sederhana, cepat, dan aman, terutama pada pasien usia lanjut yang dimana penggunaan anestesi umum dan narkotika biasanya dilakukan dengan sangat hati-hati (Mahmoud MS *et al.*, 2013).

Dexmedetomidine adalah agonis alpha 2-adrenoreseptor sangat selektif yang memiliki rasio selektivitas alpha 2 dibandingkan alpha 1 adalah 1600: 1; oleh karena itu, delapan kali lebih kuat daripada clonidine. Dexmedetomidine meningkatkan blokade saraf pusat dan perifer ketika ditambahkan ke anestesi lokal sebagai regimen adjuvant, sehingga memberikan kualitas anestesi yang lebih baik serta analgesia pasca operasi (Alzeftawy AE & El Morad MB, 2018). Mekanisme pasti tentang agonis reseptor alfa 2 adrenergik dalam menghasilkan analgesia belum sepenuhnya dipahami, namun hal tersebut bisa dijelaskan oleh banyak mekanisme. Secara perifer, alfa 2 agonis menurunkan pelepasan norepinefrin dan menyebabkan penghambatan potensi aksi reseptor

independen alfa 2. Pada saraf pusat, agonis alfa 2 menghambat pelepasan substansi P di jalur nosiseptif pada neuron dorsal dan mengaktifkan adrenoseptor alfa 2 (El-Shmaa NS *et al.*, 2018).

El-Shmaa *et al.*, dalam penelitian yang dipublikasi tahun 2018 tentang efek penambahan dua dosis berbeda dari dexmedetomidine yaitu 15 mcg dan 30 mcg pada anestesi lokal campuran lidokain dengan levobupivakaine pada operasi vitreoretinal dengan teknik peribulbar blok, dimana hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa kelompok yang ditambahkan dexmedetomidine baik itu 15 mcg maupun 30 mcg sebagai adjuvant secara signifikan memberikan efek mempercepat onset blok anestesi lokal serta memperpanjang durasi analgesia bola mata (El-Shmaa NS *et al.*, 2018).

Hasil penelitian lain oleh Hafez *et al* (2016), dalam studi mereka tentang pengaruh penambahan dexmedetomidine dengan perbandingan dosis 15 mcg, 20 mcg, serta dexmedetomidine 25 mcg pada anestesi lokal untuk blok peribulbar pada operasi vitreoretinal dicampur ke lidocaine 2% dan bupivacaine 0,5% menyimpulkan bahwa dexmedetomidine memperpendek timbulnya blok sensorik dan motorik (Hafez *et al.*, 2016).

Sementara Shoukry A dan timnya di Cairo, meneliti tentang efek dan keamanan pemberian adjuvant magnesium sulfat 50 mg dibandingkan dengan dexmedetomidine 50 mcg pada operasi vitreoretinal dengan fasilitasi anestesi menggunakan peribulbar blok, hasil penelitian menyimpulkan bahwa penambahan kedua adjuvant tersebut pada

anestesi lokal campuran lidokain dengan bupivakain memberikan efek yang sama dalam mempercepat onset blok serta memperpanjang durasi blok anestesi lokal serta aman untuk digunakan (Shoukry A & El Kawy ASA, 2018).

Osi pada tahun 2012 meneliti tentang pengaruh penambahan dexmedetomidine pada anestesi blok axilaris terhadap mula kerja dan lama kerja, menyimpulkan bahwa penambahan adjuvant dexmedetomidine memperpanjang blok sensorik dan blok motorik, namun tidak menemukan efek dexmedetomidine dalam hal mempercepat onset blok sensorik dan onset blok motorik (Osi, 2012).

Botros JM dan temannya memakai dexmedetomidine sebagai adjuvant anestesi lokal dengan dosis 100 mcg pada obat anestesi lokal lidokaine dikombinasi dengan levobupivakaine dicampur dengan hyaluronidase dibandingkan dengan normal saline sebagai kontrol, dimana didapatkan hasil bahwa penambahan adjuvant dexmedetomidine secara signifikan meningkatkan durasi blok peribulbar dan durasi analgesik tanpa efek samping signifikan serta secara signifikan menurunkan tekanan intra okuler (Botros JM & Boulos ML, 2018).

Penelitian oleh Ye W *et al* (2015), menunjukkan penambahan dexmedetomidin 1 mcg/kgBB ke retrobulbar meningkatkan blok analgesia, sedasi, dan kepuasan pasien dan ahli bedah setelah operasi enukleasi tanpa meningkatkan timbulnya efek samping dengan skor VAS nyeri yang berkurang dan kebutuhan analgesia juga berkurang (Ye *et al.*, 2015).

Kortikostreoid merupakan anti-inflamasi yang bekerja dengan mekanisme menghambat enzim fosfolipase A2 sehingga akan mencegah pelepasan asam arakidonat yang memproduksi enzim cyclooxygenase (COX). Enzim COX inilah yang bertanggung jawab atas pembentukan prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi dan nyeri. Deksametason merupakan kortikosteroid dari golongan glukokortikoid yang mempunyai efek anti-inflamasi yang adekuat. Pemberian deksametason akan menekan pembentukan bradikinin dan juga pelepasan neuropeptida dari ujung-ujung saraf. Penekanan produksi prostaglandin oleh deksametason akan menghasilkan efek analgesia melalui penghambatan sintesis enzim cycloooksigenase di jaringan perifer tubuh. Deksametason juga menekan mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1- β (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6) (Erlangga ME dkk., 2015).

Deksametason merupakan steroid *long-acting* kuat yang telah menunjukkan kemanjuran sebagai adjuvant untuk anestesi lokal dalam berbagai penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Mahmoud et al. yang mempelajari pengaruh penambahan deksametason 4 mg ke bupivacaine 0,5% dibandingkan bupivacaine 0,5% tanpa aditif untuk blok peribulbar dalam operasi vitreoretinal menunjukkan durasi yang lebih lama dari akinesia mata, lebih lama durasi analgesia, lebih sedikit jumlah pasien yang membutuhkan obat tambahan, serta penurunan respon inflamasi terhadap operasi pada kelompok deksametason dibandingkan dengan

kelompok bupivacaine. Selain itu, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok sehubungan dengan onset blok kelopak mata dan akinesia bola mata, dan mereka menghubungkan temuan ini dengan onset deksametason yang lambat yang dimulai setelah 1-2 jam pemberiannya (Alzeftawy AE & El Morad MB, 2018; Mahmoud MS *et al.*, 2013).

Irwan dan kawan-kawan pada tahun 2014 meneliti tentang efek penambahan deksametason 5 mg pada bupivakain 0,5% terhadap mula dan lama kerja blokade sensorik anestesia epidural untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah memberikan sebuah kesimpulan bahwa penambahan deksametason 5 mg dalam bupivakain 0,5% memperpanjang lama kerja blokade sensorik anestesia epidural tetapi tidak mempercepat mula kerja/*onset* blokade sensorik anestesia epidural (Irwan dkk., 2015).

Purbawisesa I, dalam penelitiannya tentang penambahan deksametason dengan lidokain dan epinefrin dibandingkan dengan lidokain epinefrin tanpa deksametason pada blok pleksus brachialis, menyimpulkan bahwa, penambahan deksametason 8 mg pada kombinasi lidokain 1,6% + epinefrin 2,5 mcg/ml bermanfaat untuk menambah lama kerja blok sensorik dan motorik pada anestesi blok pleksus brachialis, namun tidak mempercepat mula kerja blok sensorik maupun motorik dibandingkan dengan lidokain + epinefrin saja (Purbawisesa I, 2012).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Erlangga ME dkk pada tahun 2013-2014 tentang perbandingan pemberian deksametason 10 mg

dengan 15 mg sebagai adjuvant analgetik intravena pada pasien yang menjalani radikal mastektomi termodifikasi menunjukkan bahwa pemberian deksametason 15 mg intravena lebih baik dibanding dengan deksametason 10 mg sebagai adjuvan analgetik dalam mengurangi nilai NRS pasca bedah saat mobilisasi pada pembedahan radikal mastektomi termodifikasi (Erlangga ME dkk., 2015).

Hashem NB et al. Pada penelitian mereka yang dipublikasi pada *Saudi Journal of Anaesthesia* pada tahun 2011 tentang penambahan deksametason pada bupivacaine untuk regional blok intrathecal pasien yang menjalani operasi orthopedik menyimpulkan bahwa penambahan deksametason secara signifikan memperpanjang durasi blok sensorik dan menurunkan penggunaan dosis opioid dalam manajemen nyeri pasca operasi (Hashem NB *et al.*, 2011).

Oleh karena masih kurangnya penelitian tentang penggunaan adjuvant pada anestesi lokal peribulbar blok terutama dalam membandingkan deksametason dan dexmedetomidine sehingga penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas anestesi lokal peribulbar pada pasien operasi oftalmologi menggunakan adjuvan dexmedetomidin 20 mcg dibandingkan dengan adjuvan deksametason 5 mg.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

Apakah ada pengaruh pemberian adjuvant dexmedetomidine 20 mcg dan juga deksametason 5 mg pada anestesi lokal peribulbar blok dengan levobupivakain 0,5 % + lidokain 2% pada peribulbar blok?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

- a. Mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian dexmedetomidine 20 mcg sebagai adjuvant pada anestesi lokal levobupivakain 0,5 % + lidokain 2 % pada peribulbar blok.
- b. Mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian deksametason 5 mg sebagai adjuvant pada anestesi lokal levobupivakain 0,5 % + lidokain 2 % pada peribulbar blok.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian dexmedetomidine 20 mcg terhadap onset blok sensorik dan onset blok motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan levobupivakain 0,5 % + lidokain 2%.
- b. Mengetahui pengaruh pemberian dexmedetomidine 20 mcg terhadap durasi blok sensorik dan durasi blok motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan levobupivakain 0,5 % + lidokain 2%.

- c. Mengetahui pengaruh pemberian deksametason 5 mg terhadap onset blok sensorik dan onset blok motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan levobupivakain 0,5 % + lidokainn 2%.
- d. Mengetahui pengaruh pemberian deksametason 5 mg terhadap durasi blok sensorik dan durasi blok motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan levobupivakain 0,5 % + lidokainn 2%.
- e. Membandingkan pengaruh adjuvant dexmedetomidine 20 mcg dengan deksametason 5 mg terhadap onset blok sensorik dan motorik serta durasi blok sensorik dan motorik anestesi lokal peribulbar dengan menggunakan levobupivakain 0,5 % + lidokainn 2 %.

1.4. Hipotesis Penelitian

Ada pengaruh pemberian dexmedetomidine 20 mcg dan deksametason 5 mg sebagai adjuvant pada peribulbar blok dengan menggunakan anestesi lokal levobupivakain 0,5 % + lidokain 2%.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan pengalaman kepada peneliti dalam pengetahuan penelitian
2. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian adjuvan dexmedetomidin 20 mcg dan dexamteason 5 mg terhadap onset dan

durasi blok sensorik dan motorik pada anestesi lokal peribulbar untuk operasi mata.

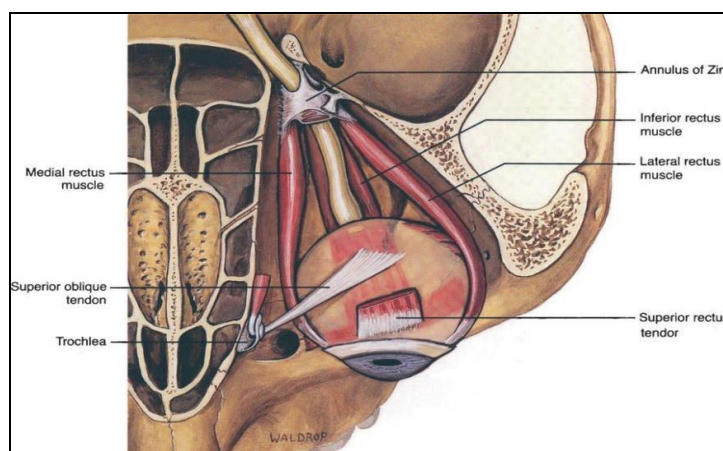
3. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan adjuvan dexmedetomidin dan deksametason pada anestesi lokal peribulbar untuk operasi mata.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Mata

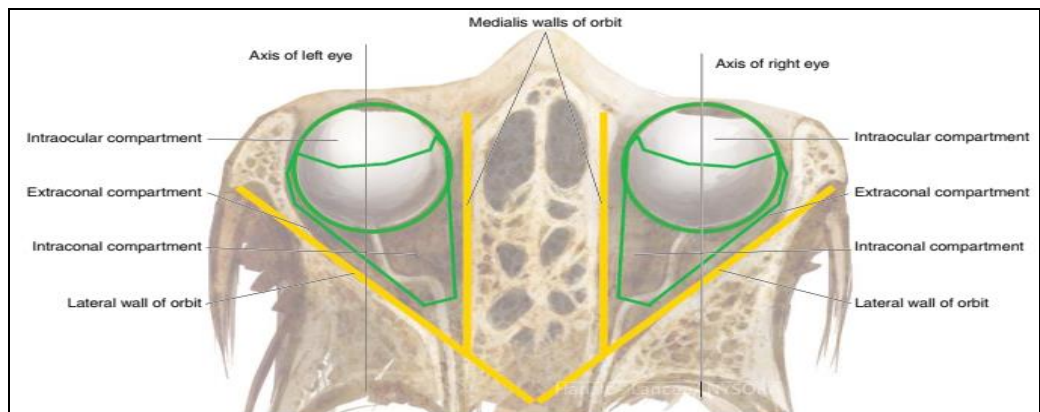
Pengetahuan tentang anatomi mata diperlukan untuk anestesi regional yang aman dan efektif. Mata terletak di dalam dua rongga tulang tengkorak yang disebut orbit. Orbit berbentuk piramida. Setiap mata atau bola mata diposisikan secara anterior di orbit dan menempati sekitar sepertiga dari orbit (Gambar 1) (Bourdeu K & Bayes J, 2018). Rongga masing-masing orbit membentuk potongan piramida, dengan puncak yang rata di belakang dan dasar trapesium menghadap anterolateral. Dinding medial (hidung) dari masing-masing orbit sejajar satu sama lain, sedangkan dinding lateral (temporal) saling tegak lurus. Setiap orbit memiliki volume sekitar 30 mL. Bagian anterior orbit jika dibuka memiliki tinggi sekitar 35 mm dan lebar 45 mm. Kedalaman orbit bervariasi menurut ras dan jenis kelamin tetapi rata-rata kurang lebih 40 mm (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Prineas S, 2017).



Gambar 1. Otot mata dan ekstraokular, tampilan superior, menunjukkan penyisipan otot ekstraokular. [Dutton JJ: Atlas of Clinical Surgical Orbital Anatomy. Philadelphia: WB Saunders; 1994.]

Bola mata memiliki segmen posterior yang besar (terdiri dari humor vitreous, retina, makula, dan akar saraf optik) dan segmen anterior berbentuk konveks kecil yang terdiri dari dua kamar. Ruang anterior tepat di belakang kornea diisi dengan *humour aqueous* yang dihasilkan oleh badan siliaris. Ruang posterior berisi lensa. Dua ruang dipisahkan oleh iris dan terhubung melalui pupil mata. Secara eksternal, celah melingkar antara kornea dan sklera (dengan konjungtiva atasnya) disebut limbus (Prineas S, 2017).

Panjang aksial (anteroposterior) bola mata dewasa rata-rata sekitar 24 mm; Namun, ini bisa menjadi lebih jauh pada individu yang miopia (> 26 mm) dan lebih pendek pada hipermetropia (turun hingga 20 mm). Sebagai patokan, jarak dari bagian depan bola mata ke ekuator adalah sekitar 12-15 mm, tetapi, jika mungkin, lebih baik untuk mengetahui panjang aksial mata yang diukur sebelum mencoba menyuntikkan di belakang ekuator (mis. , untuk pasien yang menjalani operasi katarak, data biometrik secara rutin ditemukan dalam catatan klinis dokter bedah). Lapisan sklera tertipis terletak di ekuator dan pada titik-titik insersi otot ekstraokular. Namun, pada mata miopia (dengan panjang aksial yang lebih panjang) memiliki peningkatan prevalensi staphyloma posterior, suatu kelemahan "*blow-out*" yang jarang terjadi pada lapisan fibrosa, yang menimbulkan risiko besar untuk perforasi bola mata dengan teknik *blind needle* (Prineas S, 2017).



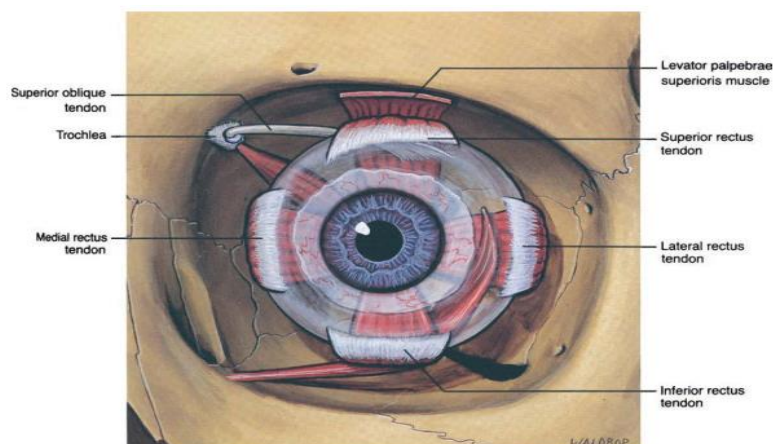
Gambar 2. Orbit : Tampakkan superior [Dutton JJ: Atlas of Clinical Surgical Orbital Anatomy. Philadelphia: WB Saunders; 1994.]

Otot-otot mata

Empat otot rektus dan dua otot oblik dari mata masuk secara anterior dekat ekuator bola mata. Secara posterior, otot-otot ini berasal dari apeks annulus komunis Zinn. Keempat otot rektus, berjalan secara posterior dari ekuator ke annulus Zinn, membentuk konus retrobulbar. Saraf optik melintasi konus dari bagian posterior globe dan memasuki orbit melalui anulus Zinn (Prineas S, 2017). Jarak dari annulus ke pelek orbital temporal inferior berkisar 42-54 mm. Sangat penting bahwa jarum tidak boleh dimasukkan terlalu jauh, dekat dengan anulus, di mana saraf dan pembuluh vital dikemas dengan rapat (Kumar CM & Chua A, 2019).

Bola mata dan konus otot retrobulbar menentukan tiga kompartemen anatomi klasik rongga orbital: intraokular, intrakonal, dan ekstrakonal. Namun konus retrobulbar tidak dilapisi oleh membran intermuskular dan, pada kenyataannya, ada interaksi langsung antara

ruang intrakonal dan ekstrakonal. Dengan demikian, blok peribulbar volume besar (ekstrakonal) secara teoritis dapat memberikan anestesi dan akinesia seefektif target blok retrobulbar volume kecil. Struktur dalam konus (ruang intrakonal) yang relevan untuk memberikan anestesi regional termasuk saraf siliaris (sensorik) posterior dari bola mata, ganglion siliaris, cabang saraf kranial III dan VI, saraf optik, cabang-cabang arteri dan vena ophthalmikus, serat parasimpatis dan simpatis, jaringan adiposa, dan septum (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Prineas S, 2017).



Gambar 3. Otot mata dan ekstraokular, tampak anterior. [Dutton JJ: Atlas Anatomi Orbital Bedah Klinis. Philadelphia: WB Saunders; 1994.]

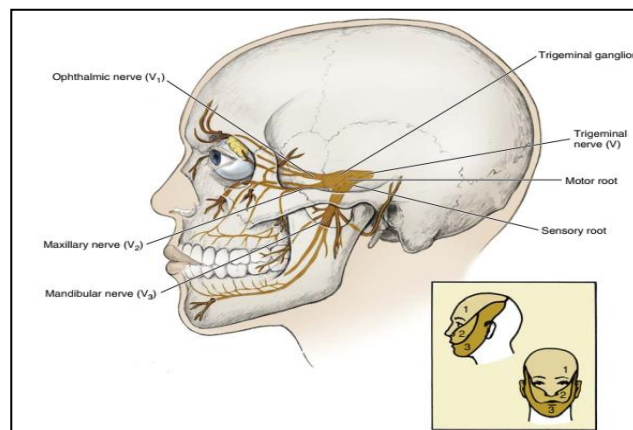
Innervasi Bola Mata

Divisi oftalmikus adalah cabang pertama dari saraf trigeminal. Cabang ini murni merupakan saraf sensorik dan merupakan yang terkecil dari tiga divisi. Saraf ini menginervasi bola mata, konjungtiva, kelenjar lakrimal, bagian selaput lendir hidung dan sinus paranasal, kulit bagian

dahi, kelopak mata, dan hidung. Ketika saraf mata (V1) lumpuh, konjungtiva mata menjadi tidak sensitif terhadap sentuhan (Wong DH, 1993). Saraf optik (II), saraf okulomotor (III, memiliki cabang superior dan inferior), saraf abduksen (VI), saraf nasosiliar (cabang saraf trigeminal), ganglion siliaris, dan pembuluh terletak di konus. Divisi oftalmikus dari saraf okulomotor terbagi menjadi cabang superior dan inferior sebelum muncul dari fisura orbital superior. Cabang superior mempersarafi otot superior rectus dan levator palpebrae superioris. Cabang inferior terbagi menjadi tiga untuk mempersarafi rektus medial, rektus inferior dan otot oblik inferior. Saraf abduksen muncul dari fisura orbital superior di bawah cabang inferior saraf okulomotor untuk mempersarafi otot rektus lateral. Saraf trochlear (IV) berjalan di luar konus tetapi kemudian bercabang dan memasuki konus untuk mempersarafi otot oblik superior (Kumar CM & Chua A, 2019).

Untuk memudahkan dalam mengingat saraf motorik yang menginervasi otot ekstraokular digunakan mnemonik *SO4-LR6* (superior oblique dipersarafi oleh n. kranialis IV, lateral rectus oleh n. kranialis VI, and otot ekstraokular lain oleh n. kranialis III.). Stimulasi parasimpatis yang berasal dari nervus kranialis III membuat kontraksi serat otot sphincter iris, yang menyebabkan konstiksi pupil atau miosis. Sebaliknya, serat simpatis yang berjalan bersama divisi oftalmik n. kranialis V merangsang serat dilator iris, akhirnya melebarkan pupil. Otot orbikularis oculi, dipersarafi oleh cabang zygomatik dari saraf fasialis (VII),

memungkinkan pasien untuk menutup kelopak mata dengan rapat. Saraf ini muncul dari foramen spinosum di dasar tengkorak, anterior mastoid dan di belakang daun telinga. Ia melewati kelenjar parotis sebelum melintasi kondilus mandibula dan kemudian secara superfisial melewati zygoma dan tulang malar sebelum serabut terminalnya bercabang untuk mempersarafi permukaan dalam orbicularis oculi. Saraf wajah juga memasok serabut parasimpatis sekomotorik ke kelenjar lakrimal dan kelenjar mukosa hidung dan palatina. Blokade anestesi lokal pada saraf fasialis dapat menjadi penting dalam pembedahan intraokular dengan menghilangkan tekanan yang disebabkan oleh kontraksi orbikularis oculi (Kumar CM & Chua A, 2019; Malamed SF, 2020).



Gambar 4. Jalur umum dari saraf kranial trigeminal atau kelima dan serta akar sensorik dan motorik, (Dari Fehrenbach MJ, Herring SW. Anatomi Kepala dan Leher. Edisi ke-3 St Louis: Saunders; 2007.)

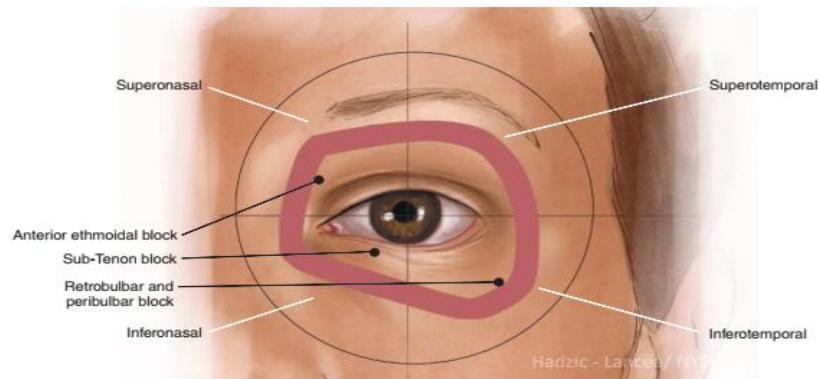
Tabel 1. Otot-otot ekstra okuler : inervasi dan fungsi (Bourdeu K, Bayes J, 2018)

Otot	Inervasi	Fungsi
Rektus superior	III (Oculomotor)	Elevasi
Rektus inferior	III (Oculomotor)	Depresi
Rektus medial	III (Oculomotor)	Adduksi
Oblik Inferior	III (Oculomotor)	Elevasi, abduksi, dan rotasi medial (intorsi)
Oblik superior	IV (Throclear)	Depresi, abduksi, dan rotasi eksternal (ekstorsi)
Rektus lateral	VI (Abdusens)	Abduksi

Kuadran Anatomi Bola Mata dan Orbit

Bola mata dapat dibagi dalam tiga bidang anatomi tegak lurus secara standar menjadi delapan "kuadran": superomedial anterior, superomedial posterior, dan sebagainya. Melihat dari depan, kuadran ekstraokular anterior yang sesuai dari orbit sering disebut sebagai superonasal, supratemporal, inferonasal, dan inferotemporal, di mana hidung memiliki arti yang sama dengan medial, dan temporal memiliki arti yang sama dengan lateral (Gambar 5). Ruang inferotemporal (atau inferolateral) biasanya merupakan yang terbesar dan paling tidak vaskular serta merupakan bagian kuadran yang disukai untuk blok-blok retrobulbar dan *single-shot* peribulbar modern. Kuadran inferonasal (atau inferomedial) paling populer untuk blok sub-Tenon. Kuadran superonasal (atau superomedial) cukup vaskular tetapi mengandung saraf ethmoidal

anterior, saraf yang berguna untuk memblok beberapa prosedur okuloplastik (Prineas S, 2017; Kumar CM & Chua A, 2019).

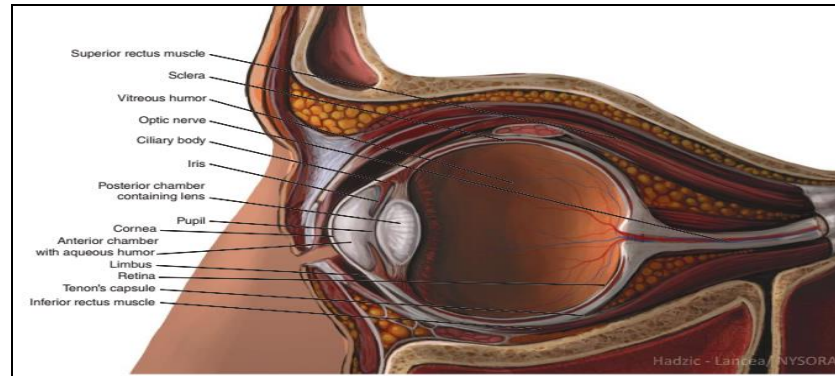


Gambar 5. Kuadran orbita tampak anterior [Dutton JJ: Atlas of Clinical Surgical Orbital Anatomy. Philadelphia: WB Saunders; 1994.]

Kapsul Tenon dan Sub-Tenon's Space

Bagian sklera dari bola mata dikelilingi oleh kapsul Tenon (juga dikenal sebagai selubung fasia bola mata), lapisan fibroelastik yang membentang dari limbus kornea anterior hingga saraf optik di posterior. Ini membatasi ruang potensial yang disebut sebagai ruang episkleral (ruang sub-Tenon), yang mengembang ketika cairan disuntikkan ke dalamnya (Prineas S, 2017). Konjungtiva menutupi sklera di bagian anterior mata sampai tercermin pada fornix mata untuk berlanjut sebagai lapisan mukosa di bagian bawah kelopak mata. Kapsul Tenon anterior melekat pada jaringan episkleral dari limbus posterior sekitar 5-8 mm dan menyatu dengan septum intermuskular otot ekstraokular dan konjungtiva bulbar di atasnya. Konjungtiva menyatu dengan kapsul Tenon di area ini, dan ruang

sub-Tenon dapat diakses dengan mudah melalui sayatan 5-8mm di belakang limbus (Kumar CM & Chua A, 2019).



Gambar 6. Bola mata potongan sagittal (Kumar CM, Chua A. Ophthalmic Anaesthesia editor: J. Thompson 7th eds Textbook of Aneaesthesia; 2019)

2.2 Fisiologi Tekanan Intraokuler

Faktor-faktor yang mempengaruhi TIO sangat kompleks, termasuk tekanan eksternal, volume pembuluh darah arteri dan vena (volume koroid) dan volume humor aquos dan cairan vitreus. Tekanan intraokular dipengaruhi oleh berbagai faktor sistemik dan oftalmik (Kumar CM & Chua A, 2019).

Tekanan intraokular tergantung pada kekakuan sklera serta tekanan eksternal. Secara fungsional itu adalah keseimbangan antara produksi dan penghilangan aqueous humor (sekitar $2,5\mu\text{lmin}^{-1}$). Perubahan kronis pada TIO (biasanya 10-25 mmHg, rata-rata 15 mmHg) dapat menyebabkan hilangnya fungsi okuler. Tekanan intarokular terutama diatur oleh dinamika cairan humor aquos termasuk diantaranya,

produksi cairan aquos, aliran cairan, dan pembuangan humor aquos (Kumar CM & Chua A, 2019; Anonym, 2018).

Tekanan intraokuler normalnya 16 ± 5 mmHg, dengan nilai lebih dari 25 mmHg dianggap patologis. Tekanan intraokuler dipertahankan dalam kisaran normal ini untuk memastikan kelengkungan kornea dan indeks pembiasan mata. Regulasi utama tekanan intraokuler adalah regulasi volume humor aqueos pada ruang anterior mata. Humor vitreus di ruang posterior memiliki volume yang relative tetap, sehingga tidak mempengaruhi regulasi tekanan intraokuler. Pengendali utama yang berpengaruh pada tekanan intraokuler adalah keseimbangan dinamis antara produksi humor aqueos oleh badan siliaris dan eliminasinya melalui kanal Schlemm (Chandra S & Rahendra, 2019).

Humor aqueous yang encer merupakan sistem transportasi utama di mata untuk oksigen, glukosa, protein, obat-obatan dan sel-sel inflamasi. Ini memberikan nutrisi untuk lensa dan endotel kornea. Sekitar setengah pasokan oksigen kornea berbentuk air, sisanya berasal dari difusi dengan udara. Obat dapat masuk ke mata dengan aqueous humor melalui aksi pemompaan seluler dari corpus siliaris, mencegah obat dengan berat molekul tinggi memasuki humor aqueous dari darah (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Humor aqueous mengalir maju dari ligamentum suspensori lensa dan melewati daerah antara kapsul anterior lensa dan permukaan posterior iris melalui pupil ke ruang anterior. Aliran kemudian menuju

lateral ke trabecula meshwork dan ke dalam kanal Schlemm. Daerah drainase lateral ini disebut sudut iridokorneal. Vena episkleral menyaring materi humor ke sistem vena. Sekitar sepertiga dari cairan yang dihasilkan diserap kembali melalui vena di iris dan koroid. Pembuluh darah koroid membentuk volume variabel di mata. Sklera tidak elastis dan ini mengurangi pergerakan bola mata. Dengan demikian, perubahan kecil dalam volume menghasilkan perubahan besar tekanan. Volume bola mata ditentukan terutama oleh cairan humor dan vaskularisasi mata, khususnya koroid (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Faktor Yang Mempengaruhi TIO

Tekanan intraokular harus dipertahankan dalam kisaran normal selama operasi intaokuler. Peningkatan TIO mengganggu suplai darah koroid dan retina serta metabolisme kornea, yang berpotensi menyebabkan iskemia retina dan kekeruhan kornea. Peningkatan TIO yang sangat tinggi dapat menyebabkan perdarahan koroid, perdarahan intraokular dan ekspulsif dari konten intraokular. Penurunan TIO dalam jumlah besar (hipotoni) meningkatkan risiko ablasi retina, perdarahan vitreous dan edema kornea (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Peningkatan tekanan intraokuler dapat disebabkan kelainan intraokuler atau ekstraokuler, dapat berlangsung cepat atau dalam jangka waktu lama. Selain itu juga tekanan intraokuler juga dipengaruhi oleh system kardiorespirasi pasien. Selama anestesi, fungsi kardiak dan respirasi harus tetap dipantau agar tidak mempengaruhi tekanan

intraokuler. Beberapa hal yang dapat mempengaruhi tekanan intraokuler adalah :

- a. Tekanan vena sentral : peningkatan tekanan vena sentral meningkatkan tekanan intraokuler secara signifikan, demikian juga penurunan tekanan vena sentral menurunkan tekanan intraokuler.
- b. Tekanan darah arteri : peningkatan tekanan darah arteri menyebabkan peningkatan ringan tekanan intraokuler dan penurunannya menyebabkan penurunan ringan tekanan intraokuler.
- c. PaCO₂ : peningkatan CO₂ darah oleh karena hipoventilasi menyebabkan peningkatan sedang tekanan intraokuler dan penurunannya oleh karena hiperventilasi menyebabkan penurunan sedang tekanan intraokuler
- d. PaO₂ : Peningkatan O₂ darah tidak mempengaruhi tekanan intraokuler, tetapi penurunannya menyebabkan penurunan ringan tekanan intraokuler (Chandra SR, 2019)

Pencegahan kenaikan intraokuler dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain :

- a. Mencegah kenaikan vena sentral (posisi reverse trendelenberg, mencegah kongesti vena oleh karena posisi leher atau dorongan selang mengelilingi leher

- b. Mencegah batuk, mengejan, dan muntah yang dapat meningkatkan tekanan intraokuler 30-40 mmHg.
- c. Mencegah peningkatan tekanan darah selama dan sesudah laringoskop dan intubasi. Tindakan laringoskop dan intubasi dapat meningkatkan tekanan intraokuler hingga 10-20 mmHg. Pencegahan kenaikan tekanan intraokuler saat tindakan ini dapat dilakukan dengan menggunakan sungkup laring, propofol, ekstubasi dalam atau memfasilitasi intubasi dengan pemberian lidokain, klonidine, beta blocker, atau opioid dosis tinggi.
- d. Pencegahan tekanan eksterna bola mata yang tidak disengaja intraoperasi, seperti pada posisi pronasi dan lateral (Chandra SR, 2019)

Beberapa terapi medikamentosa dapat menurunkan tekanan intraokuler, antara lain :

a. Intravena

- Asetazolamid, inhibitor karbonat anhidrase, dapat menurunkan produksi humor aquoes
- Manitol, diuretik osmotik, mendehidrasi ruang vitreous.

b. Topikal

- Parasimpatomimetik

Obat-obat kolinergik dan antikolinesterase menyebabkan kontraksi badan siliaris dan meningkatkan drainase humor aquoes melalui anyaman trabekular.

- Simpatomimetik
 - a. Epinefrin, mengurangi produksi humor aquoes dan meningkatkan drainase melalui vasokonstriksi badan siliaris dan inhibisi adenilat siklase
 - b. Antagonis beta adrenoreseptor, timolol, mengurangi produksi humor aquoes melalui inhibisi adenilat siklase (Chandra SR, 2019)

Analog prostaglandin, meningkatkan drainase humor aquoes melalui jalur uveosklera.

Pengukuran klinis TIO dilakukan secara tidak langsung. Biasanya digunakan teknik pengukuran meliputi indentasi (Schiotz) dan aplanasi. Aplanasi Goldman adalah standar emas untuk pengukuran TIO tetapi membutuhkan pasien yang kooperatif dan dalam posisi duduk. Secara intraoperatif, tonometer aplanasi portabel (Tonopen, Reichert Inc., Depew, NY) sering digunakan. Metode aplanation memberikan tekanan bertahap ke kornea dan menghasilkan pengukuran TIO yang lebih dapat ditentukan. Di ruang operasi (OR), tonometer Schiotz atau Tonopen digunakan. Pengukuran invasif TIO tidak pernah dilakukan karena risiko kerusakan mata, bahaya infeksi dan kemungkinan bahwa pengukuran itu sendiri yang dapat mengubah TIO (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Tabel 2 : Faktor kardio dan respirasi yang mempengaruhi tekanan intraokuler (Butterworth JF *et al.*, 2013).

Variable	Effect on IOP
Central venous pressure	
Increase	↑↑↑
Decrease	↓↓↓
Arterial blood pressure	
Increase	↑
Decrease	↓
Paco ₂	
Increase (hypoventilation)	↑↑
Decrease (hyperventilation)	↓↓
Pao ₂	
Increase	0
Decrease	↑

¹↓, decrease (mild, moderate, marked); ↑, increase (mild, moderate, marked); 0, no effect.

2.3 Evaluasi Preoperatif Untuk Prosedur Bedah Oftalmologi

Pasien yang masuk ke ruang operasi untuk operasi oftalmologis cenderung sangat muda atau sangat tua dan memiliki kondisi komorbiditas dan harus hati-hati dievaluasi sebelum prosedur anestesi dan pembedahan. Bayi sering datang dengan apnea prematuritas pada kasus *retinopathy of prematurity* (ROP), displasia bronkopulmonalis dan paten duktus arteriosus. Glaukoma kongenital sering dikaitkan dengan sindrom lain. Strabismus kongenital dapat dikaitkan dengan miopati yang membutuhkan tindakan pencegahan hipertermia ganas. Orang dewasa lanjut usia cenderung mengalami penyakit arteri koroner, penyakit katup jantung, hipertensi, penyakit serebrovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, diabetes, demensia, penyakit parkinson, penyakit ginjal, radang sendi, osteoporosis atau kanker. Sejak 1990, proporsi pasien Medicare yang membutuhkan perawatan bedah penyakit mata kronis meningkat

dari 13,4% menjadi 45,4%. Dalam sebuah studi oleh Kraushar dan Turner dalam judul litigasi medis dalam operasi katarak, kegagalan koordinasi yang tepat dari perawatan pra operasi diantara ahli anestesi, ahli bedah dan internis menghasilkan temuan ganti rugi pada 16% dari pasien. Karena sebagian besar prosedur mata sekarang dilakukan pada pasien rawat jalan dan difasilitas pembedahan yang berdiri bebas dan sudah memiliki evaluasi praoperasi yang memadai (kadang-kadang membutuhkan tambahan informasi dari dokter perawatan primer, ahli bedah mata dan dokter konsultan) yang dapat menjadi tantangan (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Pinho DF *et al.*, 2018).

Tantangan tersendiri juga bagi seorang ahli anestesi mata adalah perioperative pasien bedah mata yang mendapat terapi anti platelet dan anti koagulan. Saat ini sudah sangat banyak pasien yang mendapat terapi anti platelet dan anti koagulan terutama untuk pengobatan stroke ataupun kelainan pada jantung dan pembuluh darah. Karena obat-obat tersebut dapat meningkatkan resiko perdarahan sehingga harus ditentukan apakah pengobatan anti platelet dan atau anti koagulan tersebut harus dihentikan sebelum prosedur pembedahan. Selain itu penting untuk menentukan saat regional anestesi, apakah harus menggunakan jarum tajam ataukah yang berbasis jarum tumpul seperti sub tenon blok (Palte D.H, 2015).

2.4 Teknik Anestesi Regional Pada Bedah Mata dan Mekanisme Nyeri

Kemajuan teknis dalam operasi mata telah memungkinkan banyak pasien dewasa, bahkan mereka yang memiliki beberapa kondisi kronis, juga dapat menjalani operasi mata rawat jalan dengan anestesi regional. Anestesi regional memiliki morbiditas perioperatif yang lebih rendah daripada anestesi umum untuk operasi mata. Jika sedasi berat dihindari selama anestesi regional, risiko masalah perioperatif yang sudah rendah, makin lebih berkurang. Lebih dari 2 juta orang menjalani operasi katarak di Amerika Serikat setiap tahun, anestesi topical merupakan prosedur yang populer digunakan oleh ahli bedah mata pada operasi katarak dan trabekulektomi. Meskipun belum ada studi yang pasti namun regional anestesi peribulbar blok dan retrobulbar blok dilaporkan merupakan teknik yang paling umum dilakukan (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Tolesa K & Gebreal GW, 2016; Deb K *et al.*, 2001).

Sebagian besar operasi mata dilakukan hanya dengan anestesi regional. Namun, penggunaannya juga dijelaskan dalam hubungan dengan anestesi umum untuk kasus pada anak-anak dan untuk analgesia pasca operasi. Blok mata sudah lama terbatas pada anestesi retrobulbar (RBA) seperti yang dilakukan oleh ahli bedah. Perubahan teknik bedah dan penelitian tentang peningkatan keselamatan pasien selama blok mata telah menghasilkan perkembangan teknik alternatif, seperti anestesi peribulbar (PBA), diikuti oleh blok sub-tenon volume rendah (STA) atau topical anestesi (TA) (Nouvellon E *et al.*, 2010; Anker R & Kaur N, 2016).

Ada berbagai jenis anestesi lokal yang digunakan untuk pembedahan intraokuler termasuk blok intraconal (retrobulbar anesthesia), blok ekstraconal (peribulbar anesthesia), subtenon blok anestesi, anestesi subkonjungtival, dan anestesi topikal (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Wong DH, 1993). Anestesi regional (lokal) memiliki banyak keunggulan dibandingkan anestesi umum, analgesia postoperatif yang lebih baik, menyebabkan mual dan muntah yang lebih sedikit dan menyebabkan keluarnya pasien lebih awal dari rumah sakit. Sebagian besar pasien memiliki standar pemulihan setelah operasi dan dapat meninggalkan rumah sakit tanpa masuk dalam masa pemulihan di rumah sakit (Haddadi S *et al.*, 2015; Sinha R & Maitra S, 2016).

Prosedur oftalmik yang durasinya relatif singkat dan prosedur yang menghasilkan kehilangan darah minimal semakin sering dilakukan pada pasien rawat jalan, biasanya dengan anestesi topikal atau regional (mis., retrobulbar atau peribulbar blok) di bawah *Monitoring Anesthesia Care* (Jaffe RA *et al.*, 2014).

Anestesi lokal meliputi anestesi topikal dan anestesi regional. Anestesi topikal hanya memengaruhi ujung saraf dari saraf trigeminal di kornea dan konjungtiva sehingga akinesia orbita tidak akan tercapai, Oleh karena itu, kerja sama pasien yang baik diperlukan untuk keamanan penggunaan anestesi topikal (Akbar KS *et al.*, 2014).

Blok Retrobulbar Dan Blok Peribulbar

Blok retrobulbar (didefinisikan secara anatomis sebagai blok intrakonal) pertama kali dijelaskan lebih dari 120 tahun yang lalu dan telah menjadi teknik utama dokter spesialis mata dan banyak ahli anestesi untuk memberikan anestesi regional ke rongga orbita selama abad kedua puluh hingga saat ini. Tujuannya adalah untuk menyuntikkan anestesi lokal ke bagian tengah sistem kerucut otot yang dibentuk oleh empat otot rektus (ruang intrakonal). Anestesi lokal menyebar dari lokasi ini untuk memblokir ganglion siliar dan saraf motorik ke mata. Persyaratan untuk menjalani operasi dengan sedasi dan blok retrobulbar mirip dengan anestesi topikal (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Kumar CM, 2006).

Anestesi lokal yang umum digunakan meliputi lidokain 2% dicampur dengan bupivacaine 0,75% (dalam rasio 1 : 1), lidokain 2% dengan epinefrin 1 : 200.000 dan kloroprocain 2%. Lidocaine 4% dapat menjadi miotoksik dan harus dihindari. Epinefrin dalam konsentrasi $\leq 1 : 200.000$ digunakan jika menginginkan efek vasokonstriksi (misalnya, selama enukleasi) atau untuk memperpanjang efek lidokain. Karena kekhawatiran bahwa epinefrin dapat menyebabkan takikardi dan aliran darah yang tidak memadai ke saraf optik pada pasien dengan penyakit vaskular, sehingga sebaiknya dihindari kecuali diindikasikan secara khusus. Sebagian besar bukti menunjukkan bahwa menambahkan enzim hyaluronidase meningkatkan kecepatan timbulnya blok oftalmik dan mengurangi kemungkinan cedera otot ekstraokuler akibat anestesi lokal.

Hyaluronidase umumnya digunakan dalam konsentrasi antara 2,5 dan 15 U/mL. Namun, ada bukti lain bahwa hyaluronidase bahkan memiliki efek dalam konsentrasi serendah 0,5-0,75 U/mL (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Brown DL *et al.*, 2010).

Tidak seperti anestesi topikal, blok retrobulbar efektif dalam memblok ruang posterior mata dan menyebabkan akinesis. Di tangan yang berpengalaman, blok retrobulbar memiliki tingkat keberhasilan > 90%. Blok retrobulbar (terutama jika digunakan dengan anestesi lokal ≤ 5 mL) mungkin memerlukan tambahan blok Van Lint (blok saraf wajah perifer) jika mata berkedip yang akan mengganggu jalannya operasi (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

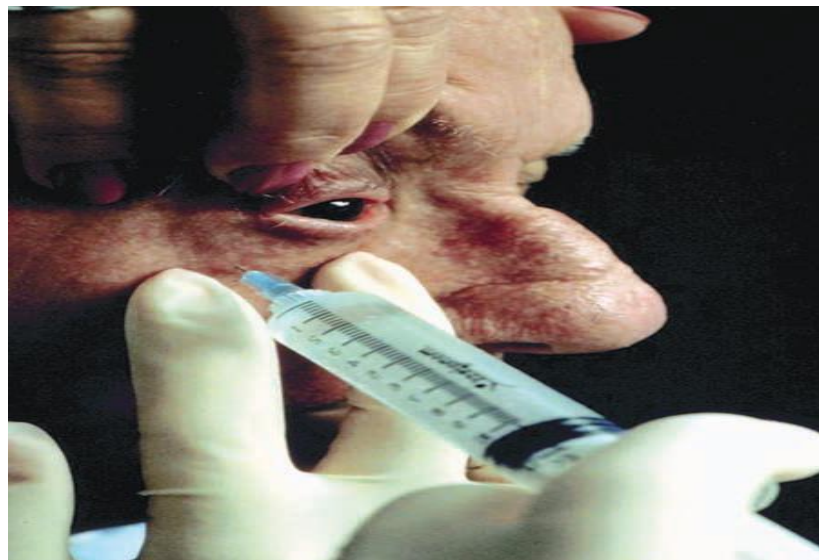


Gambar 7. Foto mata dengan lingkaran hijau sebagai titik penyisipan jarum yang dimodifikasi dan lingkaran merah untuk titik penyisipan yang diajarkan secara tradisional (titik pertemuan bagian tengah dan sepertiga lateral kelopak mata bawah) dikutip dari kepustakaan: Bourdeu K, Bayes J. *Anesthesia For Ophthalmic Surgery* editor: David E. Longnecker *Anesthesiology* 3th eds McGraw-Hill education; 2018.

Jenis anestesi regional lain adalah peribulbar yang dilakukan dengan menyuntikkan larutan anestesi di orbital di sekitar ekuator bola mata menggunakan jarum tajam, dan teknik lainnya adalah subtenon blok yang melibatkan penggunaan kanula tumpul. Komplikasi serius seperti

penglihatan yang mengancam seperti bola mata perforasi dan mengancam jiwa seperti depresi batang otak memiliki risiko 2,5 kali lebih besar pada jarum tajam teknik (peribulbar, retrobulbar) dibandingkan dengan blok subtenon. Sedangkan subtenon blok memiliki waktu 2,3 risiko komplikasi minor yang lebih besar seperti subconjunctival perdarahan dan kemosis konjungtiva (Akbar KS *et al.*, 2014).

Injeksi tunggal peribulbar anestesi menggunakan jarum pendek dan volume kecil merupakan teknik yang efektif sebagai pendekatan alternatif untuk anestesi regional dalam bedah mata. Hal ini memberikan insiden oculo cardiac refleks yang rendah, penggunaan opioid intraoperatif yang rendah, hemodinamik intraoperatif yang stabil, lebih sedikit kejadian mual muntah pasca bedah dan peningkatan analgesia post operatif (Elgohary MM & Hosny S, 2010).



Gambar 8. Foto menunjukkan titik penusukan yang dimodifikasi di bawah kantung lateral dikutip dari kepustakaan: Bourdeu K, Bayes J. *Anesthesia For Ophthalmic Surgery* editor: David E. Longnecker *Anesthesiology* 3th eds McGraw-Hill education; 2018.

Secara klasik, peribulbar blok memiliki 2 tempat penyuntikan, yang pertama perkonjungtival tepatnya di persimpangan 1/3 lateral dan 2/3 medial dari tepi bawah orbital. Suntikan perkonjungtival kedua dibuat secara medial antara karunkel dan kantung medial. Pada kedalaman 15-20 mm, selanjutnya disuntikan anestesi lokal 3-5 ml. Untuk meminimalkan risiko penyuntikan ke dalam otot rektus medialis, jarum dapat dimiringkan ke arah kuadran medial atas, atau penyuntikan lewat perkutan dapat digunakan (Anker R & Kaur N, 2016; Kumar CM, 2006; Brown DL *et al*, 2010).

Peribulbar blok memberikan efek akinesis dan anestesi yang lebih dari injeksi subtenon blok, namun komplikasi perdarahan subkonjungtival dan kemosis kemungkinan lebih kecil. Persepsi pasien tentang nyeri saat injeksi lebih baik pada blok peribulbar dibandingkan blok retrobulbar namun tidak lebih baik dari injeksi subtenon blok (Anker R & Kaur N, 2016; Adekola O, *et al.*, 2019).

Kontra indikasi blok regional diantaranya adalah pasien yang menolak untuk dilakukan regional blok, terdapat infeksi pada tempat insersi jarum anestesi lokal, trauma atau perforasi pada mata, factor koagulasi yang sangat abnormal, reaksi alergi terhadap obat anestesi lokal, pasien yang kebingungan atau tidak mampu untuk berkomunikasi, tremor yang tidak terkendali, ketidakmampuan pasien untuk mengikuti posisi yang diinginkan (Slater RM, 2018).

Komplikasi pada area blok saraf mata jarang terjadi, namun bisa menjadi sesuatu yang mengancam jiwa. OPHTS adalah sebuah singkatan yang dimodifikasi untuk membantu mengingat komplikasi serius. Komplikasi ini adalah *Optic nerve injury*-cedera saraf optik, *Perforation of the globe*-perforasi bola mata, *Hemorrhage*-perdarahan (sering pada teknik retrobulbar), Toksin (anestesi lokal menyebabkan disfungsi otot ekstraokuler) dan *Systemic complications*-komplikasi sistemik (misalnya, penyebaran anestesi ke cairan serebrospinal, kejang, henti jantung). Seringkali, komplikasi ini terkait dengan penempatan jarum salah. Faktor risiko untuk komplikasi ini termasuk pengetahuan anatomi orbital yang tidak memadai, pelatihan yang tidak memadai, variasi anatomi dan pasien tidak kooperatif (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Palte DH, 2015).

Tabel 3. Komplikasi yang jarang dari Blok Regional (Ahmed SA *et al.*, 2018)

Mengancam Penglihatan	Mengancam Nyawa
Trauma nervus optikus atau oklusi vascular retina	Oversedasi
Perforasi bola mata atau ablasio retina	Anestesi batang otak
Perdarahan (retrobulbar)	Kejang
Toksin (miotoksin terhadap otot ekstraokuler)	

Cedera saraf optik yang terjadi secara sekunder akibat trauma jarum jarang terjadi, tetapi ketika hal tersebut terjadi, biasanya menimbulkan hasil visual yang buruk bahkan kebutaan. Penyebabnya

adalah insersi atau injeksi jarum secara tidak sengaja ke dalam saraf optik atau selubung saraf dengan jarum 1½ inci selama blok retrobulbar. Diperkirakan bahwa hingga 20% dari populasi (mereka yang memiliki aksis orbita pendek) berisiko mengalami cedera ini jika jarum 1½ inci (38 mm) digunakan dalam metode pendekatan inferolateral. Dalam kasus ini, saraf optik tidak dapat dicapai (pada mereka yang memiliki aksis orbita pendek) dengan jarum ≤1¼ in (≤32 mm) (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Perforasi bola mata diperkirakan terjadi antara 1 dalam 1000 kasus dan 1 dari 10.000 pada teknik blok anestesi mata dengan jarum tajam. Kehilangan penglihatan yang parah atau kebutaan biasanya terjadi. Faktor risiko utama adalah jika menggunakan teknik retrobulbar pada pasien dengan panjang aksial mata yang besar (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Perdarahan retrobulbar dapat disebabkan oleh cedera vena atau arteri dan dapat menyebabkan proptosis dan hematoma periorbital. Kasus yang parah membutuhkan bedah dekompresi. Hasil visual biasanya baik setelah penanganan perdarahan retrobulbar. Namun, perdarahan arteri yang lebih banyak cenderung menyebabkan hematoma kompresif yang cukup untuk menyebabkan iskemia retina (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Palte DH, 2015).

Cedera otot mata dan orbital mungkin terjadi. Ptosis dapat disebabkan oleh jahitan bedah, penggunaan spekulum kelopak mata serta gangguan pada aponeurosis levator akibat trauma atau peregangan septum periorbital. Strabismus dapat dilihat setelah cedera pada otot

rektus akibat trauma langsung jarum, injeksi jarum ke otot ekstraokuler atau toksisitas dari anestesi lokal. Risiko strabismus pasca operasi dapat dikurangi jika konsentrasi lidokain dalam larutan anestesi adalah $\leq 2\%$ dan hyaluronidase digunakan sebagai adjuvan untuk anestesi lokal (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Penyebaran anestesi lokal ke sistem saraf pusat dapat menyebabkan masalah yang mengancam jiwa. Kejadian yang dilaporkan adalah 1 dari 375 pasien ketika praktisi menggunakan jarum 1½ inci untuk injeksi retrobulbar. Komplikasi ini telah dilaporkan setelah blok peribulbar, tetapi tetap sangat jarang terjadi (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Chhabra A *et al.*, 2012).

Tabel 4. Menghindari Komplikasi Regional (Bourdeu K & Bayes J, 2018)

Pengetahuan Tentang Anatomi Orbita
Pelatihan dan pengawasan di bawah instruktur ahli anestesi mengenai teknik anestesi regional block
Pengetahuan tentang riwayat mata pasien, seperti : <ul style="list-style-type: none"> - Miopia - Adanya <i>scleral buckle</i> - Beberapa operasi mata (jaringan parut?)
Pemantauan saturasi oksigen, EKG dan tekanan darah
Sedasi peri-blok yang sesuai
Pemilihan teknik blok
Ketersediaan peralatan dan medikasi darurat

Penyebaran anestesi lokal ke subarachnoid dapat menyebabkan anestesi batang otak secara parsial atau total. Onset biasanya dalam beberapa menit tetapi bisa terjadi hingga 20 menit. Tanda dan gejala mungkin termasuk gelisah, kebingungan, apnea, bradikardia, hipotensi, aktivasi simpatis dan kadang-kadang henti jantung. Oksigen dengan ventilasi *bag-mask* untuk tatalaksana apnea mungkin diperlukan untuk mengobati kasus yang lebih ringan, tetapi vasopresor, intubasi, sedasi dan ventilasi juga mungkin diperlukan. Kemungkinan terjadinya komplikasi tersebut, dapat diperkirakan dengan pengukuran oksimetri, EKG dan pemantauan tekanan darah selama dan sekitar 20 menit setelah blok orbital serta perlunya penyediaan peralatan resusitasi dan obat-obatan. Istilah *crossover* dapat digunakan untuk menggambarkan anestesi lokal yang melintasi sawar darah-otak dan menyebabkan gejala yang dijelaskan sebelumnya, serta anestesi lokal yang menyeberang ke mata yang berlawanan dengan menyebar melalui kiasma optik dan menunjukkan beberapa tingkat analgesia dan akinesia di sisi kontralateral (Bourdeu K & Bayes J, 2018; Ripart J *et al.*, 2001; Kumar CM & Dodds C, 2006)

Ketidaksengajaan dari injeksi intraarterial jarang terjadi, tetapi dapat menyebabkan aliran anestesi lokal retrograd dari arteri mata ke otak. Dapat menimbulkan kejang, aritmia jantung yang signifikan, ketidakstabilan hemodinamik atau depresi pernapasan berat, yang semuanya bersifat sementara. Kondisi ini biasanya dikaitkan dengan suntikan jarum retrobulbar yang lebih panjang di dalam sistem kerucut otot

ekstraokuler. Sebelum menyuntikkan anestesi lokal sebaiknya melakukan aspirasi untuk mencegah insersi jarum intravaskular (Bourdeu K & Bayes J, 2018).

Mekanisme Nyeri dan Aksi Obat Anestesi Lokal

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi untuk itu, atau yang digambarkan seperti itu. Respon individu terhadap nyeri sangat bervariasi, dan dipengaruhi oleh faktor genetik, latar belakang budaya, usia dan jenis kelamin (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007).

Selama pembedahan berlangsung terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Selanjutnya saat pasca bedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pasca bedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri (Gottschalk A & Smith DS, 2001).

Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini memberikan gejala khas pada nyeri pasca bedah. Ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noxius lemah yang normal

menyebabkan nyeri saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri) serta *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan) (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).

Nyeri pasca bedah merupakan prototipe dari suatu nyeri akut. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut "*nosiseptif*". Terdapat 4 proses yang terjadi pada nosiseptif :

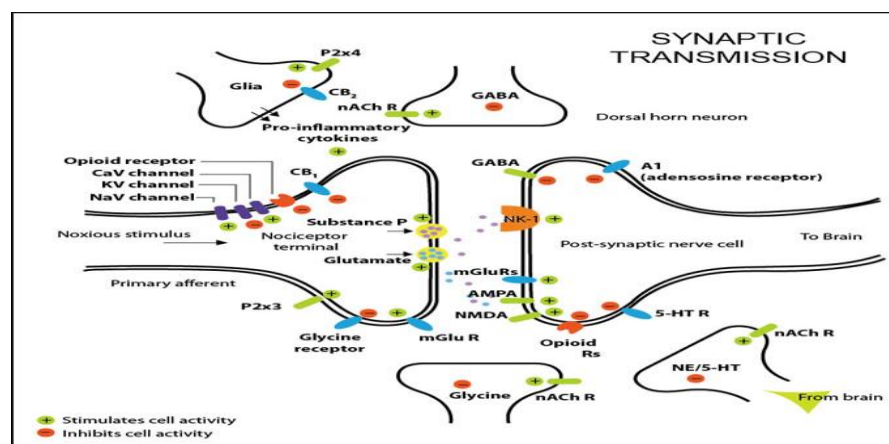
1. **Proses transduksi**, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A- δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya "tenang" dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membrane. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).

2. **Proses konduksi**, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosiseptif perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan *interneuron* dan *second order neuron*. *Interneuron* dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke *second order neuron*. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal (Adekola O *et al.*, 2019; Leao P *et al.*, 2016). Aksi potensial yang berlangsung dari perifer ke badan sel berjalan melalui serabut saraf aferen, sedangkan yang berjalan sebaliknya berjalan melalui serabut saraf eferen. Serabut saraf sensoris berdiameter paling besar, yaitu serabut A beta, umumnya merupakan serabut non noksius yang mempersarafi struktur somatic pada kulit dan sendi. Serabut saraf nosiseptif A delta yang bermielin tipis dan serabut C yang tidak bermielin, mempersarafi kulit dan organ visceral. Serabut A delta menghantarkan "*first pain*", dengan onset yang cepat (kurang dari 1 detik), mudah terlokalisir, dan sensasi nyeri tajam. Persepsi nyeri ini member sinyal adanya kerusakan yang nyata dan atau yang berpotensi rusak sehingga orang dapat mengetahui tempat terjadinya kerusakan dan memberikan respon reflex menghindar. Serabut C tidak bermielin, dikenal sebagai serabut nosiseptif *polimodal high threshold*, berespon terhadap kerusakan mekanis, kimia dan suhu. Serabut saraf tersebut bertanggung jawab terhadap persepsi *second-pain*, yang memiliki onset lambat (detik hingga menit) dan digambarkan sebagai sensasi terbakar yang difus,

tertusuk, yang kadang berlangsung lama dan mungkin berkembang menjadi lebih tidak nyaman (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).

- 3. Proses transmisi**, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi mulai dari ujung presinaptik untuk kemudian dilanjutkan ke post sinaptik untuk diteruskan ke supra spinal. Ujung saraf proksimal serabut saraf masuk ke dalam kornu dorsalis medulla spinalis dan bersinap dengan sel *second-order neuron*. Impuls noxius dari nosiseptor perifer akan diteruskan ke neuron presinaptik. Di neuron presinaptik impuls ini akan mengakibatkan Ca^{+} masuk ke dalam sela melalui kanal Ca^{+} yang akan merangsang ujung presinaptik melepaskan neurotransmitter seperti glutamate dan substans P. Ujung presinaptik A delta melepaskan neurotransmitter golongan asam amino seperti glutamate dan aspartat, sedangkan dari ujung presinaptik serabut C dilepaskan selain asam amino juga dilepaskan neurotransmitter golongan peptida seperti substans P (*neurokinin*), *calcitonin gene related protein (CGRP)*, dan *cholecystokini (CCK)*. Neurotransmitter seperti glutamate dan substans P yang dilepaskan di presinaptik akan berperan pada transmisi sinaptik dan depolarisasi neuronal cepat. Asam amino seperti glutamate dan aspartat akan melakukan aktivasi terhadap reseptor *amino-3-hydroxy-5metil-4-propionic acid (AMPA)* dan reseptor kainite (KAR). Reseptor AMPA mengikat glutamate yang menyebabkan aktivasi reseptor, membuka kanal dan memungkinkan perpindahan ion Na^{+} ke dalam

sel.meningkatnya perpindahan ion natrium akan menyebabkan depolarisasi *second order neuron* dan memungkinkan sinyal noksius berpindah secara cepat ke lokasi supraspinal untuk membentuk persepsi. Pada stimulus noksius frekuensi tinggi yang terus menerus akan menyebabkan reseptor AMPA dan KAR merangsang reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Reseptor NMDA memegang peranan pada perubahan patofisiologis seperti pada mekanisme yang disebut *wind up*, yaitu melakukan fasilitasi sehingga terjadi sensitisasi sentral (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).

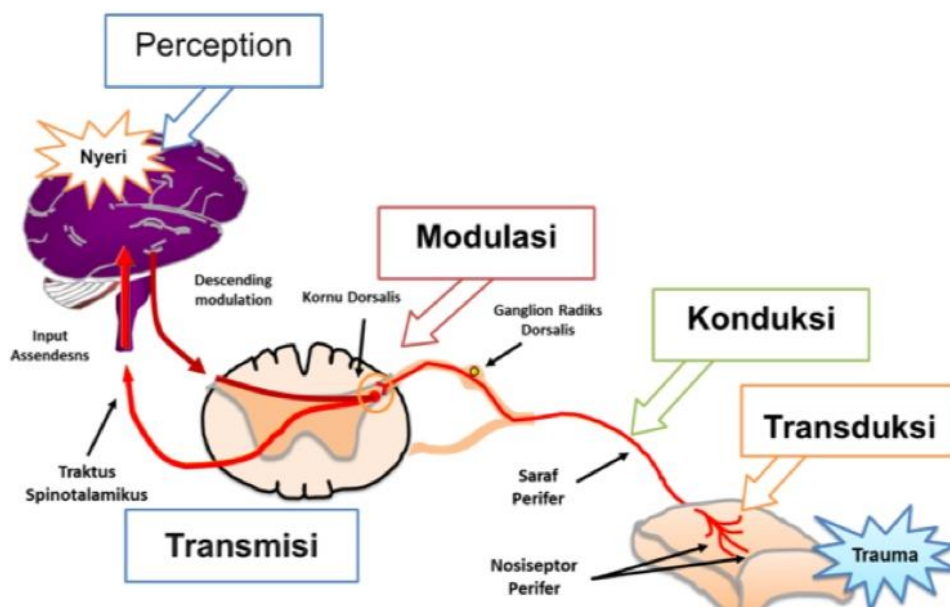


Gambar 9. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Dimodifikasi dari : Gottscalk A *et al.* *Am Fam Physician.* 2001;63:1981 and Kehlet H *et al.* *AnesthAlag.*1993;77:1049.

4. **Proses modulasi** adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk

menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu *opioid*, *noradrenergic* dan *serotonergik*. Aktivasi dari sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).

5. **Persepsi**, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Gottschalk A & Smith DS, 2001; Wong CA, 2007; Tanra AH *et al.*, 2013).



Gambar 10. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi.
Dimodifikasi dari : Gottscalk A et al. Am Fam Physician. 2001;63:198 and Kehlet H et al. AnesthAlag.1993;77:1049.

Anestesi lokal mengikat secara reversibel pada reseptor tertentu di dalam celah saluran Na^+ di saraf dan memblokir pergerakan ion melalui celah ini. Ketika diterapkan secara lokal ke jaringan saraf dalam konsentrasi yang sesuai, lokal anestesi dapat bekerja pada setiap bagian sistem saraf dan pada setiap jenis serat saraf, secara reversibel memblokir potensi aksi yang bertanggung jawab terjadinya konduksi saraf. Jadi, anestesi lokal bersentuhan dengan serat saraf dapat menyebabkan kelumpuhan sensorik dan motorik di area yang dipersarafi. Ini efek dari konsentrasi anestesi lokal yang relevan secara klinis yang bersifat reversibel dengan pemulihan fungsi saraf dan tidak ada bukti kerusakan serat saraf atau sel pada sebagian besar aplikasi klinis (Catterall WA & Mackle K, 2018).

Anestesi lokal memblokir konduksi saraf dengan mengurangi atau mencegah peningkatan sementara eksitasi yang biasanya dihasilkan oleh sedikit depolarisasi membran. Tindakan anestesi lokal ini disebabkan oleh interaksi langsungnya dengan saluran Na^+ voltage-gated. Ketika aksi anestesi berkembang secara progresif di saraf, ambang untuk rangsangan listrik secara bertahap meningkat, laju kenaikan potensial aksi menurun, konduksi impuls melambat, dan faktor keamanan untuk konduksi menurun. Faktor-faktor ini menurunkan kemungkinan propagasi potensial aksi, dan konduksi saraf akhirnya gagal (Catterall WA & Mackle K, 2018).

Anestesi lokal dapat mengikat protein membran lainnya. Secara khusus, mereka dapat memblokir saluran K^+ . Namun, karena interaksi

anestesi lokal dengan saluran K⁺ membutuhkan konsentrasi obat yang lebih tinggi, blokade konduksi tidak disertai dengan perubahan yang besar atau konsisten dalam potensi membran istirahat (Catterral WA & Mackle K, 2018).

Mekanisme utama kerja obat ini melibatkan interaksinya dengan satu atau lebih tempat pengikatan spesifik dalam saluran Na⁺. Durasi kerja anestesi lokal sebanding dengan waktu kontak dengan saraf. Akibatnya, manuver yang menahan obat di saraf memperpanjang periode anestesi. Misalnya, kokain menghambat transporter membran saraf untuk katekolamin, sehingga memperkuat efek NE pada reseptor α adrenergik di pembuluh darah, mengakibatkan vasokonstriksi dan mengurangi absorpsi kokain di lapisan vaskular di mana efek α adrenergik mendominasi (Catterral WA & Mackle K, 2018).

Dalam praktek klinis, vasokonstriktor, biasanya epinefrin, sering ditambahkan ke anestesi lokal. Vasokonstriktor melakukan layanan ganda. Dengan menurunkan laju absorpsi, obat ini melokalisasi anestesi di tempat yang diinginkan dan memungkinkan eliminasi obat untuk mengimbangi masuknya ke dalam sirkulasi sistemik, sehingga mengurangi toksisitas sistemik obat. Beberapa agen vasokonstriktor dapat diserap secara sistemik, kadang-kadang sampai tingkat yang cukup untuk menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan (lihat bagian selanjutnya). Mungkin juga ada penyembuhan luka yang tertunda, edema jaringan, atau nekrosis setelah anestesi lokal. Efek ini tampaknya terjadi sebagian

karena amina simpatomimetik meningkatkan konsumsi O₂ jaringan; ini, bersama dengan vasokonstriksi, menyebabkan hipoksia dan kerusakan jaringan lokal. Dengan demikian, penggunaan vasokonstriktor dalam sediaan anestesi lokal untuk daerah anatomi dengan sirkulasi kolateral yang terbatas dapat dihindari (Catterral WA & Mackle K, 2018).

Lidokain, suatu aminoetilamida, adalah anestesi lokal amida prototipe. Lidokain menghasilkan anestesi yang lebih cepat, lebih intens, tahan lama, dan lebih ekstensif daripada konsentrasi prokain yang sama. Lidokain adalah pilihan alternatif untuk individu yang sensitif terhadap anestesi lokal tipe ester (Catterral WA & Mackle K, 2018).

Efek samping lidokain yang terlihat dengan peningkatan dosis termasuk mengantuk, tinitus, dysgeusia, pusing, dan kedutan. Saat dosis meningkat, kejang, koma, dan depresi pernapasan dan henti napas bisa terjadi. Depresi kardiovaskular yang signifikan secara klinis biasanya terjadi pada kadar lidokain serum yang menghasilkan efek SSP yang nyata. Metabolit monoethylglycine xylidide dan glycine xylidide dapat menyebabkan beberapa efek samping ini (Catterral WA & Mackle K, 2018).

Levobupivakain adalah obat anestesi lokal yang termasuk golongan amida (CONH-) yang memiliki atom karbon asimetrik dan isomer Levo (-). Levobupivakain merupakan alternatif menarik selain bupivacaine sebagai anestesi lokal oleh karena obat ini menghasilkan blok dengan karakteristik sensorik dan motorik yang lebih lama serta *recovery* seperti bupivacaine.

Levobupivakain memiliki pKa 8,2. Ikatan dengan protein lebih dari 97% terutama pada asam α_1 glikoprotein dibandingkan pada albumin, sedangkan ikatan protein dengan bupivakain 95%. Hal ini berarti kurang dari 3% obat berada bebas dalam plasma. Fraksi konsentrasi yang kecil ini dapat berefek pada jaringan lain yang menyebabkan efek samping dan manifestasi toksik. Pada pasien hipoproteinemia, sindrom nefrotik, kurang kalori protein, bayi baru lahir dengan sedikit kadar protein, menyebabkan kadar obat bebas dalam plasma tinggi sehingga efek toksik terlihat pada dosis rendah (Fadhori R, 2017).

Dalam sediaan komersil levobupivakain tersedia dalam konsentrasi 0,5% 5 mg/ml, untuk levobupivakain 0,5% *plain* memiliki mula kerja yang cepat yaitu 4-8 menit dengan durasi kerja anestesi 135-170 menit. Mekanisme aksi sama dengan bupivakain atau obat anestesi lokal lain. Apabila MLAC (*Minimum Local Analgesic Concentration*) tercapai, obat akan melingkupi membran akson sehingga memblok saluran natrium dan akan menghentikan transmisi impuls saraf. Metabolisme obat terjadi di hepar oleh enzim sitokrom P450 terutama CYP1A2 dan CYP3A4 *isoforms*. Cara pemberian melalui spinal, epidural, blok saraf perifer, dan infiltrasi. Penggunaan intravena sangat terbatas karena beresiko toksik. Bersihan obat dalam plasma akan menurun bila terjadi gangguan fungsi hepar. Konsentrasi untuk menimbulkan efek toksik pada jantung dan saraf lebih kecil pada levobupivakain daripada bupivakain. Batas keamanan 1,3 berarti efek toksik tidak akan terlihat sampai konsentrasi 30% (Fadhori R, 2017).

Levobupivakain menimbulkan depresi jantung lebih sedikit dibandingkan bupivakain dan ropivakain. Gejala toksisitas sistem saraf pusat pada bupivakain lebih tinggi rata-rata 56,1 mg dibandingkan levobupivakain 47,1 mg. Levobupivakain dapat digunakan untuk *subarachnoid*, epidural, blok pleksus brakialis, blok supra dan infra klavikuler, blok interkostal dan interskalen, blok saraf perifer, blok peribulber dan retrobulber, infiltrasi lokal, analgesi obstetri, pengelolaan nyeri setelah operasi, pengelolaan nyeri akut dan kronis. Dosis tunggal maksimum yang digunakan 2 mg/kgbb dan 5,7 mg/kgbb (400mg) dalam 24 jam. Sama dengan efek samping obat anestesi lainnya, diantaranya hipotensi, bradikardi, mual, muntah, gatal, nyeri kepala, pusing, telinga berdenging, gangguan buang air besar, dan kejang (Fadhori R, 2017).

Levobupivakain toksisitasnya lebih kurang dibandingkan dengan bupivakain. Dosis letal levobupivakain 1,3-1,6 kali lebih tinggi dibandingkan bupivakain, sehingga keuntungannya adalah lebih aman dibandingkan bupivakain. Penelitian *in vitro* membuktikan dengan levobupivakain resiko kardiotoxikitas yang rendah dibandingkan dengan dexbupivakain dan atau bupivakain, termasuk rendahnya efek atau rendahnya potensi pada memblok saluran kalium kardiak pada status terinaktivasi; memblok saluran natrium kardiak; mengurangi angka depolarisasi maksimal, memperlama konduksi atrioventrikuler; dan memperlambat durasi interval QRS. Perbedaan antara kedua obat tersebut terhadap kontraktilitas kurang konsisten, namun levobupivakain

tampaknya tidak memperburuk kondisi ini. Percobaan pada hewan, levobupivakain hanya sedikit dan kurang memperberat gangguan kardial, khususnya aritmia ventrikular. Pada manusia, levobupivakain intravena (dosis rata-rata 56 mg) menyebabkan kurangnya efek inotropik negatif daripada bupivakain (dosis 48 mg). Pada studi lain dengan pemberian intravena, peningkatan maksimum rata-rata pada QTinterval secara signifikan lebih kurang dengan levobupivakain dibandingkan dengan bupivakain (3 vs 24 msec) pada sukarelawan yang menerima > 75mg (Fadhori R, 2017).

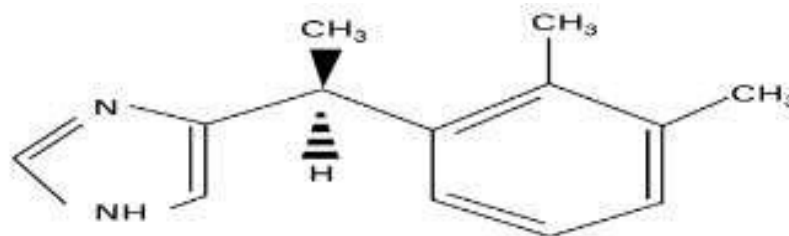
Resiko yang rendah terhadap toksisitas sistem saraf pusat dengan levobupivakain dibandingkan dengan dexbupivakain dan/atau bupivakain juga telah dilaporkan, termasuk kurangnya tendensi untuk menyebabkan apnea dan tingginya dosis konvulsif (levobupivakain 103 mg vs bupivakain 85 mg) studi pada hewan. Sedangkan pada manusia, 64% yang mendapat bupivakain intravena (dosis rata-rata 65,5mg) dibandingkan dengan 36% yang mendapat levobupivakain (67,7mg) mengalami gangguan sistem saraf sentral atau perifer. Levobupivakain intravena 40 mg menyebabkan sedikit perubahan penekanan sistem saraf perifer pada EEG dibandingkan pemberian bupivakain 40 mg (Fadhori R, 2017).

2.5 Dexmedetomidine

Dexmedetomidine merupakan agonis reseptor α_2 adrenergik yang bekerja secara sentral. Pada tubuh manusia terdapat 3 sub tipe reseptor α_2 adrenergik, yaitu α_2A , α_2B , dan α_2C . Reseptor α_2 adrenergik

ditemukan pada arteri koronaria, ujung saraf presinaps, hepar, pankreas, limfe, ginjal, dan otak (Yazbek dan Aouad, 2006). Aktivasi reseptor akan menyebabkan berbagai macam efek seperti vasokonstriksi dan vasodilatasi, glikogenolisis dan glukoneogenesis, penurunan sekresi insulin, sedasi dan analgesia (Menda F *et al.*, 2010).

Dexmedetomidine menekan secara sentral aktivitas saraf simpatis dan mengurangi respons hemodinamik serta katekolamin plasma (norepinefrin dan epinefrin) akibat stres. Penekanan respons stres simpatoadrenal merupakan tujuan penting bagi anesthesiolog. Dosis yang digunakan untuk tambahan obat anestesi lokal 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Dexmedetomidine tidak menyebabkan depresi respirasi pada dosis 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Menda F *et al.*, 2010).



Gambar 11. Struktur kimia dexmedetomidine. Dikutip dari kepustakaan: Menda F et al. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation fast track CABG. *Ann Card Anaesth.* 2010

Klasifikasi reseptor α_2 berdasarkan anatomi sangat kompleks. Reseptor α_2 dibagi ke dalam 3 sub tipe, dan masing-masing menghasilkan efek yang berbeda. Sub tipe A, ditemukan pada sistem saraf pusat, bertanggung jawab terhadap efek sedatif, analgesia dan simpatolitik. Subtipe A merupakan inhibitor terhadap saluran kalsium

pada lokus ceruleus batang otak. Sub tipe B, ditemukan pada pembuluh darah perifer, bertanggung jawab terhadap respons hipertensif sesaat melalui mekanisme efektor yang sama dengan sub tipe A. Sub tipe C, ditemukan pada sistem saraf pusat, bertanggung jawab terhadap efek ansiolitik. Dexmedetomidine, senyawa imidazole, adalah dextroisomer medetomidine yang aktif secara farmakologis yang menunjukkan sifat agonis α_2 - adrenoceptor yang spesifik dan selektif. Mekanisme aksinya unik dan berbeda dari obat-obat sedasi lainnya, termasuk Clonidine. Aktivasi reseptor di dalam otak dan batang spinal menghambat sinyal neuronal, menyebabkan hipotensi, bradikardi, sedasi dan analgesia. Respons aktivasi dari reseptor pada area yang berbeda meliputi berkurangnya salivasi, berkurangnya sekresi, dan menurunnya motilitas usus dalam traktus gastrointestinal, menurunnya kontraksi vaskular dan otot polos lainnya, inhibisi pelepasan renin, peningkatan filtrasi glomerulus, dan peningkatan sekresi sodium dan air dalam ginjal; penurunan tekanan intraokular; penurunan pelepasan insulin dari pankreas (Menda F *et al.*, 2010).

Secara umum, aktivasi presinaptik dari α_2 adrenoceptor menghambat pelepasan norepinefrin, mengakhiri penerusan sinyal nyeri. Aktivasi postsinaptik α_2 adrenoceptor di dalam sistem saraf pusat (SSP) menghambat aktivitas simpatis dan dapat menurunkan tekanan darah dan denyut jantung. Jika dikombinasikan, efek-efek ini dapat menghasilkan analgesia, sedasi dan anxiolisis. Dexmedetomidine menggabungkan

semua efek-efek ini, sehingga dapat mencegah efek samping dari terapi multi farmaka (Menda F *et al.*, 2010).

Mekanisme dari aksi analgesik agonis α_2 belum sepenuhnya dipahami. Beberapa tempat, baik supraspinal dan spinal, memodulasi transmisi sinyal nosiseptik di dalam sistem saraf pusat. Bahkan α_2 adrenoseptor di perifer dapat memperantarai antinosiseptik. Obat dapat beraksi pada tempat-tempat ini untuk mengurangi transmisi nosiseptik, dan menjadi analgesia. Aktivasi di dalam memicu kanal G1-protein-gated potassium menghasilkan hiperpolarisasi membran, menurunkan tingkat penerusan sinyal dari sel neuron di saraf pusat. Ini dipertimbangkan sebagai mekanisme signifikan dari inhibisi aksi neuronal agonis α_2 -adrenoseptor. Aksi fisiologis utama lainnya dari α_2 -adrenoseptor adalah efeknya terhadap penurunan masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga menghambat pelepasan neurotransmitter. Efek ini melibatkan regulasi langsung masuknya kalsium melalui kanal kalsium N-type voltage-gated dan independen dari cAMP dan fosforilasi protein. Ini diperantarai oleh protein G_0 . Dua mekanisme ini mewakili dua jalur nyeri yang berbeda: yang pertama, saraf dicegah untuk terjadi penerusan sinyal dan yang kedua, mencegah saraf dari melakukan pemicuan sinyal ke neuron sebelahnya (Menda F *et al.*, 2010).

Salah satu lokasi dimana terdapat reseptor α_2 yang paling tinggi adalah di Locus Coeruleus, nukleus noradrenergik yang dominan di dalam otak dan merupakan modulator kewaspadaan yang penting. Efek hipnotik

dan sedatif dari aktivasi reseptor α_2 berkaitan dengan lokasi ini di dalam otak. Locus Coeruleus juga merupakan tempat asal dari jalur noradrenergik medulospinal descendens, yang dikenal sebagai modulator neurotransmitter nosiseptik yang penting. Di dalam regio ini di dalam otak, α_2 -adrenergik dan sistem opioid merupakan mekanisme efektor yang biasa dan merupakan indikasi bahwa Dexmedetomidine memiliki tempat aksi di supraspinal (Menda F *et al.*, 2010).

Penemuan ini menuju pada kesimpulan bahwa efek sedasi dan antinoseptik utama dari Dexmedetomidine adalah bersumber dari stimulasi α_2 -adrenoseptor di dalam Locus Coeruleus. Lebih lanjut, penelitian pada tikus transgenik telah menunjukkan bahwa sub tipe α_{2A} -adrenoseptor bertanggung jawab untuk memancarkan properti sedasi dan analgesik dari Dexmedetomidine. Spesifisitas Dexmedetomidine yang semakin baik untuk α_2 reseptor, terutama untuk sub tipe 2A dari reseptor ini, menyebabkan Dexmedetomidine menjadi agen sedasi dan analgesik yang lebih efektif dibanding Clonidine. Penelitian telah menunjukkan bahwa Dexmedetomidine 8 kali lebih spesifik untuk α_2 -adrenoseptor dibanding Clonidine (rasio aktifitas $\alpha_2:\alpha_1 = 1620:1$ untuk Dexmedetomidine dan $220:1$ untuk Clonidine) (Menda F *et al.*, 2010).

Sebagai tambahan untuk aksi Dexmedetomidine di dalam Locus Coeruleus batang otak, telah ditunjukkan stimulasi α_2 -reseptor secara langsung di dalam batang spinal, sehingga menghambat persinyalan

neuron nosiseptik. Substantia gelatinosa kornu dorsalis dari batang otak mengandung reseptor yang, ketika terstimulasi, menghambat persinyalan neuron nosiseptik yang distimulasi oleh serat saraf C dan A δ perifer dan juga menghambat pelepasan substansi P neurotransmitter nosiseptik (Menda F *et al.*, 2010).

Farmakokinetik dan Farmakodinamik Dexmedetomidine

Dexmedetomidine mempunyai ikatan albumin dan α_1 glikoprotein yang tinggi (94%). Sekitar 95% dexmedetomidine dimetabolisme secara lengkap di hepar melalui konjugasi metil dan glukoronidasi. Dexmedetomidine merupakan inhibitor sitokrom mikrosomal P-450 yang memediasi proses oksidasi (Menda F *et al.*, 2010).

Dexmedetomidine mengalami biotransformasi melalui glukoronidasi langsung dan metabolisme sitokrom P-450. Metabolit diekskresi melalui urin (95%) dan feses. Farmakokinetik dexmedetomidine tidak terganggu pada pasien dengan gangguan ginjal yang berat, tetapi pada pasien dengan disfungsi hepar, volume distribusi menjadi 3,2 L/ kg dan waktu paruh eliminasi memanjang sampai lebih dari 7 jam (Menda et al, 2010). Sediaan dexmedetomidine dalam bentuk serbuk putih larut dalam air dengan pKa 7,1. Sediaan 100 μ g/ ml (vial 2 ml) yang harus. Pada pasien dewasa, dexmedetomidine 0,5–1 μ g/ kg (Menda F *et al.*, 2010).

Dexmedetomidine tidak mempengaruhi sintesis, penyimpanan atau metabolisme neurotransmitter dan tidak memblokir reseptor, sehingga efek hemodinamik dapat diatasi dengan pemberian obat vasoaktif atau

antagonis α_2 spesifik (atipamezol). Atipamezol beraksi dengan meningkatkan pengembalian norepinefrin sentral, dan memiliki durasi aksi 2 jam. Dexmedetomidine melalui hampir seluruh biotransformasi melalui glukoronidasi langsung dan metabolisme sitokrom P450 (hidroksilasi, diperantarai oleh CYP2A6), semua proses hepatic, dengan ekskresi sangat kecil yang tidak berubah di urin dan feses. Walaupun dexmedetomidine memerlukan dosis untuk memberikan efek, mungkin perlu untuk mengurangi dosis pada pasien dengan gagal ginjal, karena aktivitas metabolisme obatnya berkurang. Metabolit biotransformasi diekskresikan di dalam urin (sekitar 95%) dan di feses (4%). Tidak diketahui apakah obat ini masih memiliki aktivitas intrinsik. Waktu paruh eliminasi kurang lebih 2 jam (Menda F *et al.*, 2010).

Volume distribusi tetapnya adalah 118 L, dan ikatan protein rata-rata Dexmedetomidine adalah 94%. Tidak ada kecenderungan jenis kelamin dalam hal profil farmakokinetik, walaupun pada pasien tua, dan farmakokinetik molekul Dexmedetomidine aktif tidak berubah pada pasien gagal ginjal (Menda F *et al.*, 2010).

2.6 Deksamethasone

Kortikosteroid diklasifikasikan potensinya untuk menyebabkan peningkatan penyerapan natrium pada tubulus renalis distal sebagai pertukaran dengan kalium (efek mineralokortikoid) atau menyebabkan respons antiinflamasi (efek glukokortikoid). Kortikosteroid natural adalah kortisol (hidrokortison), kortison, kortikosteron, desoxykortikosteron dan

aldosteron. Sedangkan kortikosteroid sintesis adalah prednisolon, prednison, methylprednisolon, bethametason, dexamethasone dan triamcinolon. Semua kortikosteroid sintetik terutama digunakan untuk efek anti inflamasinya (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).



Gambar 12. Struktur kimia dexamethasone. Dikutip dari kepustakaan : Stoelting RK, Hillier SC. *Hormones as drugs- Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4th ed. Lippincott Williams & Raven 2006.

Dexamethasone merupakan suatu kortikosteroid sintetik yang merupakan derivat fluorinat dari prednisolon dan isomer dari betamethasone, efek antiinflamasi dengan dosis 0,75 mg setara 20 mg hidrokortison, potensi retensi natrium dibandingkan dengan hidrokortison 0. Mempunyai waktu paruh 3,5 - 5 jam dan durasi kerja 36-54 jam (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Kortikosteroid bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul kortikosteroid memasuki sel melewati membran plasma secara difusi pasif. Hanya di jaringan target kortikosteroid ini bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nukleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini yang menstimulasi transkripsi dari RNA dan

sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini yang akan menghasilkan efek fisiologik steroid (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Secara umum efek dari kortikosteroid menurut Finkel (2009) :

- a. Menjadi perantara metabolisme normal : glukokortikoid menyebabkan glukoneogenesis melalui peningkatan ambilan asam amino oleh hati dan ginjal dan meningkatkan aktivitas enzim – enzim glukoneogenik. Menyebabkan katabolisme protein (kecuali di dalam hati) dan lipolisis, yang menyediakan rangka bangunan dan energi untuk pembentukan glukosa. Lipolisis terjadi sebagai akibat glukokortikoid memperbesar pengaruh hormon pertumbuhan pada adiposit, menyebabkan peningkatan aktivitas dari hormon yang sensitif lipase.
- b. Meningkatkan resistensi terhadap stress : dengan meningkatnya level gula darah, glukokortikoid menyediakan energi yang dibutuhkan untuk melawan stress yang disebabkan oleh contohnya trauma, ketakutan, infeksi, perdarahan atau penyakit yang berat. Glukokortikoid dapat menyebabkan sedikit peningkatan dari tekanan darah, seperti halnya dengan meningkatkan efek vasokonstriktor dari stimulus adrenergik pada pembuluh darah kecil.
- c. Mengubah jumlah sel – sel dalam plasma darah : glukokortikoid menyebabkan penurunan jumlah eosinofil, basofil, monosit dan limfosit dalam plasma dengan mendistribusikannya dari sirkulasi ke

jaringan limfoid. Kebalikan dari efek ini, glukokortikoid meningkatkan jumlah hemoglobin, eritrosit, platelet dan leukosit polimorfonuklear dalam plasma.

- d. Mempunyai efek anti inflamasi : efek terapeutik yang paling penting dari glukokortikoid adalah kemampuannya untuk secara dramatis mengurangi respons inflamasi dan menekan immunitas. Mekanisme pastinya kompleks dan belum dimengerti secara komplet. Namun berkurangnya dan inhibisi dari periperal limfosit dan makrofag diketahui memegang peranan penting. Glukokortikoid juga terlibat dalam inhibisi secara tidak langsung dari fosfolipase A₂ oleh karena peningkatan lipocortin yang dimediasi steroid, yang akan menghambat pelepasan asam arakidonat yang merupakan prekursor prostaglandin dan leukotrienase yang terikat pada membran fosfolipid. Sintesa cyclooxygenase – 2 pada sel yang inflamasi menjadi lebih berkurang, mengurangi ketersediaan prostaglandin. Dexamethasone menyebabkan gangguan dalam degranulasi sel mast menyebabkan berkurangnya histamin dan permeabilitas kapiler melalui hambatan terhadap produksi IL-8 dan GM-CSF. Dexamethasone mengurangi produksi IL-6 dan TNF- α pada pasien anak post operasi jantung.
- e. Mempengaruhi komponen-komponen lain dari sistem endokrin : inhibisi umpan balik produksi *corticotropin* dengan meningkatkan glukokortikoid menyebabkan inhibisi yang lebih kuat terhadap sintesa

glukokortikoid dan juga produksi *thyroid stimulating hormone*. Sebaliknya produksi *growth hormone* meningkat.

- f. Dapat mempengaruhi sistem organ yang lain : level kortisol yang adekuat penting untuk menjaga filtrasi glomerular yang normal. Dosis tinggi glukokortikoid menstimulasi produksi asam lambung dan pepsin yang dapat memperburuk gastrik ulser. Efek pada sistem saraf pusat yang mempengaruhi status mental juga telah diidentifikasi. Terapi kronik dengan glukokortikoid dapat menyebabkan kehilangan matriks tulang yang berat. Myopathy menyebabkan kelemahan pada penderita.
- g. Myasthenia gravis, kombinasi dengan obat-obatan immunosupresan untuk menekan antibodi asetilkolin reseptor
- h. *Respiratory distress syndrome* pada neonatus prematur, diberikan 24 jam sebelum kelahiran pada kehamilan 24-36 minggu.
- i. Analgesia post operatif; dengan menginhibisi enzim phospholipase yang penting untuk produksi prostaglandin inflamasi.

Dari berbagai penelitian mengenai kortikosteroid terutama dexamethasone didapatkan efek tambahan lainnya :

- a. Efek antiemetik; pemberian dexamethasone 8 mg iv setelah klem korda umbilikus pada seksio sesaria dengan spinal anestesi memberikan pencegahan PONV yang efektif post operasi, pada pasien dengan PCA (*Patient Controlled Analgesia*) dengan opioid intravena, kombinasi dexamethasone dan ramosentron dibandingkan

dengan romosentron saja memberikan hasil yang memuaskan dalam 48 jam post operasi tulang belakang

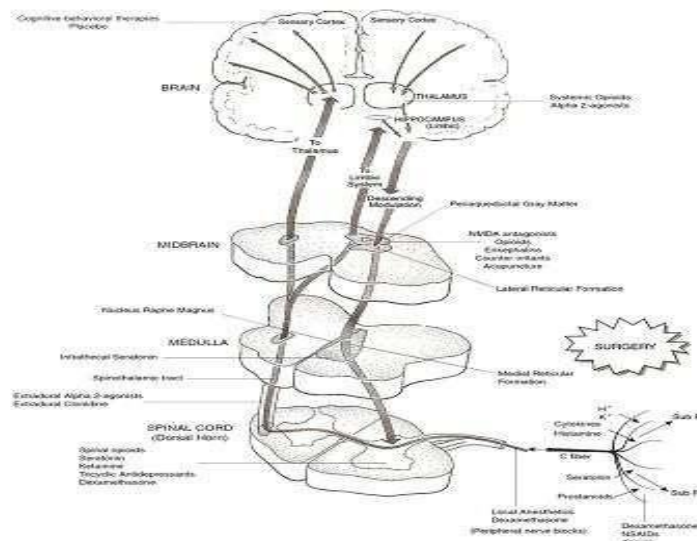
- b. Edema laryngs post intubasi, pemberian dexamethasone 0,1 – 0,2 mg/kg iv dari meta-analysis efektif mengurangi insidens terjadinya edema larings setelah ekstubasi ataupun kebutuhan untuk reintubasi.
- c. Mengurangi insidens atrial fibrilasi setelah operasi jantung; operasi jantung menggunakan mesin *CPB (Cardio Pulmonary Bypass)* menyebabkan peningkatan respons inflamasi sistemik (\downarrow *C-reactive* protein, IL-6 dan IL-10) yang sebagian bertanggung jawab menyebabkan atrial fibrilasi. Pemberian dexamethasone 6 mg preoperatif bermakna mengurangi insidens atrial fibrilasi (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Pemakaian kortikosteroid terutama dexamethasone sebagai ajuvan analgesik dalam berbagai penelitian dapat diberikan secara; intravena pada operasi laparaskopi kolesistektomi sebagai bagian dari multi modal analgesia, intravena sebagai kombinasi dengan kaudal blok, intravena dengan kombinasi spinal anestesi, epidural untuk nyeri radikular, intraartikular terutama untuk rheumatoid arthritis dan kombinasi dengan anestesi lokal untuk infiltrasi, regional anestesi intravena serta blok saraf perifer dengan efek analgesik yang lebih memuaskan selain diperoleh efek tambahan lainnya dari pemberian dexamethasone seperti mengurangi PONV (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Respons inflamasi, metabolik, hormonal dan imunologik karena operasi diaktifkan segera setelah insisi kulit, sehingga pemberian kortikosteroid preoperatif penting untuk mendapatkan efek menguntungkan dari kortikosteroid selama dan setelah operasi. Dexamethasone terbukti menguntungkan menurunkan respons ini karena efek anti inflamasi dan immunosupresifnya (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Efek langsung dari kortikosteroid yang diaplikasikan secara lokal pada serabut saraf yang diberikan rangsangan elektrik membuktikan bahwa kortikosteroid menekan transmisi impuls pada serabut saraf tipe C yang tidak bermielinisasi. Serabut saraf tipe ini berfungsi menghantarkan impuls nyeri (nosiseptik). Efek ini berlangsung hingga kortikosteroid tersebut dihilangkan. Fungsi transmisi impuls kembali pulih secara komplet dalam waktu 60 menit (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Sinergi antara dexamethasone dan anestesi lokal sampai saat ini belum secara jelas dimengerti. Selain karena efek antiinflamasi dan immunosupresifnya dikarenakan adanya efek vasokonstriksi dari dexamethasone karena migrasi dari sel-sel inflamasi dan asidosis lokal pada sel saraf menyebabkan semakin banyak anestesi lokal yang terionisasi dan terperangkap dalam sel saraf (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).



Gambar 13. Transmisi nyeri dan tempat kerja dexamethasone. Dikutip dari kepustakaan : Finkel R., Clark M.A., Cubeddu L.X., Harrey R.A. and Champe P. c, 2009, Lippincott's Illustrated Review Pharmacology 4thEd, Williams & Wilkins, ed., Pliiladelphia.

Efek samping yang mungkin terjadi pada pemberian kortikosteroid sistemik untuk waktu singkat (< 7 hari) bahkan dengan dosis tinggi tidak menyebabkan efek samping yang merugikan. Efek samping yang mungkin terjadi adalah supresi dari hipotalamus – pituitary – adrenal aksis (HPA), gangguan metabolik dan elektrolit, osteoporosis, peptik ulser, kelemahan otot, disfungsi sistem saraf pusat (neurosa dan psikosa), limfositopenia akut dan gangguan pertumbuhan (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

Efek samping dari kortikosteroid terutama proporsional dengan lama dan besarnya dosis yang dipergunakan, penggunaan kortikosteroid dalam jangka pendek ataupun sekali injeksi seperti pada untuk pencegahan PONV terbukti tidak menyebabkan efek samping (Stoelting RK & Hillier SC, 2006; Finkel R *et al.*, 2009).

2.7 Brahma Score

Akinesia / motilitas ekstraokular (skor Brahma) digunakan untuk gerakan superior, inferior, medial, dan lateral (skor: normal 3, gerakan parsial 2, berkedip 1, dan tidak ada gerakan 0) (Brahma AK *et al.*, 1994).

Tabel 5. Skor brahma, dikutip dari kepustakaan Brahma AK, Pemberton CJ, Ayeko M, Morgan LH. Single medial injection peribulbar anaesthesia using prilocaine. *Anaesthesia*. 1994;49:1003–5.

Technique	Globe kinesia (Brahma score) total						Total
	0 (<i>akinesia</i>)	1	2	3	4	5	
TSTRB	23	1	1	1	0	0	26
PBB	21	1	0	1	0	1	24
STB	16	2	0	0	2	0	20
Total	60	4	1	2	2	1	70

TSTRB: Trans-sub-Tenon's retrobulbar block, PBB: Peribulbar block, STB: Sub-Tenon's block