

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA DEXMEDETOMIDINE 0,5 MCG/KG BB DENGAN FENTANIL 2 MCG/KG BB INTRAVENA DALAM MENEKAN RESPON KARDIOVASKULAR PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI DAN INTUBASI DENGAN PANDUAN *BISPECTRAL* *INDEX*

*Comparison of Effectiveness Between Dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBB and
Fentanyl 2 mcg/kgBB In Suppressing Cardiovascular Response to
Laryngoscopy and Intubation with Bispectral Index Guides*

**TEKAD ARIFFIANTO
C113216206**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA DEXMEDETOMIDINE 0,5
MCG/KG BB DENGAN FENTANIL 2 MCG/KG BB INTRAVENA DALAM
MENEKAN RESPON KARDIOVASKULAR PADA TINDAKAN
LARINGOSKOPI DAN INTUBASI DENGAN PANDUAN *BISPECTRAL
INDEX***

*Comparison of Effectiveness Between Dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBB and
Fentanyl 2 mcg/kgBB In Suppressing Cardiovascular Response to
Laryngoscopy and Intubation with Bispectral Index Guides*

Disusun dan diajukan oleh :

**TEKAD ARIFFIANTO
C113216206**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA DEXMEDETOMIDINE 0,5 MCG/KG BB DENGAN FENTANIL 2 MCG/KG BB INTRAVENA DALAM MENEKAN RESPON KARDIOVASKULAR PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI DAN INTUBASI DENGAN PANDUAN *BISPECTRAL INDEX*

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Tekad Ariffianto

Nomor Pokok : C113216206

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

Pada tanggal 22 Maret 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Syaifi Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196705241995031001

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN
NIP. 197410312008011009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **dr. Tekad Ariffianto**

NIM : **C113216206**

Program Studi : **Anestesiologi dan Terapi Intensif**

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Perbandingan Efektivitas Antara Dexmedetomidine 0,5 Mcg/Kgbb Dengan Fentanil 2 Mcg/Kgbb Intravena Dalam Menekan Respon Kardiovaskular Pada Tindakan Laringoskopi Dan Intubasi Dengan Panduan *Bispectral Index*” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya merupakan hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi..

Makassar, Maret 2022

Yang membuat pernyataan



dr. Tekad Ariffianto

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Perbandingan Efektivitas Antara Dexmedetomidine 0,5 Mcg/KgBB dengan Fentanil 2 Mcg/KgBB Intravena Dalam Menekan Respon Kardiovaskular Pada Tindakan Laringoskopi dan Intubasi dengan Panduan *Bispectral Index*”.

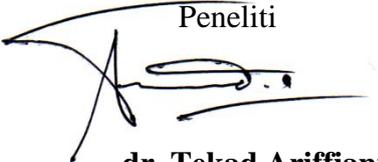
Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp.PD-KGH. Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV selaku pembimbing utama, Prof. Dr.dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV selaku pembimbing pendamping dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC, Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-KAKV selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga; orang tua, yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari 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 dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Maret 2022

Peneliti

dr. Tekad Ariffianto

ABSTRAK

TEKAD ARIFFIANTO. *Perbandingan Efektivitas antara Dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBB dengan Fentanil 2 mcg/kgBB Intravena dalam Menekan Respon Kardiovaskular pada Tindakan Laringoskopi dan Intubasi dengan Panduan Bispectral Index* (dibimbing oleh Hisbullah dan Syafri Kamsul Arif).

Berbagai cara telah digunakan untuk mengurangi gejala hemodinamik saat laringoskopi dan intubasi. salah satunya dengan menggunakan fentanil. Pengadaan fentanil memiliki masalah karena digolongkan sebagai obat narkotika sehingga ketersediaannya terbatas. Alternatif lainnya yaitu dexmedetomidine. Penelitian ini menggunakan bispectral index untuk mengontrol kedalaman hipnotif sedatif. Monitoring BIS bertujuan memastikan peningkatan hemodinamik yang terjadi bukan karena proses pulih sadar akibat dangkalnya hipnotif sedatif, melainkan peningkatan hemodinamik yang terjadi merupakan akibat dari respon nyeri. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB dengan fentanil 2 mcg/kgBB dalam menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi. Penelitian ini menggunakan metode randomized clinical trial secara tersamar tunggal yang dilakukan di instalasi kamar operasi pusat RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Februari - Maret 2022. Pasien dibagi ke dalam dua kelompok: kelompok D (mendapatkan dexmedetomidine) dan kelompok F (mendapatkan fentanil). Karakteristik pasien dan indikator hemodinamik pasien sebelum dan beberapa menit setelah intubasi dicatat dan dianalisis untuk melihat perbandingan antarkelompok. Total terdapat 40 pasien yang dialokasikan ke tiap kelompok secara acak Terdapat perbedaan perubahan tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), dan laju jantung (LJ) yang bermakna ($p < 0,05$) antarkelompok pada selisih waktu tertentu. Dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB pada penelitian ini efektif untuk menjaga hemodinamik selama tindakan laringoskopi dan intubasi dengan peningkatan TDS 16%, TDD 14%, TAR 15 % dan LJ 17 %. Dexmedetomidin lebih efektif menekan respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi dibandingkan dengan fentanil. Dengan demikian, dexmedetomidin dapat digunakan menggantikan fentanil untuk laringoskopi dan intubasi

Kata kunci; Dexmedetomidin, Fentanil. Hemodinamik, Bispectral Index, Laringoskopi, Intubasi



ABSTRACT

TEKAD ARIFFIANTO. *Comparison of Effectiveness between Dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBB and Fentanyl 2 mcg/kgBB in Suppressing Cardiovascular Response to Laryngoscopy and Intubation with Bispectral Index Guides* (Supervised by **Hisbullah** and **Syafri Kamsul Arif**)

Various methods have been used to reduce hemodynamic fluctuations during laryngoscopy and intubation, one of which is fentanyl administration. The procurement of fentanyl has a problem because it is classified as a narcotic drug so its availability is limited. Another alternative is dexmedetomidine. The study used the bispectral index to control the depth of sedative hypnotic in both groups. BIS monitoring aims to ensure that the increase in hemodynamics that occurred is not due to the process of conscious recovery due to the shallowness of sedative hypnotic, so that the increase in hemodynamics that occurred in this study is a results of a pain. This study aims to compare the effectiveness of dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBW and fentanyl 2 mcg/kgBW in suppressing cardiovascular response to laryngoscopy and intubation. This was a single-blind randomized clinical trial that was conducted at the central Operating Theater of Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Makassar from February to March 2022. Patients were divided into two groups, namely; group D (receiving dexmedetomidine) and group F (receiving fentanyl). Patient's characteristics and hemodynamic indicators before and minutes after intubation were recorded and analyzed to determine the comparisons between groups A total of 40 patients were randomly allocated to each group. There are significant differences in changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR) ($p < 0.05$) between groups at certain time measurements. Dexmedetomidine 0.5 mcg/kgBW in this study is effective in maintaining hemodynamics during laryngoscopy and intubation with an increase in SBP of 16%, DBP of 14% MAP of 15% and HR of 17%. Dexmedetomidine is more effective in suppressing cardiovascular response to laryngoscopy and intubation compared to fentanyl. Thus, dexmedetomidine can be used in place of fentanyl for laryngoscopy and intubation.

Keywords: dexmedetomidine, fentanyl, hemodynamics, bispectral index, laryngoscopy, intubation



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	x
Daftar gambar	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Hipotesis Penelitian	5
1.4. Tujuan Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Laringoskopi dan Intubasi	8
2.2. Fentanil.....	17
2.3. Dexmedetomidine	23
2.4. Bispectral index	32
BAB III KERANGKA TEORI	
3.1. Kerangka Teori	35
BAB IV KERANGKA KONSEP	
4.1. Kerangka Konsep	36
BAB V METODE PENELITIAN	
5.1. Desain Penelitian	37
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
5.3. Populasi dan Sampel Penelitian	37
5.4. Perkiraan Besar Sampel	38

5.5. Kriteria Penelitian	38
5.6. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	39
5.7. Metode Kerja	42
5.8. Alur Penelitian	42
5.9. Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel.	43
5.10. Definisi Operasional	44
5.11. Kriteria objektif	46
5.12. Metode Analisa	47
5.13. Jadwal Penelitian	48
BAB VI HASIL PENELITIAN	
6.1. Hasil.....	48
BAB VII PEMBAHASAN	
7.1. Karakteristik sampel penelitian.....	58
7.2. Hemodinamik	58
7.1. Kebutuhan Propofol	61
7.1. Efek Samping	62
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	
8.1. Kesimpulan.	63
8.2. Saran.	63
DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1	Karakteristik responden	48
Tabel 2	ASA PS responden	49
Tabel 3	Malampati	49
Tabel 4	Bispectral index	50
Tabel 5	Perbandingan hemodinamik berdasarkan waktu pada masing-masing kelompok	51
Tabel 6	Perbandingan perubahan hemodinamik antara kelompok dexmedetomidine 0,5 mcg dan kelompok Fentanil 2 mcg pada tindakan laringoskopi dan intubasi	55
Tabel 7	Propofol.....	56

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	A : Klasifikasi Mallampati B: Penilaian visualisasi laring.....	11
Gambar 2	Laringoskop rigid	12
Gambar 3	Beberapa jenis bilah laringoskop	12
Gambar 4	Pipa endotrakhea (Endotracheal tube/ETT).....	14
Gambar 5	Persarafan sensoris dari saluran nafas.....	16
Gambar 6	Rumus bangun Fentanil.....	17
Gambar 7	Rumus bangun deksmedetomidin.....	24
Gambar 8	Respon yang dapat dimediasi oleh reseptor α_2 -adrenergik.....	25
Gambar 9	Panduan skala indeks BIS.....	33
Gambar 10	Kerangka teori penelitian.....	35
Gambar 11	Kerangka Konsep.....	36
Gambar 12	Alur Penelitian.....	42
Gambar 13	Skor Malampati	50
Gambar 14	Bispectral index	51
Gambar 15	Hemodinamik.....	54
Gambar 16	Dosis Propofol.....	57

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Tindakan laringoskopi dan intubasi merupakan salah satu momen stres terbesar dalam anestesi umum. Dalam tindakan laringoskopi dan intubasi terdapat komplikasi yang dapat dialami seorang pasien disebabkan baik oleh respon mekanik dari tindakan itu sendiri maupun respon kelenjar adrenergik. Komplikasi tersebut berupa peningkatan tekanan darah (TD) dan peningkatan laju jantung (LJ).¹ Pada tahun 1940, Reid dan Brace, pertama kali menggambarkan respon hemodinamik pada tindakan laringoskopi dan intubasi.²

Peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung saat tindakan laringoskopi dan intubasi ini dapat merugikan pasien, terutama pasien-pasien yang memiliki faktor penyulit kardiovaskular, peningkatan tekanan intrakranial, dan anomali pembuluh darah otak². Peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung dianggap memiliki konsekuensi yang kecil dalam individu yang sehat tetapi bisa merugikan pada pasien yang memiliki faktor resiko. Respon ini bervariasi dengan kedalaman anestesi, durasi dan kesulitan selama laringoskopi dan intubasi, dan faktor-faktor pasien tertentu termasuk riwayat diabetes dan penyakit kardiovaskular.³ Selama tindakan laringoskopi dan intubasi, peningkatan tekanan darah berkisar 40-50% dan peningkatan laju jantung berkisar 20%, hal ini berhubungan dengan pelepasan katekolamin oleh kelenjar adrenergik.^{4,5,6}

Berbagai cara atau teknik telah digunakan untuk mencegah atau mengurangi gejala hemodinamik pada saat dilakukan laringoskopi dan intubasi. Cara-cara atau teknik tersebut antara lain dengan: mendalamkan anestesi, anestesi lokal (lidokain) intravena atau topikal, opioid (fentanil, alfentanil), beta-adrenergik *blockers*, vasodilator (nitrogliserin, sodium nitroprusid), *calcium channel antagonist* (diltiazem) dan α 2-adrenergik agonis (klonidin). Semua cara tersebut mempunyai keuntungan dan kelemahan masing masing.^{7,8,9,10}

Fentanil merupakan agonis opioid sintetis derivat fenilperidin yang sering digunakan karena disamping efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi dan intubasi, juga mempunyai beberapa keuntungan lain yakni sebagai analgetik intraoperatif. Namun pengadaan fentanil bukan tanpa masalah, opioid digolongkan sebagai obat-obatan narkotika. Sebagai akibatnya, obat ini diatur oleh pakta internasional dan kebijakan pengendalian obat nasional dan di Indonesia ketersediaan opioid ini terbatas.^{11,12,13} Fentanil juga memiliki efek samping yang tidak diharapkan seperti mual muntah, yang sangat penting dihindari pada operasi-operasi THT ataupun bedah saraf.³⁸ Oleh karena itu, untuk mengatasi keterbatasan fentanil tersebut dapat digunakan obat-obat lain yang dapat menurunkan gejala kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi dan intubasi trakhea, salah satunya adalah dexmedetomidine.

Dexmedetomidine merupakan obat dari golongan α 2-adrenergik agonis yang dapat menurunkan kadar katekolamin dalam plasma serta menahan pelepasan dari katekolamin, yang memiliki sifat simpatolitik, ansiolitik, sedatif dan analgesia yang relatif lebih poten dan selektif dari α 2-adrenergik terdahulu.

Dexmedetomidine dapat mengurangi respon stres simpatoadrenal secara efektif, meminimalkan gejala kardiovaskuler setelah laringoskopi dan intubasi trakhea serta menaikkan stabilisasi hemodinamik selama operasi. Selain itu juga mampu menekan dan menurunkan kenaikan tekanan intraokuler yang disebabkan oleh tindakan laringoskopi dan intubasi trakhea.^{14,15,16}

Selain mempunyai efek simpatolitik, ansiolitik, sedatif dan analgesia, deksmedetomidin juga mempunyai efek hemat anestesik (*anesthetic sparing effect*), dapat menurunkan kebutuhan opioid intraoperatif. Sedasi dan analgesia yang dihasilkan, dicapai tanpa mempengaruhi pernafasan dan hemodinamik yang bermakna.^{17,18}

Beberapa penelitian menunjukkan peranan dexmedetomidine pada anestesi umum. Aksu, et al (2009) meneliti perbandingan efek dari dexmedetomidine terhadap fentanil dalam menekan refleks jalan nafas dan respon hemodinamik saat ekstubasi trakea operasi rhinoplasti, mereka menggunakan dosis dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB dan fentanil 1 mcg/kgBB diberikan dalam 100 ml NaCl, didapatkan dexmedetomidine lebih efektif dalam menekan respon kardiovaskular.¹⁹

Gogus ,et al (2013) meneliti perbandingan efek dexmedetomidine, fentanil dan esmolol dalam menekan respon hemodinamik pada saat intubasi. Mereka menggunakan dosis dexmedetomidine 1 mcg/kgBB, fentanil 2 mcg/kgBB, dan esmolol 2 mg/kgBB, didapatkan bahwa dexmedetomidine lebih superior dalam mencegah takikardia.²⁰

Kumari, et al (2015) meneliti pemberian preoperatif dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB dalam menekan hemodinamik respon selama laringoskopi dan intubasi, didapatkan hasil signifikan dalam menekan respon hemodinamik hingga 5 menit setelah intubasi²¹

Kalla, dkk (2017) membandingkan pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB dengan fentanil 1 mcg/kgBB pada intubasi pasien *pre-eclampsia* yang menjalani operasi seksio sesarea. Didapatkan hasil dexmedetomidine memberikan hasil yang lebih signifikan dalam menekan respon kardiovaskular.²²

Syafri, dkk (2016), membandingkan pemberian dexmedetomidine 0,75 mcg/kgBB dengan fentanil 2 mcg/kgBB didapatkan kebutuhan propofol untuk induksi pada kelompok dexmedetomidine lebih sedikit dibanding kelompok fentanil, serta didapatkan hemodinamik yang lebih stabil.

Monitor bispektral index (BIS) menggunakan sinyal *electroencephalographic* (EEG) dan memberikan nilai. Nilai EEG mencerminkan tingkat kesadaran pasien. BIS monitor mengumpulkan sinyal EEG melalui sensornya dan menganalisis dan menafsirkan data. BIS nilai berkisar dari 0 (anestesi dalam) hingga 100 (bangun). Skor BIS antara 40 sampai 60 mewakili kedalaman anestesi yang memadai untuk operasi apa pun, termasuk untuk tindakan laringoskopi dan intubasi.²⁴ BIS berguna untuk membedakan apakah peningkatan laju nadi, tekanan darah dan tekanan arteri rerata saat intubasi berkaitan dengan pulih sadar saat tindakan sebagai akibat dangkalnya hipnotif sedatif atau karena akibat dari katekolamin yang meningkat akibat dari dosis obat

fentanyl ataupun dexmedetomidin yang kurang efektif. Pada penelitian terdahulu belum digunakan monitoring BIS untuk pemantauan kedalaman hipnotif sedatif.

Dari uraian di atas, pada penelitian ini peneliti akan membandingkan efektifitas pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB terhadap fentanil 2 mcg/kgBB intravena dalam menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi pada anestesi umum dengan menggunakan panduan *Bispectral Index*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB lebih efektif dibandingkan dengan fentanil 2 mcg/kgBB intravena dalam menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi dengan panduan *bispectral index*?

1.3 Hipotesis Penelitian

Pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB lebih efektif dibandingkan fentanil 2 mcg/kgBB intravena dalam menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Membandingkan efek dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB dengan fentanil 2 mcg/kgBB intravena dalam menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai peningkatan tekanan darah dan tekanan arteri rerata tindakan laringoskopi dan intubasi pada kelompok dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB/iv.
- b. Menilai peningkatan tekanan darah dan tekanan arteri rerata tindakan laringoskopi dan intubasi pada kelompok fentanil 2 mcg/kgBB/iv.
- c. Membandingkan peningkatan tekanan darah dan tekanan arteri rerata tindakan laringoskopi dan intubasi pada kedua kelompok.
- d. Menilai peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi dan intubasi pada kelompok pemberian dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB/iv.
- e. Menilai peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi dan intubasi pada kelompok pemberian fentanil 2 mcg/kgBB/iv.
- f. Membandingkan peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi dan intubasi pada kedua kelompok.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan dexmedetomidine sebagai obat analgetik intravena dalam prosedur laringoskopi dan intubasi.
2. Dexmedetomidine sebagai obat alternatif untuk menekan respon kardiovaskular berupa peningkatan tekanan darah dan laju jantung pada tindakan laringoskopi dan intubasi.
3. Dapat menjadi tambahan ilmu pengetahuan baru bahwa dexmedetomidine 0,5 mcg/kgBB preoperatif dapat digunakan sebagai tehnik alternatif untuk

menekan respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi. Selanjutnya diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Laringoskopi dan Intubasi

Laringoskopi merupakan tindakan memvisualisasi laring dengan menggunakan laringoskop. Intubasi endotrakea adalah suatu tindakan memasukkan pipa khusus kedalam trakea sehingga jalan nafas bebas hambatan dan nafas mudah dikendalikan. Indikasi endotrakeal intubasi antara lain: menjaga patensi jalan nafas dan memproteksi jalan nafas, pada pasien dengan kegagalan ventilasi dan oksigenasi.¹

2.1.1 Persiapan Laringoskopi dan Intubasi

Untuk melakukan tindakan laringoskopi dan intubasi dibutuhkan beberapa persiapan. Persiapan tersebut meliputi penilaian saluran nafas dan persiapan dari peralatan yang akan dipakai baik laryngoscope ataupun *Endotracheal tube* (ETT) yang akan dipakai.

Penilaian saluran nafas merupakan langkah awal agar sukses dalam melakukan manajemen saluran nafas. Beberapa manuver dapat dilakukan untuk menilai kesulitan saat melakukan tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea. Untuk menghindari morbiditas dan mortalitas, seorang ahli anastesi haruslah dapat melakukan ventilasi (dengan atau tanpa intubasi) .

Penilaian kesulitan laringsoskopi direk meliputi :⁵⁰

- **Pembukaan mulut:** Pembukaan mulut lebih besar dari 4 sentimeter antara gigi seri menghasilkan 0 poin sedangkan jarak di bawah menghasilkan 1 poin.
- **Jarak thyromental:** Jarak thyromental lebih besar dari 6,5 sentimeter menghasilkan 0 titik sedangkan jarak antara 6-6,5 sentimeter diberikan 1 titik dan akhirnya jarak di bawah 6 sentimeter diberikan 2 poin.
- **Skor Mallampati:** Kelas I dan II dari hasil penilaian mallampati yang dimodifikasi dalam 0 poin sedangkan kelas III diberikan 1 poin dan kelas IV 2 poin.
- **Gerakan leher:** Kemampuan untuk menggerakkan leher lebih dari 90 derajat menghasilkan 0 poin sedangkan rentang gerakan 80-90 derajat menghasilkan 1 titik dan rentang gerakan di bawah 80 derajat menghasilkan 2 poin.
- **Underbite:** Jika pasien mampu menonjolkan rahang cukup untuk membuat underbite skor 0 diberikan jika tidak 1 poin
- **Berat badan:** Berat di bawah 90 Kg menghasilkan 0 poin. Berat antara 90 dan 110 Kg diberikan 1 poin dan berat di atas 110 kilogram dihitung sebagai 2 poin.
- **Riwayat intubasi sebelumnya:** Jika pasien sebelumnya telah didakwa tanpa kesulitan, skor 0 poin diberikan. Jika pasien sebelumnya tidak diintubasi, tidak yakin apakah ada kesulitan atau tidak ada catatan yang

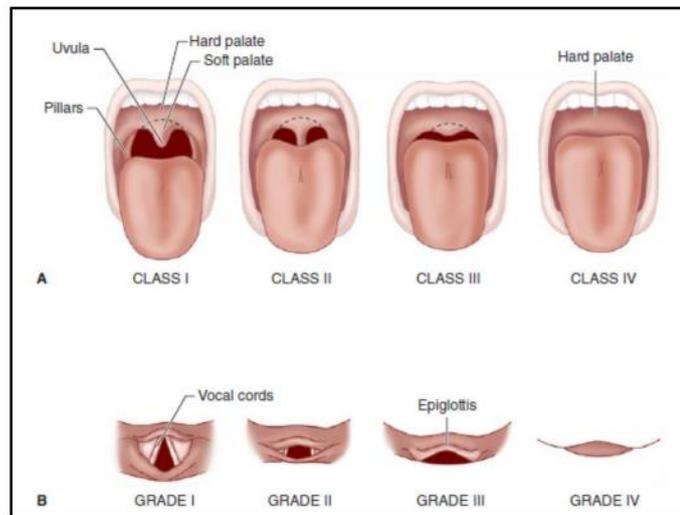
dapat dihasilkan, skor 1 poin diberikan. Jika ada sejarah positif kesulitan dalam 2 poin diberikan

Penilaian kesulitan intubasi meliputi :^{1,48}

- Pembukaan mulut : Pada dewasa diharapkan jarak antara gigi seri atas dan bawah 3 cm atau lebih
- Klasifikasi Mallampati : merupakan tes yang sering dilakukan untuk memeriksa ukuran lidah didalam rongga mulut. Semakin besar lidah menghalangi pandangan terhadap struktur faring, maka kemungkinan kesulitan intubasi akan semakin besar.
- Jarak Thyromental : jarak antara mental dan superior thyroid notch diharapkan lebih dari 3 jari
- Lingkar leher : lingkar leher lebih dari 27 inchi diduga akan kesulitan dalam visualisasi glotis.

Klasifikasi Mallampati:^{1,48}

- Kelas I : palatum molle (soft palate), tenggorokan, uvula, dan pilar tonsil dapat terlihat
- Kelas II : palatum molle, tenggorokan dan uvula dapat terlihat
- Kelas III : palatum molle dan dasar dari uvula dapat terlihat
- Kelas IV : palatum molle tidak dapat terlihat



Gambar 1 : A : Klasifikasi Mallampati B: Penilaian visualisasi laring¹

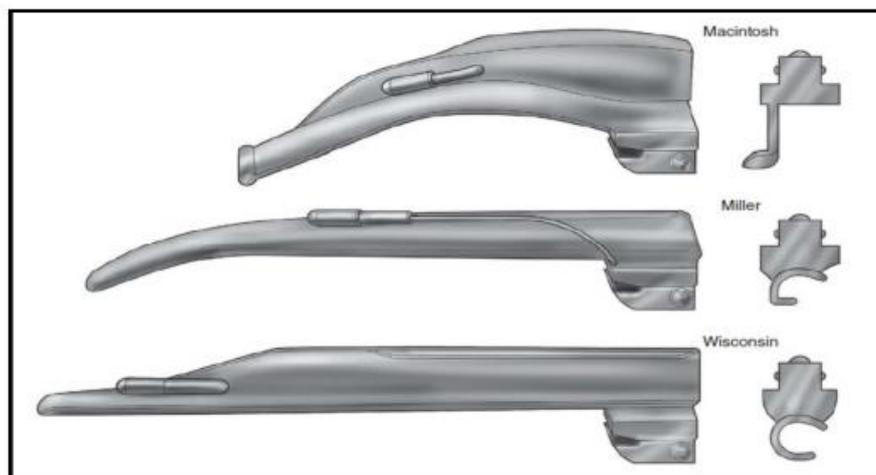
Laringoskop Intubasi endotrakhea biasanya dilakukan dengan menggunakan laringoskop rigid. Penggunaan laringoskop rigid disukai karena kemudahannya, tingkat kesuksesan yang tinggi, dan dapat memberikan visualisasi yang baik. Selain itu laringoskop dapat juga dipergunakan untuk melakukan pemeriksaan pada laring. Gagang (handle) dari laringoskop rigid biasanya berisi baterai untuk menghidupkan bola lampu (bulb) yang terdapat pada ujung bilah (blade), ataupun pada ujung dari gagang tersebut. Bilah yang sering digunakan pada laringoskop adalah bilah Macintosh dan bilah Miller.⁴⁹

Bilah Macintosh adalah bilah yang lengkung yang ujungnya diletakkan pada vallecula (ruang antara dasar lidah dan epiglottis). Bilah Macintosh memberikan visualisasi yang cukup baik terhadap orofaring dan hipofaring, dan juga dapat memberikan ruang yang cukup untuk masuknya pipa endotrakhea dengan kemungkinan yang kecil terjadinya trauma pada epiglottis. Ukuran bilah ini dibuat dari mulai bilah no.1 sampai no.4, dimana kebanyakan orang dewasa

memakai bilah no. 3. Bilah Miller adalah bilah yang lurus yang ujungnya diletakkan dibawah epiglotis. Dengan bilah ini, epiglotis dapat diangkat untuk bisa melihat vocal cords. Bilah Miller memberikan paparan yang baik terhadap glotis, namun memberikan ruang yang lebih kecil untuk bisa melewati orofaring dan hipofaring. Ukuran bilah ini dibuat dari bilah no. 1 sampai no. 4, dimana kebanyakan orang dewasa memakai bilah no. 2 ataupun no. 3.⁴⁹



Gambar 2 : Laringoskop rigid¹



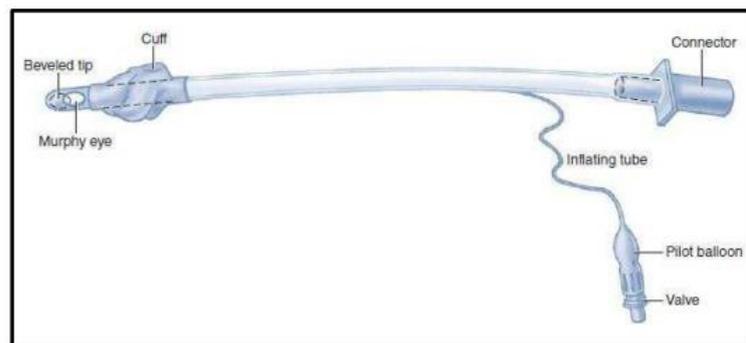
Gambar 3: Beberapa jenis bilah laringoskop¹

Pipa endotrakhea (Endotracheal Tube/ETT) biasanya terbuat dari polyvinyl chloride (PVC). Panjang dari ETT diberi tanda dalam satuan centimeters. Sedangkan ukuran diameter dalam (ID) dari ETT dalam satuan millimeters atau bisa juga dengan skala French (diameter luar ETT dalam satuan millimeters dikali tiga). Tahanan terhadap aliran udara, utamanya bergantung pada diameter dari ETT, namun dapat juga dipengaruhi oleh panjang dari ETT dan kelengkungannya. Pilihan diameter yang dipakai adalah dengan memperhitungkan antara penggunaan ukuran ETT yang besar agar aliran udara lebih maksimal, atau menggunakan ETT dengan ukuran yang lebih kecil agar mengurangi risiko trauma pada saluran nafas. Pada kebanyakan kasus, ETT yang digunakan pada wanita adalah ETT dengan diameter internal 7.0 mm atau 7.5 mm, dan pada pria digunakan ETT dengan diameter internal 8.0 mm.^{1,48}

ETT pada dewasa biasanya memiliki valve pada sistem inflasi cuff, balon pilot, selang inflasi dan cuff. Valve berfungsi untuk mencegah keluarnya udara inflasi pada cuff. Balon pilot berguna untuk memperkirakan tekanan yang ada pada cuff. Selang inflasi menghubungkan valve dengan cuff. Dengan dikembangkannya cuff, maka terjadilah tracheal seal. Dan dengan adanya tracheal seal tersebut, akan mencegah terjadinya aspirasi dan akan memudahkan untuk memberikan ventilasi tekanan positif.^{1,48}

Terdapat dua macam cuff pada ETT: high pressure (low volume), dan low pressure (high volume). ETT cuff yang high pressure sering menyebabkan iskemik pada mukosa trakhea dan kurang sesuai bila digunakan untuk intubasi

jangka lama. ETT cuff yang low pressure sering menyebabkan aspirasi, ekstubasi spontan, dan sore throat oleh karena daerah mukosa yang kontak dengan cuff lebih luas. Namun, karena insidensi yang rendah terjadinya iskemik pada mukosa trakhea maka ETT cuff yang low pressure lebih sering digunakan.¹



Gambar 4 : Pipa endotrakhea (Endotracheal tube/ETT)¹

Intubasi orotrakhea dilakukan dengan cara laringoskop dipegang dengan tangan kiri, mulut pasien dibuka dengan cara mendorong gigi premolar pada mandibula pasien dengan ibu jari kanan. Bilah laringoskop dimasukkan ke dalam sisi kanan mulut pasien, dengan berhati-hati agar tidak terkena gigi pasien. Lidah pasien disisihkan ke sisi kiri dengan menggunakan sayap (flange) pada bilah, sehingga dapat memberikan lapangan pandang yang baik untuk memasukkan dan menempatkan ETT. Saat mencapai dasar lidah, dan terlihat epiglotis, maka ujung dari bilah lengkung diletakkan pada vallecula dan ujung dari bilah lurus menekan epiglotis ke dasar lidah sehingga epiglotis akan tertutupi oleh bilah lurus. Kemudian tangan kiri mengangkat gagang laringoskop dengan arah menjauhi pasien untuk menampakkan vocal cords. ETT dipegang dengan tangan kanan

seperti memegang pensil dan kemudian dimasukkan ke dalam vocal cord. Cuff ETT diletakkan kira-kira 2 cm setelah melewati vocal cord. Kemudian laringoskop ditarik dan dikeluarkan dari mulut secara perlahan-lahan agar tidak merusak gigi. Cuff dikembangkan secukupnya sehingga tidak terjadi kebocoran udara saat dilakukan ventilasi positif. Setelah tindakan intubasi, untuk memastikan intubasi trakhea berhasil, maka dilakukan inspeksi dan auskultasi pada thoraks dan epigastrium, serta dilakukan pemasangan capnograph. Adanya CO₂ pada capnograph merupakan konfirmasi berhasilnya intubasi trakhea. Jika suara pernafasan hanya terdengar pada satu sisi thoraks saja, maka kemungkinan ETT telah masuk ke bronkus dan harus ditarik sampai udara terdengar di kedua sisi thorak. Kemudian ETT difiksasi untuk menjaga agar tidak bergeser.¹

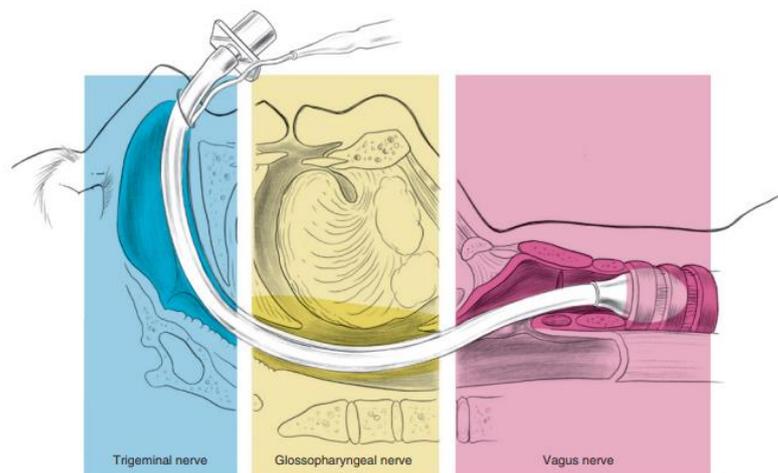
2.1.2 Respon Fisiologi Laringoskopi dan Intubasi

Laringoskopi dan intubasi merupakan noxius stimuli yang melalui jalur nyeri (*pain pathway*) akan menghasilkan respon neuroendokrin. Jaras aferen dibawa oleh nervus glossofaringeus dari jaras trakeo bronkhial melalui nervus vagus yang akan mengaktifasi sistem simpatis. Aktifasi sistem simpatis akan melepaskan katekolamin dari medula adrenal^{1,25,26}

Stimulasi jalan nafas atas karena tindakan laringoskopi dan intubasi akan menyebabkan peningkatan aktifitas simpatis sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Peningkatan tekanan darah berkisar 40-50% dan peningkatan laju nadi berkisar 20%. Peningkatan tekanan arteri rerata saat intubasi berkorelasi dengan peningkatan katekolamin plasma terutama

noradrenalin. Efeknya terjadi sekitar 30 detik setelah intubasi, puncaknya pada menit ke 3, dan berlangsung selama kurang dari 10 menit sesudahnya.^{4,5,6}

Tindakan laringoskopi dan intubasi trakea mengakibatkan peningkatan tonus simpatis yang secara klinis dapat dilihat dengan meningkatnya respon kardiovaskular berupa tekanan darah dan laju jantung.⁴ Mekanisme respon kardiovaskular terhadap intubasi merupakan reflek simpatis terhadap stimulasi mekanik pada laring dan trakea.^{5,6,47}



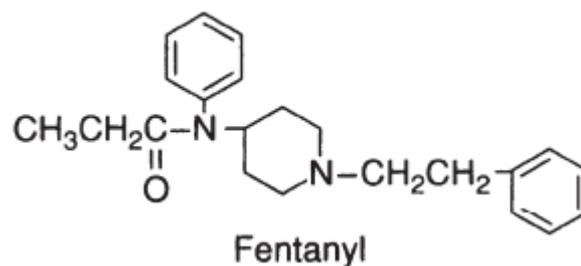
Gambar 5: Persarafan sensoris dari saluran nafas.²⁷

Peningkatan aktivitas simpatis juga berkorelasi positif dengan kadar katekolamin plasma, tetapi hemodinamik lebih cepat pulih dibandingkan kadar katekolamin plasma.⁵ Tekanan darah dan laju jantung naik dalam waktu 5 detik setelah laringoskopi kemudian mencapai puncak dalam waktu 1-2 menit dengan kenaikan tekanan arteri rerata berkisar 50-70 mmHg. Perubahan tekanan darah dan laju jantung direkomendasikan tidak boleh melebihi 20% dari nilai dasar, terutama pada penderita dengan riwayat atau memiliki resiko iskemia jantung.^{5,6}

Kenaikan nadi berperan menyebabkan terjadinya iskemia miokard dibandingkan tekanan darah karena kenaikan laju nadi dapat meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium dan menurunkan hantaran oksigen miokardium, walaupun kenaikan tekanan darah meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium dan meningkatkan hantaran oksigen miokardium tetapi pada kondisi tertentu seperti terjadinya sklerotik pada arteri koronaria, hantaran oksigen ke otot miokardium juga terganggu.^{28,29}

2.2. Fentanil

Fentanil adalah agonis opioid sintesis derivate phenylpiperidine yang strukturnya menyerupai meperidin (-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl propanamide). Fentanil hanya berikatan dengan reseptor μ . Fentanil sebagai analgesik, mempunyai kekuatan 75 sampai 125 kali lebih poten dibandingkan morfin.^{30,31}



Gambar 6. Rumus bangun Fentanil³⁰

2.2.1 Farmakodinamik Fentanil

Fentanil merupakan suatu analgetik opioid, berinteraksi terutama dengan reseptor opioid μ . Tempat berikatannya dengan μ tersebar secara merata pada otak manusia, medulla spinalis, dan jaringan lain.³⁰

Secara klinis, fentanil memberikan efek farmakologis terutama pada sistem saraf pusat. Mekanisme kerja primer dari nilai terapi adalah analgesia dan sedasi. Fentanil dapat meningkatkan toleransi pasien terhadap nyeri dan menurunkan persepsi nyeri, walaupun adanya nyeri itu sendiri masih dirasakan. Selain analgesia, perubahan suasana hati, euphoria dan disforia serta mengantuk sering terjadi. Fentanil menekan pusat-pusat respirasi, menekan refleks batuk, dan menyebabkan kantuk, serta mengkonstriksikan pupil.^{30,31}

2.2.2 Farmakokinetik Fentanil

Opioid sintetik ini bersifat larut dalam lemak, mulai kerjanya cepat, durasi kerjanya singkat, dan efek puncak obat terjadi dalam waktu 3-5 menit. Setelah pemberian secara intravena, fentanil akan cepat berdistribusi ke otak, paru-paru, jantung dan organ lain yang memiliki perfusi jaringan yang besar. Dalam waktu singkat, fentanil akan berdistribusi ke seluruh tubuh, sehingga kadarnya di dalam plasma akan sangat menurun. Lebih dari 80% dari dosis yang diinjeksikan akan meninggalkan plasma dalam waktu kurang dari 5 menit.^{30,31}

Terminasi efek dari fentanil terjadi bila fentanil mengalami redistribusi dari susunan saraf pusat. Konsentrasi plasma menurun lebih lambat pada saat fase

eliminasi. Biotransformasi fentanil menjadi metabolit yang tidak aktif terjadi didalam hati, yang biasanya dalam bentuk norfentanil dan beberapa produk hidroksilasi. Hanya sekitar 6-8% yang diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah melalui urin. Nilai clearance fentanil pada hati sangat tinggi, sehingga lebih dari 60% fentanil dibersihkan pada *first pass*. Oleh karena volume distribusinya yang besar, maka kebanyakan obat ini akan berada pada ekstrasvaskuler dan tidak mengalami biotransformasi. Waktu paruh fentanil mendekati 8 jam lamanya. Waktu paruh yang lama tersebut mencerminkan dari volume distribusinya yang besar. Volume distribusi yang besar tersebut oleh karena sifatnya yang sangat mudah larut dalam lemak, sehingga lebih cepat masuk ke dalam jaringan.^{30,31}

Reseptor opioid berikatan dengan reseptor G-protein dan bekerja sebagai regulator positif maupun negatif dan transmisi sinaps melalui G-protein yang mengaktivasi protein efektor. Ikatan dengan opiat menstimulasi perubahan GTP menjadi GDP pada kompleks G-protein. Karena sistem efektor adalah adenylate cyclase dan cAMP terletak pada permukaan dalam membran plasma, opioid akan menurunkan cAMP intraseluler dengan menginhibisi adenylat cyclase.^{30,31}

Aktivitas analgetik fentanil terutama dikarenakan konversinya menjadi morfin. Opioid menutup saluran kalsium N-type yang dipengaruhi oleh voltage (OP2-reseptor agonis) dan membuka saluran kalium yang dependen kalsium di bagian dalam (OP3 dan OP1 reseptor agonis). Hal ini menimbulkan hiperpolarisasi dan penurunan eksitabilitas neuronal.^{30,31}

Penurunan laju nadi terutama disebabkan oleh kerjanya yang langsung pada susunan saraf pusat dengan cara menekan refleks baroreseptor sinus karotis, menurunkan tonus simpatis, meningkatkan tonus vagus dan juga dilaporkan adanya efek langsung pada sel pacemaker jantung yaitu dapat mendeprisi konduksi jantung. Fentanil dapat memperlambat konduksi AV node, memperpanjang interval RR, memperpanjang periode AV node dan durasi aksi potensial serabut purkinje.^{30,31} Oleh karena itu fentanil dapat menekan respon hemodinamik pada tindakan laringoskopi dan intubasi.

Fentanil pada dosis tinggi lebih efektif dalam menurunkan respon endokrin terhadap pembedahan dibandingkan morfin, ini mungkin dikarenakan oleh perbedaan farmakologik kedua obat. Efek tersebut diperkirakan karena penurunan sekresi ACTH di hipofisis³²

2.2.3 Efek Samping Fentanil

a. Bradikardi

Mekanisme bradikardi ini belum jelas, kemungkinan dikarenakan oleh stimulasi sentral nukleus vagal, mekanisme serupa terjadi pada opioid yang lain seperti morfin.^{30,33,34}

b. Hipotensi

Angka kejadian hipotensi lebih sedikit pada fentanil, ini disebabkan fentanil tidak menyebabkan pelepasan histamin.^{30,33,34}

c. Depresi nafas

Kejadian depresi nafas tergantung dosis yang diberikan. Depresi nafas yang pernah dilaporkan yang tercepat adalah 5 menit setelah penyuntikan fentanil. Dengan dosis yang tinggi misalnya operasi jantung, depresi nafas dapat menetap pada beberapa jam, meskipun demikian pada beberapa kasus, depresi nafas dapat ditoleransi sesaat setelah operasi. Jika dosis moderat (20-50 mcg/kgBB) diberikan sebelum operasi, maka hendaknya disiapkan fasilitas ventilator mekanik setelah operasi.^{30,33,34}

d. Rigiditas otot

Dari penelitian ditemukan bahwa pada penyuntikan dengan dosis besar (0,5-0,8 mg) dapat menyebabkan rigiditas dengan kecepatan penyuntikan 60-90 detik.^{30,33,34}

e. Mual dan muntah

Analgesik opioid dapat mengaktifkan zona pemicu batang otak untuk menghasilkan mual dan muntah. Karena ambulasi tampaknya meningkatkan kejadian mual dan muntah mungkin juga ada komponen vestibular yang terlibat dalam efek ini.³⁸

2.2.4 Penggunaan Klinis Fentanil

Pada penggunaan secara klinis, fentanil digunakan dengan rentang dosis yang lebar. Contohnya fentanil dosis kecil (low dose), 1-2 mcg/kgBB intra vena, diberikan sebagai analgetik. Dosis 2-20 mcg/kgBB, dapat diberikan sebagai adjuvant anastesi inhalasi untuk mengurangi respon sirkulasi pada saat laringoskopi dan intubasi trakhea ataupun pada saat stimulasi pembedahan.³⁰

Pemberian fentanil sebelum munculnya rangsang nyeri akibat pembedahan, dapat mengurangi dosis fentanil yang dibutuhkan sebagai analgetik paska operasi.^{4,30} Opioid dengan dosis yang besar terbukti efektif dalam mencegah respon hemodinamik pada tindakan laringoskopi dan intubasi, namun penggunaannya dibatasi oleh karena efek sampingnya yang besar. Fentanil dosis besar terbukti efektif dalam mencegah respon simpatis akibat laringoskopi dan intubasi, namun dengan dosis yang besar sering terjadi efek samping seperti bradikardi, hipotensi, mual, muntah, depresi nafas dan rigiditas^{30,33,34,38}.

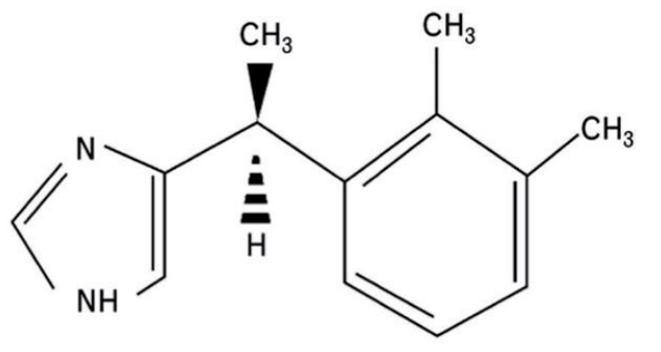
Berbagai obat telah dicoba sebagai tambahan (adjuvant) bagi opioid agar dosis opioid yang digunakan dapat berkurang, namun hal itu juga tidak sepenuhnya bebas dari efek samping. Dalam penggunaannya, fentanil sering digabungkan dengan sedatif untuk mengurangi respon hemodinamik akibat intubasi.³⁰ Penggunaan fentanil dosis 5 mcg/kgBB efektif dalam mengurangi respon simpatis akibat laringoskopi, namun dengan resiko peningkatan efek samping. Penggunaan dengan dosis yang lebih kecil 2.5-3 mcg/kgBB dapat menurunkan efek samping dengan kemampuan mengurangi setengah dari respon simpatis. Pada pasien dengan penyakit arteri koroner, tindakan induksi dan intubasi trakhea merupakan saat resiko terbesar terjadinya iskemi miokard. Pemberian fentanil dosis tinggi sering digunakan pada pasien-pasien tersebut dan efektif dalam mencegah peningkatan hemodinamik dan perubahan EKG saat dilakukan intubasi. Namun pemakaian fentanil dosis tinggi dapat menyebabkan waktu untuk pulih sadar menjadi lebih lama dan sering dibutuhkan penggunaan dukungan pernafasan paska pembedahan. Karena itu penggunaan fentanil dosis

tinggi tidaklah dianjurkan pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang menjalani pembedahan yang singkat, ataupun yang membutuhkan penilaian status neurologis paska pembedahan.³⁰ Katoh et al (2000) mengatakan fentanil 4 mcg/kgBB lebih efektif dalam mengurangi peningkatan hemodinamik akibat tindakan laringoskopi dan intubasi dibandingkan fentanil 1 mcg/kgBB dan 2 mcg/kgBB.⁴³

Haidry MA dan Khan FA dari penelitiannya mendapati bahwa dengan pemberian fentanil 2 mcg/kgBB pada pasien dewasa ASA 1 dan 2, yang diberikan 3 menit sebelum intubasi, masih terjadi peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 22.9% dan peningkatan tekanan darah diastolik sebesar 27% setelah tindakan laringoskopi dan intubasi dengan laringoskop Macintosh.⁴⁴ Shah RB dkk, dari penelitiannya terhadap pasien usia 20-50 tahun ASA 1 dan 2 yang diberikan fentanil 2 mcg/kgBB 3 menit sebelum induksi anastesi masih terjadi peningkatan denyut jantung sebesar 21.1% setelah tindakan laringoskopi dan intubasi.⁴⁵ Bajwa SJS dkk, melakukan penelitian pada 100 pasien asa 1 dan 2, umur 25- 50 tahun yang menjalani operasi elektif. Dari penelitian mereka mendapati dengan pemberian fentanil 2 mcg/kgBB yang diberikan 3 menit sebelum induksi, tidaklah cukup untuk mengurangi respon peningkatan hemodinamik akibat tindakan laringoskopi dan intubasi trakhea. Dari penelitian mereka terjadi peningkatan tekanan darah dan peningkatan denyut jantung sebesar 15-25% setelah tindakan laringoskopi dan intubasi.⁴⁶

2.3 Dexmedetomidine

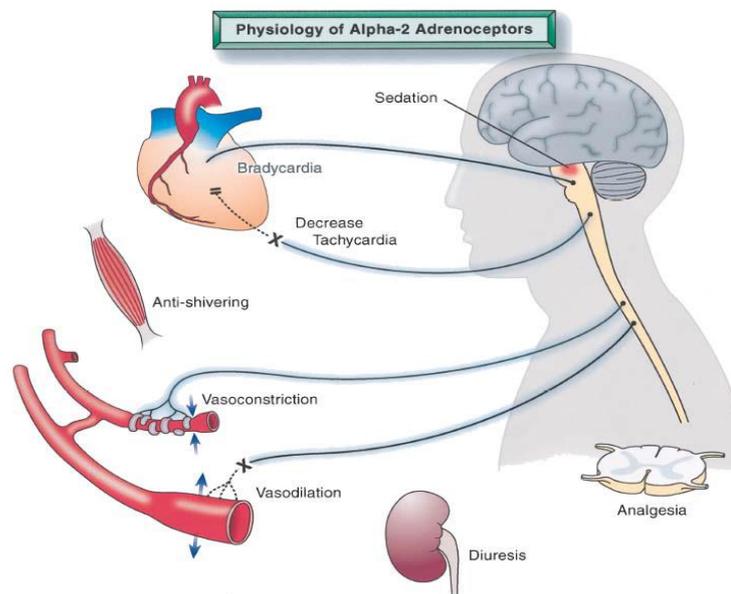
Dexmedetomidine adalah α_2 -adrenoseptor agonis poten yang sangat selektif. Struktur reseptor α_2 -adrenergik menyerupai reseptor neurotransmitter lainnya seperti: α_1 -adrenergik, β -adrenergik, muskarinik, dopamin, adenosin dan serotonin. Deksmedetomidin merupakan enansiomer dari medetomidin dan secara rumus kimia digambarkan dengan (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride. Formula empirisnya adalah $C_{13}H_{16}N_2.HCl$ dengan rumus bangun sebagai berikut:¹⁴



Gambar 7. Rumus bangun deksmedetomidin³⁶

Investigasi akhir-akhir ini melaporkan bahwa reseptor α_2 -adrenergik dibagi 3 kategori berdasarkan analisa molekuler biologik, yaitu: α_2 -A, α_2 -B dan α_2 -C. Jenis α_2 -A terletak pada seluruh bagian otak dan mengatur pelepasan epinefrin di ujung saraf serta merupakan mediator efek sedasi, anestesi dan hipotensi. α_2 -B terutama ada di daerah thalamus dan menghantarkan efek vasokonstriksi dan mungkin berefek *antishivering*. Sedangkan α_2 -C terutama terletak di daerah tuberkel olfaktorius, hipokampus dan kortek serebri yang mengatur neurotransmisi.¹⁴

Obat tersebut bekerja pada reseptor α -adrenergik agonis yang terletak di susunan saraf pusat, perifer, ganglia otonom baik pre maupun postsinaptik, dan dalam berbagai jaringan tubuh termasuk ginjal, trombosit, kandung kemih, dinding usus, dinding pembuluh darah. Rangsangan pada reseptor- reseptor tersebut dapat merubah mekanisme kontrol ketahanan tekanan darah, laju nadi, termoregulasi, tonus otot dan persepsi nosiseptif.¹⁴



Gambar 8. Respon yang dapat dimediasi oleh reseptor –reseptor α_2 -adrenergik.³⁷

2.3.1 Farmakodinamik Dexmedetomidine

Pasien yang mendapat dexmedetomidine lebih mudah tertidur, dengan cara menurunkan aktifitas simpatikum dan tingkat bangun (*level of arousal*) dimana pasien tertidur tenang tetapi lebih mudah dibangunkan sampai sadar betul, sehingga memudahkan evaluasi neurologis.^{14,38}

Dexmedetomidine tidak mempunyai efek langsung terhadap jantung, tetapi mempunyai efek bifasik terhadap respon kardiovaskular. Stimulasi α_2 B-adrenoseptor pada otot polos vaskuler menyebabkan terjadinya kenaikan tekanan darah. Respon kenaikan tekanan darah ini, berlangsung 5-10 menit kemudian diikuti oleh penurunan tekanan darah oleh karena inhibisi simpatis sentral.^{14,38}

Depresi respirasi yang disebabkan oleh dexmedetomidine lebih ringan dibandingkan obat sedatif lain. Walaupun demikian kita harus tetap hati-hati memberikan kombinasi deksmedetomidin dengan obat anestetik, sedatif, hipnotik atau opioid karena dapat menghasilkan efek aditif.^{14,38}

Stimulasi presinaptik α_2 -adrenoseptor akan menghambat pelepasan norepinefrin yang menyebabkan terjadinya hipotensi dan bradikardi. Umumnya efek ini bersifat temporer dan dapat diatasi dengan pemberian sulfat atropine, efedrin dan cairan infus.^{14,38}

2.3.2 Farmakokinetik Dexmedetomidine

Pada pemberian secara intravena dexmedetomidine mempunyai fase distribusi yang cepat dengan distribusi waktu paruh ($t_{1/2}$) selama 6 menit, eliminasi waktu paruhantara 2 dan 2,5 jam dan pada pemberian secara intramuskuler eliminasi waktu paruh 4 jam. Dosis intravena yang direkomendasikan 1,0 mcg/kgBB selama 10 menit (*loading dose*) dilanjutkan dengan infus kontinyu 0,2-0,7 mcg/kgBB/jam, yang dapat diberikan sampai selama 24 jam, dimana pada dosis 0,33 mcg/kgBB/jam akan dicapai konsentrasi dalam plasma sebesar 0,6 ng/ml dan pada dosis 0,7 mcg/kgBB/jam tercapai

konsentrasi 1,25 ng/ml. Pada keadaan dimana konsentrasi dalam plasma antara 0,7-1,2 ng/ml didapatkan penurunan kadar norepinefrin plasma sampai 50%.^{14,38}

Dexmedetomidine akan mengalami biotransformasi hampir menyeluruh melalui metabolisme langsung glukoronidase dan sitokrom P450, semuanya merupakan proses di hepar. Pada pasien dengan gangguan fungsi hepar dosis diturunkan karena metabolisme obat lambat. Metabolit hasil biotransformasi 95% diekspresi melalui urin dan 4% melalui feses. Pada urin tidak akan dijumpai bentuk dexmedetomidine yang tidak berubah. Melalui glukoronidase langsung dexmedetomidine berubah menjadi metabolit aktif.^{14,38}

Hampir 94% dexmedetomidine dalam darah terikat dengan protein (*protein binding*) dan dikatakan konstan pada beberapa konsentrasi yang berbeda. Ikatan protein adalah sama antara pria dan wanita. Ikatan dengan protein plasma adalah berbeda antara penderita dengan penurunan fungsi hepar dibanding penderita sehat (normal), dimana pada penderita dengan gangguan fungsi hepar ikatan protein plasma menurun. *Clearance* dexmedetomidine pada penderita gangguan fungsi hepar akan lebih rendah dibandingkan orang normal (terjadi akumulasi), maka dosis harus dikurangi. Ikatan dexmedetomidine dengan protein akan dapat digeser oleh obat-obat seperti: fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin dan lidokain sehingga fraksi obat bebas naik dan saling berpotensi, maka dosis harus diturunkan. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna karena jenis kelamin dan usia untuk gambaran farmakokinetik meskipun berusia lanjut.^{14,38}

Farmakologi dexmedetomidine tidak berbeda secara signifikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (*clearance creatinin* < 30 ml/menit)

dibanding orang sehat, tetapi karena sebagian besar hasil metabolisme diekskresi lewat urin maka sangat mungkin terjadi akumulasi jika digunakan dalam waktu yang lama. Disarankan untuk lebih hati-hati pada pemberian untuk orang tua.^{14,38}

Aktivasi Reseptor α 2-Adrenergik di SSP

Alfa 2-adrenergik agonis bekerja dengan cara melakukan aktivasi reseptor α pada dua sinaps, yaitu reseptor presinaptik dan reseptor post sinaptik. Efek utama dari α 2-adrenergik agonis adalah aktivasi reseptor α 2-presinaptik karena reseptor-reseptor ini mengatur pelepasan epinefrin. Stimulasi reseptor α 2-adrenergik post sinaptik pada nukleus traktus solitaries di medula oblongata, menghambat pelepasan neurotransmitter norepinefrin hingga tonus simpatikus menurun.^{14,38}

Di luar susunan saraf pusat juga terdapat reseptor yang terletak ekstrasinaptik. Stimulasi α 2-adrenoseptor pada lokus seruleus yang terletak di daerah kaudal ventrikel IV, menghasilkan efek sedasi. Respon sedasi ini mungkin juga dihantarkan oleh aktivasi reseptor α 2-adrenergik di daerah lokus seruleus yang berpasangan dengan protein G dengan mengubah hantaran ion. Penelitian lebih lanjut, membuktikan juga bahwa efek sedatif dan analgesia merupakan respon dari reseptor α 2-adrenergik. Efek sedasi dari α 2-adrenergik akan berpotensi dengan obat golongan benzodiazepin.^{14,38}

a. Efek Sedatif

Salah satu reseptor α 2-adrenergik yang paling tinggi densitasnya berada di lokus seruleus pontin, yang merupakan sumber penting dari sistem saraf simpatis yang menginervasi *forebrain* dan modulator vital dari sistem kewaspadaan.

Belakangan diketahui bahwa lokus seruleus ini merupakan daerah utama yang bertanggung jawab terjadinya efek sedatif. Efek sedatif yang ditimbulkan oleh α 2-agonis sangat mungkin mencerminkan adanya inhibisi pada nukleus ini. Kualitas sedasi yang dihasilkan oleh α 2-agonis berbeda dengan efek sedasi yang ditimbulkan oleh obat-obat seperti midazolam dan propofol. Obat yang mengaktivasi reseptor GABA akan menyebabkan kesadaran yang berkabut dan dapat menimbulkan agitasi, toleransi dan ketergantungan.^{14,38}

b. Efek ansiolitik

Karakteristik lain dari efek agonis adalah ansiolitik yang sebanding dengan yang dihasilkan oleh senyawa benzodiazepine, α 2-agonis juga dapat mendeprasi gangguan panik pada manusia. Akan tetapi, pada pemberian dosis besar justru dapat menimbulkan respon ansiogenik karena bersifat nonselektif yang dapat mengaktivasi reseptor α 1^{14,38}

c. Efek analgetik

Mekanisme kerja deksmedetomidin dalam menghasilkan efek analgesia diduga dengan mengaktivasi α 2-reseptor postsinaptik yang berada pada substansia gelatinosa medulla spinalis. Efek analgesia yang poten ini melibatkan reseptor-reseptor yang berlokasi pada supraspinal maupun spinal. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa α 2-agonis menghasilkan analgesia yang lebih poten dari pada yang dihasilkan oleh morfin. Selanjutnya, efek analgesia dari α 2-agonis akan bertambah secara sinergis ketika diberikan secara bersamaan dengan opioid.^{14,38}

Kombinasi α 2-agonis dengan opioid narkotik akan menyebabkan kebutuhan pada masing-masing obat dalam dosis yang lebih rendah sehingga

mengurangi insidensi dan keparahan dari efek samping obat. Kemampuan deksmedetomidin untuk memodifikasi fungsi saluran potasium di dalam SSP (sehingga membran sel menjadi terhiperpolarisasi) mungkin merupakan mekanisme yang sangat penting dalam menurunkan kebutuhan akan obat anestesi.^{14,38}

Aktivasi Reseptor α 2-Adrenergik di Perifer

Aktivasi reseptor α 2-adrenergik presinaptik oleh zat agonis (deksmedetomidin) akan menghambat pelepasan neurotransmitter diujung saraf dan menyebabkan penurunan kadar norepinefrin plasma yang menghasilkan stabilisasi kardiovaskuler.^{14,38}

Efek bifasik dapat terjadi jika deksmedetomidin 1 mcg/kgBB diberikan secara bolus intravena, dimana pada awalnya akan terjadi kenaikan tekanan darah dan laju nadi, terutama pada pasien dewasa muda dan sehat. Reaksi awal ini dapat dijelaskan karena otot polos pembuluh darah distimulasi melalui reseptor α 2-B adrenergik. Stimulasi reseptor α 2-B adreseptor pada otot polos vaskuler menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan kenaikan tekanan darah, yang dapat dihindari dengan pemberian tetesan infus secara perlahan (selama \pm 10 menit).^{14,38}

2.3.3 Toksisitas dan Efek Samping

Belum dilaporkan terjadi efek teratogenik, mutagenik, karsinogenik dan gangguan fertilitas. Tidak disarankan pemberian pada wanita hamil oleh karena deksmedetomidin dapat melalui sawar plasenta dan efek samping yang mungkin

timbul pada janin. Tidak disarankan pemberian untuk usia lebih dari 65 tahun, oleh karena tingginya insiden hipertensi dan bradikardi.^{14,38}

Efek yang tidak menguntungkan dari deksmedetomidin antara lain hipotensi, mual, bradikardi, fibrilasi atrial dan hipoksia. Kejadian hipertensi mendadak dan nyata telah juga dilaporkan pada pemberian *loading dose* deksmedetomidin yang berhubungan dengan vasokonstriksi perifer dari α_2 adrenergik agonis. Efek yang tidak menguntungkan tersebut terjadi selama atau segera setelah muatan (*loading*) obat. Dengan menghindari atau mengurangi dosis muatan, efek yang tidak menguntungkan ini dapat dicegah. Pengobatannya adalah dengan menurunkan atau menghentikan tetesan deksmedetomidin, pemberian cairan infus, mengangkat tungkai dan pemberian vasopresor. Angka kejadian bradikardi mencapai 40% untuk pasien sehat, terutama jika deksmedetomidin diberikan dengan dosis tinggi. Umumnya sifat ini bersifat temporer. Hati-hati pada penderita yang terdapat gangguan blok jantung.^{14,38}

2.3.4 Penggunaan Klinis Dexmedetomidin

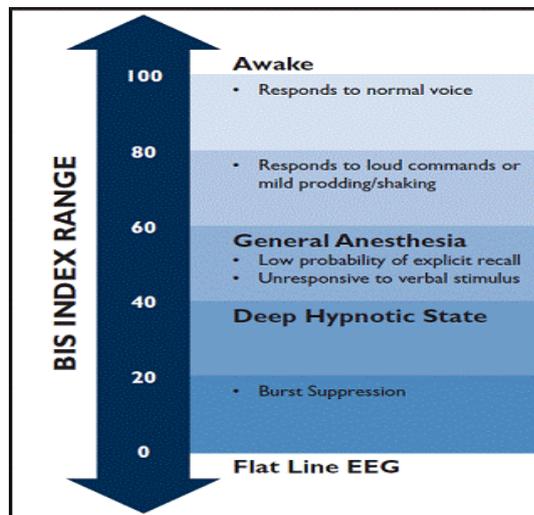
Dexmedetomidine dalam dosis tinggi (*loading dose* 1 mcg/kgBB IV diikuti dengan 5 sampai 10 mcg/kgBB/jam IV) menghasilkan anestesi total Intravena. Dexmedetomidine (0,2 hingga 0,7 mcg/kgBB/jam intravena) berguna untuk sedasi pasien perawatan kritis pasca operasi dilingkungan ICU, terutama ketika ventilasi mekanis melalui tabung trakea diperlukan. Dibandingkan dengan remifentanyl, infus dexmedetomidine tidak menghasilkan depresi pernafasan yang signifikan dan sedasi yang dihasilkan menunjukkan beberapa kesamaan dengan

tidur alami.¹⁴ Dexmedetomidin 0,5-1 mcg/kgBB telah digunakan untuk intubasi pasien operasi elektif di penelitian sebelumnya.

2.4. Bispectral Index

Bispectral Index (BIS) merupakan salah satu dari beberapa teknologi berkembang masa kini yang fungsinya adalah untuk memonitor kedalaman anestesi. BIS pertama kali diperkenalkan oleh *Aspect Medical System Incorporation* pada tahun 1994 sebagai alat ukur level kesadaran melalui analisis algoritma pada elektroensefalogram pasien selama anestesi umum. Pada tahun 1996 FDA Amerika Serikat kemudian menyatakan monitor BIS merupakan alat yang digunakan untuk menilai efek hipnotik dari agen anestesi umum dan sedasi.^{24,39}

Monitor BIS mempermudah ahli anestesi untuk mengetahui sedalam apa keadaan pasien yang sedang terbius. Hal yang *esensial* dari BIS adalah menangkap sinyal kompleks dari EEG, kemudian menganalisisnya, dan memproses hasil yang diperoleh ke dalam nilai tunggal. Proses penilaian ini bersifat *computer intensif*. Ketika subjek atau pasien tersebut terbangun, korteks serebralnya menjadi sangat aktif dan EEG merefleksikan aktivitas yang bertenaga. Ketika tertidur atau berada dalam keadaan terbius umum, pola aktivitasnya berubah. Secara umum terdapat aktivitas yang sedikit (*the "power" is less*), terdapat perubahan dari frekuensi sinyal yang lebih tinggi ke sinyal frekuensi rendah, serta terdapat kecenderungan sinyal tersebut berhubungan dari bagian korteks yang berbeda.^{39,40}



Gambar 9. Panduan skala indeks BIS ⁴²

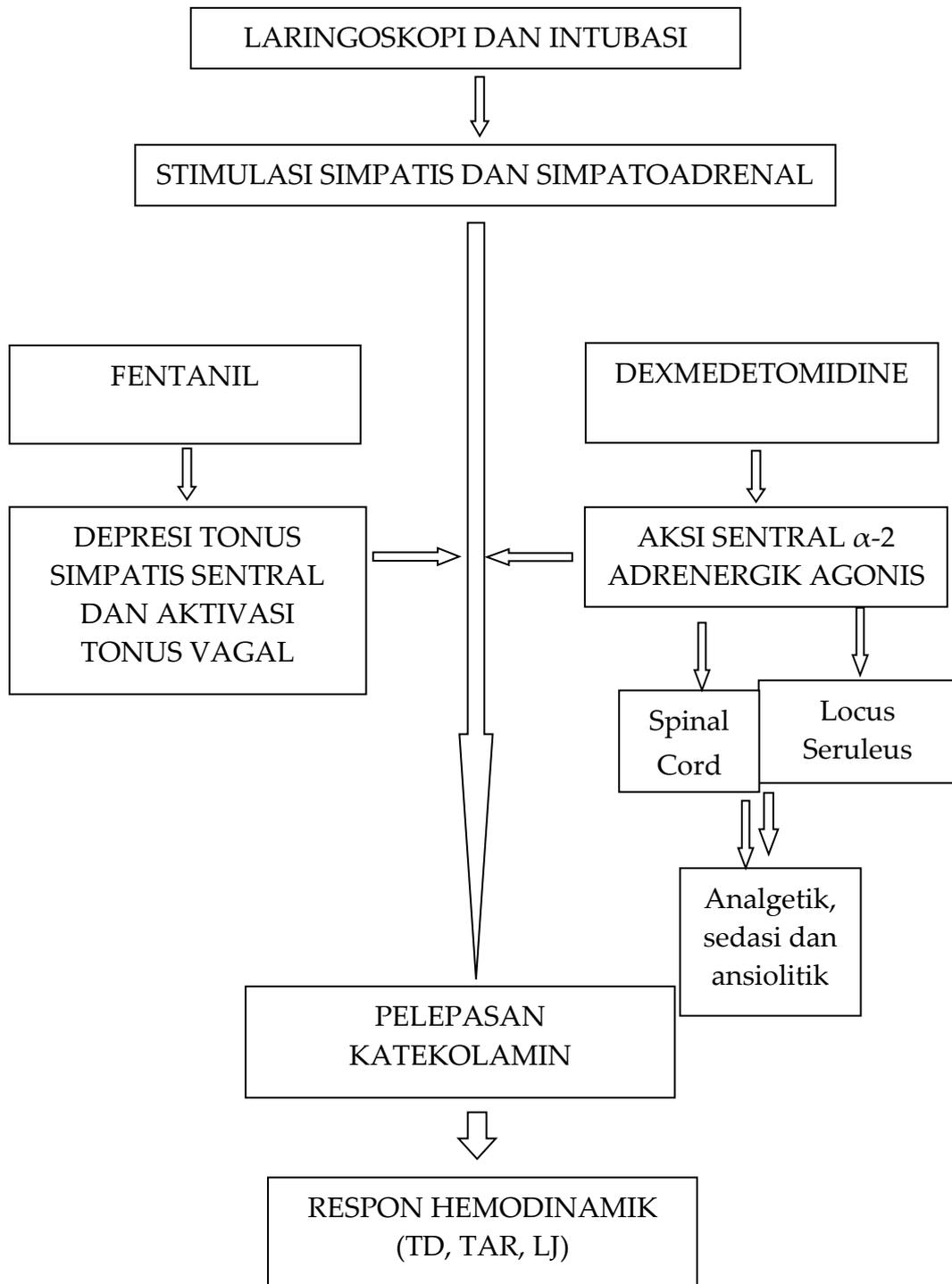
Indeks BIS adalah skala angka antara 0 hingga 100 yang berkorelasi dengan titik akhir klinis yang penting selama pemberian obat anestesi. Nilai BIS mendekati 100 menunjukkan keadaan "terjaga" dari keadaan klinis, sementara nilai 0 menunjukkan efek maksimal EEG (EEG isoelektrik).^{40,41}

Selama pemberian sedasi, nilai indeks BIS > 70 dapat diamati selama kecukupan tingkat sedasi adekuat tetapi memiliki probabilitas yang lebih besar akan kesadaran dan potensi memori. Indeks BIS memberikan pengukuran langsung status otak, bukan konsentrasi obat tertentu. Sebagai contoh, nilai-nilai Indeks BIS menurun saat tidur alami serta selama pemberian agen anestesi. Penurunan yang dihasilkan selama proses alami tidur, tidak pada tingkat yang disebabkan oleh dosis tinggi propofol, thiopental atau anestesi inhalasi.^{40,41}

Keakuratan indeks BIS dalam menilai efek obat hipnotis pada tingkat kesadaran telah divalidasi pada sejumlah studi. Studi-studi ini meneliti transisi tak

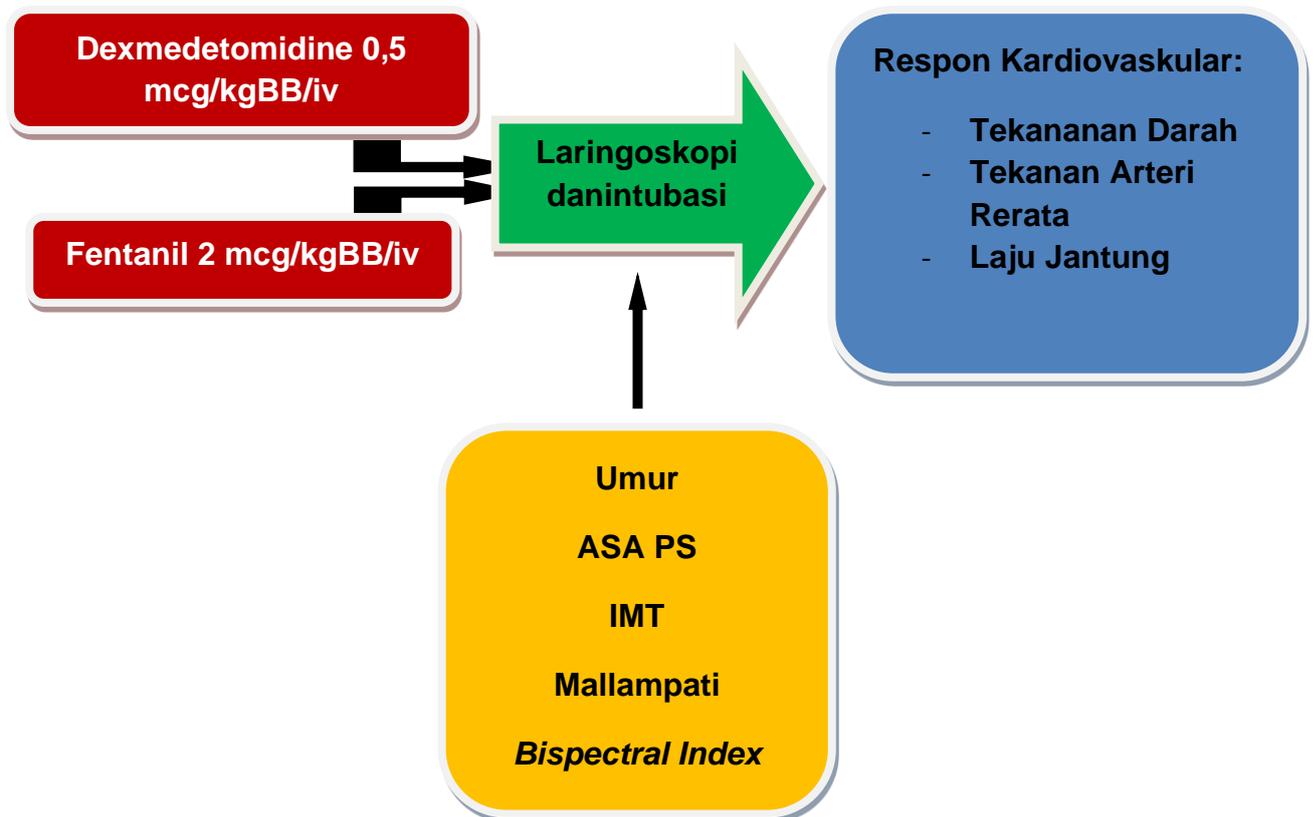
sadarkan diri, pemulihan kesadaran dan konsistensi kinerja. Penyelidikan kunci dalam menggunakan agen anestesi umum dan kombinasi (propofol, midazolam, isoflurane, midazolam-alfentanil, propofol-alfentanil, dan propofol-nitrous oksida), pengukuran simultan indeks BIS dan penilaian keadaan sedasi diperoleh.

BAB III
KERANGKA TEORI



Gambar 10. Kerangka teori penelitian

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Gambar 11. Kerangka Konsep

Keterangan

