

PERBANDINGAN EFEK ANALGESIA PASCABEDAH DAN STABILITAS KADAR GULA DARAH ANTARA BUPIVAKAIN 0,5% 7,5 mg + KLONIDIN 30 µg DENGAN BUPIVAKAIN 0,5% 7,5 mg + FENTANYL 25 µg INTRATEKAL PASIEN SEKSIO SESARIA

COMPARISON OF EFFECT ANALGETIC POST OPERATIF AND STABILITY OF GLUCOSE BLOOD LEVEL BETWEEN 7,5 MG BUPIVACAIN 0,5% + 30 µg CLONIDIN WITH 7,5 MG BUPIVACAIN 0,5% + 25 µg FENTANYL INTRATHECAL IN PATIENTS UNDERGOING CAESAREAN SECTION

MASRIANI



KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2014

**PERBANDINGAN EFEK ANALGESIA PASCABEDAH DAN
STABILITAS GULA DARAH ANTARA BUPIVAKAIN 0,5%
7,5MG + KLONIDIN 30 μ G DENGAN BUPIVAKAIN 0,5%
7,5MG + FENTANYL 25 μ G INTRATEKAL PASIEN SEKSIO
SESARIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

MASRIANI

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2014

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **MASRIANI**

No.Stambuk : P1507209231

Program Studi : Biomedik

Pendidikan : *Combined Degree*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Maret 2014

Yang menyatakan,

Masriani

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ungkapan terima kasih dan rasa hormat penulis haturkan kepada :

1. dr. Abdul Wahab, Sp.An, selaku pembimbing kami yang senantiasa memberi kesempatan yang luas dalam menyelesaikan karya ini.
2. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA, selaku ketua tim penguji kami yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN, sebagai Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan kepada kami dalam menyelesaikan karya ini.
4. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, selaku Kepala Program Studi yang senantiasa memberikan dorongan dan semangat kepada kami.
5. Dr. dr. Arifin seweng, MPH, selaku pembimbing metodologi yang tidak pernah jemu memberi arahan pada karya tulis ini.
6. Seluruh konsulen di Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS yang mendukung dan membimbing penulis selama studi.
7. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri.

8. Semua sejawat residen yang selama ini memberi dukungan dan bantuan yang ikhlas terhadap penelitian ini.
9. Semua sejawat dokter obstetri ginekologi di RSIA. Fatimah dan rumah sakit jejaring atas kerjasamanya dalam pelaksanaan penelitian ini.
10. Suamiku tercinta Mufti Nurdin, S.Si serta anakku Zalfa Zahira dan Zarin Zaina, atas kesabaran, pengertian dan dukungan selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Kedua orang tuaku tercinta Drs. Najamuddin, MM dan Alm. Masni atas kasih sayangnya dan dukungannya selama penulis mengikuti pendidikan.

Akhirnya penulis berharap semoga karya ini bermanfaat dan menjadi motivasi untuk rekan sejawat meneliti dan menyempurnakan tema ini lebih lanjut. Penulis juga menyadari karya ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mohon maaf bila terdapat banyak kekeliruan dan segala yang tidak berkenan pada karya ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-nya kepada semua pihak yang telah mendidik dan membantu selama pendidikan dan sehingga karya ini selesai,

Makassar, 25 Maret 2014

Masriani

ABSTRAK

MASRIANI. Perbandingan Efek Analgesia Pascabedah dan Stabilitas Gula Darah antara Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Klonidin 30 µg dengan Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Fentanyl 25 µg Intratekal pasien Seksio Sesaria (dibimbing oleh **Syafruddin Gaus, Muhammad Ramli Ahmad,** dan **Arifin Seweng**)

Penambahan ajuvan pada anestesi spinal dengan bupivakain telah banyak dilakukan untuk menambah efek analgetik dan mengurangi dosis obat anestesi lokal. Penelitian ini bertujuan membandingkan efek analgesia pascabedah dan stabilitas kadar gula darah antara bupivakain 0,5% 7,5 mg + klonidin 30 µg dengan bupivakain 0,5% 7,5 mg + fentanyl 25 µg intratekal pada pasien yang menjalani seksio sesaria.

Penelitian ini menggunakan metode uji klinis acak tersamar tunggal dengan 50 sampel dari Rumah Sakit Fatimah Makassar dan jejarungnya. Dilakukan penilaian durasi analgesia pascabedah dan stabilitas kadar gula darah. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan sebelum spinal, 10 menit setelah operasi dan 1 jam setelah operasi selesai. Data dianalisis dengan menggunakan komputer dengan program SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa durasi analgesia kelompok bupivakain klonidin (BK) yaitu (322,08 ± 34,53) menit lebih lama dibandingkan kelompok bupivakain fentanyl yaitu (186,72 ± 16,45) menit, secara statistik dinyatakan berbeda bermakna ($p < 0,05$). Kelompok BF membutuhkan *rescue* analgetik yang lebih banyak daripada kelompok BK, dimana kelompok BF membutuhkan (86,20 ± 22,37) µg sedangkan kelompok BK hanya membutuhkan (38,28 ± 11,99) µg. Secara statistik kedua kelompok tersebut dinyatakan berbeda bermakna ($p < 0,05$). Perbandingan kadar gula darah (GD), kelompok BF dan BK menghasilkan kadar GD yang stabil yaitu kelompok BF menghasilkan kadar GD sebelum spinal (122,40 ± 18,34) mg/dl, 10 menit setelah operasi dimulai (114,88 ± 23,31) mg/dl, dan 1 jam post operatif (128,04 ± 21,91)mg/dl sedangkan pada kelompok BK menghasilkan kadar GD sebelum spinal (118,96 ± 15,99)mg/dl, 10 menit setelah operasi mulai (109,48 ± 10,08)mg/dl, dan 1 jam setelah operasi selesai (122,24 ± 18,14)mg/dl. Secara statistik perbandingan rerata GD kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam hal efek samping. Kedua kelompok memberikan efek samping minimal.

Kata kunci : durasi analgesia, kebutuhan *rescue* analgetik, kadar gula darah, bupivakain, klonidin, fentanyl

ABSTRACT

MASRIANI. The Comparison of the Analgesic Post Operatif and Blood Glucose Stability Effects between 7,5 mg Bupivacaine 0,5% + 30 µg Clonidine and 7,5 mg Bupivacaine 0,5% + 30 µg Fentanyl on Intrathecal Patient Caesarean Section (supervised by **Syafruddin Gaus, Muhammad Ramli Ahmad, and Arifin Seweng**)

Addition of adjuvant bupivacaine in spinal anesthesia have been carried out, increase analgetic effect and reduce the dose of local anesthetic. The study aims to compare the effect of Bupivacaine 0,5% 7,5 mg + Clonidin 30 µg and Bupivacaine 0,5% 7,5 mg + Fentanyl 25 µg on the analgesia and blood glucose stability of the intrathecal patient undergoing caesarean section.

This study used single-blind method and 50 samples from Fatimah Maternity Hospital in Makassar and its networking maternity hospitals. The duration of post-operative analgesia and blood glucose stability were rated. Blood glucose examination was made before spinal, 10 minutes after operation and 1 hour after the operation. The data were analysed with SPSS program.

The result indicates that the duration of analgesia in Bupivacaine Clonidin group (BK) is $(322.08 \pm 34,53)$ minute longer than Bupivacaine Fentanyl group (BF) is $(186.72 \pm 16,45)$ minute. The difference is statistically significant ($p < 0,05$). BF group needs more rescue analgesic than BK group does. BF group needs $(86.20 \pm 22.37)\mu\text{g}$ while BK group needs $(38.28 \pm 11.99)\mu\text{g}$ of which statistically speaking is significantly different ($p < 0,05$). The comparison of both blood glucoses indicates stable blood glucose levels (BG). In the group of BF, the glucose level before spinal is (122.40 ± 18.34) mg/dl, 10 minutes after operation is (114.88 ± 23.31) mg/dl, and 1 hour after operation is (128.04 ± 21.91) mg/dl. In the group of BK, the glucose level before spinal is (118.96 ± 15.99) mg/dl, 10 minutes after operation is (109.48 ± 10.08))mg/dl, and 1 hour after operation is (122.24 ± 18.14) mg/dl. The comparison between the average of both groups blood glucose is statistically insignificant ($p > 0.05$). No significant difference exists in both groups in terms of side effects.

Key words: analgesia duration, analgesic rescue need, blood glucose level, bupivacaine, clonidine, fentanyl

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tesis	iii
Prakata	iv
Abstrak	vi
<i>Abstract</i>	vii
Daftar Isi	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	6
D. Hipotesis	6
E. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. <i>Seksio Sesaria</i>	8
B. Pemilihan Teknik Anestesi	8

C. Anestesi Spinal	9
D. Nyeri Pascabedah	10
E. Pengelolaan Nyeri Pascabedah	11
F. Kontrol Nyeri Pascabedah Seksio Searia (Laktasi)	14
G. Anestetik Lokal Bupivakain	15
H. Fentanyl	16
I. Klonidin	19
J. Mediator yang Dilepaskan sebagai Respon Trauma	21
K. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah	23
L. Respon Metabolik terhadap Anestesi	25
M. Kerangka Teori	27
N. Kerangka Konsep	28
BAB III. METODE PENELITIAN	29
A. Desain Penelitian	29
B. Tempat dan Waktu Penelitian	29
C. Populasi dan Sampel Penelitian	29
D. Perkiraan Besar Sampel	30
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
1. Kriteria inklusi	31
2. Kriteria eksklusi	31
3. Kriteria <i>drop-out</i>	32
F. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	32
G. Metode Kerja	33

1. Alokasi Subyek	33
2. Cara Kerja	33
H. Alur Penelitian	35
I. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	36
1. Identifikasi variable	36
2. Klasifikasi variable	36
J. Definisi Operasional	38
K. Kriteria Obyektif	41
L. Pengolahan dan Analisa Data	44
M. Jadwal Penelitian	44
N. Personalia Penelitian	45
BAB IV. HASIL PENELITIAN	46
A. Karakteristik Sampel	46
B. Durasi Analgesia	48
C. Jumlah Total <i>Rescue</i> Analgetik	49
D. Kadar Gula Darah	51
E. Efek Samping	53
BAB V. PEMBAHASAN	55
A. Karakteristik Sampel	55
B. Durasi Analgesia	57
C. Jumlah Total <i>Rescue</i> Analgetik	58
D. Kadar Gula Darah	59

E. Efek Samping	60
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	63
A. Simpulan	63
B. Saran	64
C. Kekurangan Penelitian	64
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Perbandingan sebaran umur, BB, GDS awal dan lama operasi pada kedua kelompok	47
2.	Perbandingan sebaran ASA PS pada kedua kelompok	47
3.	Perbandingan rerata durasi analgesia pada kedua kelompok	48
4.	Perbandingan rerata jumlah <i>rescue</i> analgetik pada kedua kelompok	50
5.	Perbandingan rerata gula darah pada kedua kelompok	51
6.	Perbandingan rerata kejadian efek samping pada kedua kelompok	53

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Mekanisme nyeri	12
2. Jalur penghambatan nyeri dan intervensi	13
3. Mekanisme kerja opioid	18
4. Mekanisme kerja klonidin	20
5. Perbandingan durasi analgesia	49
6. Perbandingan total <i>rescue</i> analgetik	50
7. Perbandingan kadar gula darah	52
8. Perbandingan kejadian efek samping	54

DAFTAR SINGKATAN

mg	Milligram
µg	Microgram
Kg/BB	Kilogram/ berat badan
ml	milli liter
RL	Ringer Laktat
NaCl	Natrium Klorida
VAS	Visual Analog Scale
NRS	Numeric Rating Scale
IMT	Indeks masa tubuh
L2-L3	Lumbal 2-Lumbal 3
L3-L4	Lumbal 3-Lumbal 4
PS	Physical Status
ASA	American Society of Anesthesia
TAR	Tekanan Arteri Rerata
Na	Natrium
IL-6	Interleukin 6
im	Intramuskuler
iv	Intravena

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Persalinan melalui bedah Seksio Sesaria (SS) merupakan prosedur operasi yang semakin sering digunakan di negara berkembang saat ini. Sekitar 15-30% kelahiran pertahun di negara berkembang dan maju melalui SS. Peningkatan ini dipengaruhi oleh perubahan pada praktik dan permintaan dari ibu hamil untuk menjalani persalinan melalui SS. Peningkatan ini menyebabkan tehnik anestesi regional pada SS semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum (Bhure dkk.,2012).

Analgesia pascabedah setelah SS saat ini dapat diberikan melalui jalur intratekal atau epidural dengan sangat baik. Anestesi spinal menjadi pilihan yang lebih baik dibandingkan blok epidural karena waktu yang lebih cepat dalam persiapan, onset lebih cepat serta memberikan blok yang konsisten dan lebih dipercaya (Bhure dkk.,2012).

Optimalisasi penatalaksanaan nyeri pascabedah membantu proses pemulihan dan merupakan suatu bentuk penting dalam penanganan perioperatif. Walaupun data yang ada menunjukkan bahwa penanganan nyeri pascabedah khususnya SS masih di bawah standar, dengan 30-80% pasien masih menderita nyeri sedang sampai berat pada pascabedah (Vadivelu dkk., 2009).

Pengelolaan nyeri pasca SS menjadi tantangan tersendiri bagi ahli anestesi karena berbeda dengan penanganan nyeri operasi yang lain, dimana pada pasca SS meningkatkan resiko terjadinya tromboemboli dan dapat terjadi eksaserbasi jika terjadi imobilisasi pasien akibat penanganan nyeri yang tidak adekuat atau sedasi yang berlebihan dari penggunaan opioid (Vadivelu dkk., 2009).

Akibat anestesi dan operasi, akan terjadi perubahan-perubahan dalam tubuh, salah satu perubahan itu adalah respon stres. Respon stres adalah suatu keadaan dimana terjadi perubahan-perubahan fisiologis tubuh sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh keadaan- keadaan seperti syok, trauma, operasi, anestesi, gangguan fungsi paru, infeksi dan gagal fungsi organ yang multipel (Desborough, 2000).

Pada respon stres akan dilepaskan hormon-hormon yang dikenal sebagai neuroendokrin hormon yaitu : ADH, aldosteron, angiotensin II, kortisol, epinefrin dan norepinefrin. Hormon-hormon ini akan berpengaruh terhadap beberapa fungsi fisiologik tubuh yang penting dan merupakan suatu mekanisme kompensasi untuk melindungi fungsi fisiologik tubuh. Kortisol, glukagon dan epinefrin akan bekerja secara sinergistik dan menyebabkan peningkatan glukoneogenesis dan menurunnya *uptake* di sel dan jaringan, hal ini menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Ganong, 2001).

Ada beberapa penelitian yg melaporkan tentang pemanjangan masa kerja dan peningkatan intensitas blok sensoris pada ajuvan fentanyl pada bupivakain. Hal ini dilaporkan oleh Agrawal dan juga Biswas yang menunjukkan bahwa penambahan 25 µg Fentanyl pada anestesi spinal pasien SS tidak mengubah blok motorik, meningkatkan analgesia intraoperatif dan dapat mengurangi nyeri pascabedah (Agrawal., 2009 & Biswas dkk., 2002).

Penelitian mengenai ajuvan klonidin intratekal telah diteliti dan melaporkan efek anestesi yang lebih lama. Hal ini dilakukan oleh Dobrydnjov dkk pada operasi herniorafi dengan penambahan Klonidin intratekal 15 µg dan 30 µg pada Bupivakain hiperbarik dan oleh Shah Bhavini dkk yang melaporkan bahwa penambahan 60 µg Klonidin pada Bupivakain hiperbarik 10 mg memberikan efek analgesia postoperatif yang lebih lama dibandingkan dengan penambahan 15 µg dan 30 µg tetapi dilaporkan bahwa ajuvan dosis tersebut menimbulkan efek sedasi. Dengan penambahan 15 µg dan 30 µg tidak ditemukan adanya efek sedasi. Penelitian ini dilakukan pada 60 pasien yang menjalani prosedur SS (Dobrydnjov dkk., 2003 & Shah Bhavini dkk., 2012).

Bintaro dkk., (2010) meneliti Bupivakain hiperbarik 0,5% 7,5 mg dan fentanil 25 µg dengan bupivakain hiperbarik 0,5% 12,5 mg, kejadian hipotensi 24% dan 42,6%. Biswas dkk., (2002) meneliti Bupivakain hiperbarik 0,5% 10 mg dan fentanil 12,5 µg dengan bupivakain hiperbarik 0,5% 10 mg, kejadian hipotensi 30% dan 20%. Bogra dkk., (2005) meneliti

Bupivakain hiperbarik 0,5% 8 mg, 10 mg, 12,5 mg murni dengan bupivakain 0,5% hiperbarik kombinasi fentanil 12,5 µg didapatkan angka kejadian hipotensi 24%, 30% dan 50%, dengan kualitas analgesia perioperatif yang adekuat.

Selain itu, Bhure dan Alain dkk juga melaporkan hal yang sama. Bhure dkk melaporkan bahwa penambahan Klonidin 75 µg pada Bupivakain hiperbarik menambah durasi analgesia post operatif pasien yang menjalani prosedur SS sedangkan Alain dkk melaporkan bahwa penambahan durasi anestesi tanpa efek samping yang berarti dengan ajuvan Klonidin 1 µg/kgBB pada Bupivakain plain isobarik pasien neonatus (Bhure dkk.,2012 & Alain dkk., 2004).

Penelitian yang melaporkan kadar gula darah pasien yang menjalani anestesi spinal kombinasi Bupivakain hiperbarik 0,5% 12,5 mg dengan ajuvan Klonidin 1µg/kgBB lebih stabil dibandingkan dengan yang tanpa ajuvan Klonidin dilakukan Ahmad Helmi. Penelitian ini dilakukan terhadap 30 pasien yang menjalani operasi pembedahan abdomen bawah. Kadar gula darah berbeda bermakna pada masa akhir penutupan luka dan 12 jam setelah penutupan luka (Prasetyo, 2011).

Uraian di atas merupakan dasar penelitian ini, namun dari seluruh penelitian mengenai ajuvan Klonidin yang dipublikasikan, belum pernah dilakukan teknik pemberian ajuvan Klonidin 30 µg pada Bupivakain 7,5 mg untuk menilai efektivitas analgesia pascabedah SS pada 24 jam pertama dan juga menilai stabilitas kadar gula darahnya (GD).

B. Rumusan masalah

1. Apakah anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg memiliki durasi analgesia yang lebih lama dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg ?
2. Apakah anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg membutuhkan rescue analgetik yang lebih sedikit dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg ?
3. Apakah anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg memberikan stabilitas kadar gula darah yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg ?
4. Apakah anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg memberikan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menilai efek analgesia pascabedah dan stabilitas kadar gula darah (GD) antara Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Klonidin 30 µg dengan Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Fentanyl 25 µg intratekal pada pasien yang menjalani prosedur SS.

2. Tujuan khusus

1. Menghitung dan membandingkan waktu pertama mendapatkan analgetik tambahan pada kelompok kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Klonidin 30 µg dan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Fentanyl 25 µg.
2. Menghitung dan membandingkan jumlah *rescue* analgetik tambahan pertama yang dibutuhkan pada kedua kelompok
3. Mengukur dan membandingkan kadar GD pada kelompok kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Klonidin 30 µg dan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg + Fentanyl 25 µg.
4. Membandingkan efek samping yang muncul pada kedua kelompok.

D. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Durasi analgesia pada kelompok anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg lebih lama dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg.
2. *Rescue* analgetik pada kelompok anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg lebih sedikit dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg.

3. Kadar gula darah pada anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg lebih stabil dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg.
4. Efek samping pada kelompok anestesi spinal kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Klonidin 30 µg lebih sedikit dibandingkan dengan kombinasi Bupivakain 0,5% 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas penggunaan kombinasi Bupivakain hiperbarik dengan Klonidin untuk penanganan anestesi pada pasien yang menjalani prosedur SS.
2. Dapat diterapkan secara klinis sebagai salah satu teknik penanganan analgesia pada pasien yang menjalani prosedur SS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Seksio Sesaria (SS)

SS adalah melahirkan bayi melalui insisi abdominal dan dinding uterus. *World Health Organization* (WHO) melaporkan SS sekitar 10-15% dari total persalinan. SS sangat bermanfaat jika pembedahan bertujuan untuk keselamatan ibu dan fetus, di pihak lain nampaknya SS meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas seperti perdarahan, infeksi dan nyeri (Agrawal, 2009). Walaupun penatalaksanaan nyeri telah berkembang, namun kepuasan pasien bervariasi tergantung dari individu dan respon individu. Hasil terakhir yang didapatkan dari survey nasional di US menyatakan bahwa sebesar 50-71% pasien mengalami nyeri sedang sampai berat setelah selesai operasi SS (Vadivelu dkk., 2009).

B. Pemilihan Teknik Anestesi

Tujuan terpenting dari teknik anestesi pada pembedahan adalah urgensi dan antisipasi durasi dari proses pembedahan itu sendiri. Secara keseluruhan anestesi regional (epidural, spinal, *Combined spinal Epidural* (CSE)) sebagai metode yang lebih disukai dalam pemberian anestesi pada SS, dan keuntungan yang lebih spesifik serta resiko dari masing-masing teknik yang menentukan pilihan (Cianni dkk., 2008).

C. Anestesi Spinal

Anestesi spinal atau analgesia spinal atau blok subarachnois (SAB) merupakan teknik sederhana yang memberikan blok nervus yang dalam dan cepat melalui injeksi dosis kecil dari anestesi lokal ke dalam rongga subarakhnoid. Hal ini merupakan bentuk dari anestesi regional dengan injeksi anestesi lokal ke dalam cairan serebrospinal (CSF) (Stoelting RK dkk., 2006).

Anestesi spinal lebih populer karena relatif lebih sederhana, onset lebih cepat, rehabilitasi dan densitas dari blok. Anestesi spinal biasanya diberikan secara injeksi tunggal, pada daerah *interspace* vertebra L₂-L₃ atau L₃-L₄ dengan suatu jarum *atraumatic non cutting, pencil point* (misalnya Whitacre atau Sprotte) ukuran 25-27 G untuk mengurangi kejadian *post-dural puncture headache* (PDPH) (Wong., 2007).

Pemilihan anestesi lokal tergantung pada lama operasi dan rencana untuk analgesia pascabedah (Gadsden J dkk., 2005). Dosis Bupivakain yang digunakan pada anestesi spinal selama persalinan dikurangi 25% dibandingkan dosis yang dibutuhkan oleh wanita yang tidak hamil; volume CSF yang kecil, pergerakan kearah *cephalad* pada penggunaan anestesi lokal hiperbarik pada posisi supine bagi wanita hamil, sensitivitas yang meningkat pada serabut saraf selama kehamilan. Dosis Bupivakain spinal pada penggunaan SS berkisar 4,5-15 mg (Paech., 2011).

D. Nyeri Pascabedah

Nyeri merupakan pengalaman subjektif yang berhubungan dengan cedera jaringan yang nyata atau yang berpotensi untuk itu. Respon individu terhadap nyeri sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh faktor genetik, latar belakang budaya, usia dan jenis kelamin (Vadivelu dkk., 2009).

Trauma jaringan pascabedah dan nyeri yang ditimbulkannya merupakan respon endokrin yang kemudian berlanjut dengan peningkatan sekresi kortisol, katekolamin dan hormon stress lainnya. Takikardi, hipertensi, penurunan aliran darah regional, penurunan respon imunitas, hiperglikemia, lipolisis dan balans nitrogen negatif dapat terjadi sebagai akibat respon ini dan juga akan disertai dengan perubahan metabolik (Causins dkk., 2003).

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Kedua, pascabedah terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius (Waldman, 2009).

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

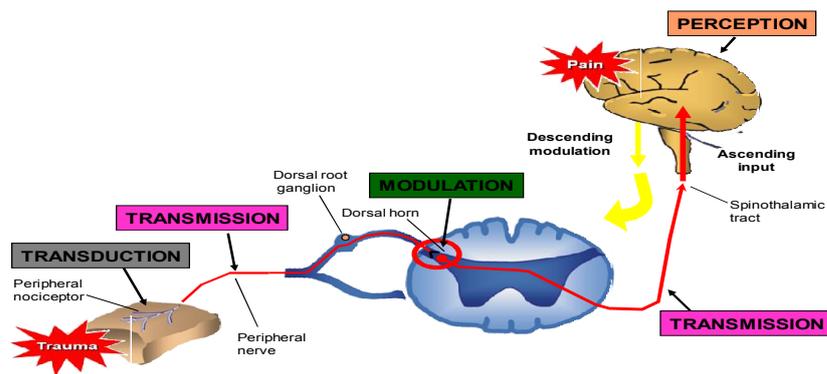
mencakup prostaglandin (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik (Waldman., 2009).

Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini, maka dalam klinik, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noxius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan) (Woolf dkk., 2001).

Sensitisasi yang terjadi pascabedah selain akan membuat penderitaan juga merupakan sumber stres pascabedah yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan kearah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut (Hurley dkk., 2008).

Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata. Prototipe nyeri akut adalah nyeri

pascabedah. 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, terdiri dari transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Gottschalk dkk.,2001).



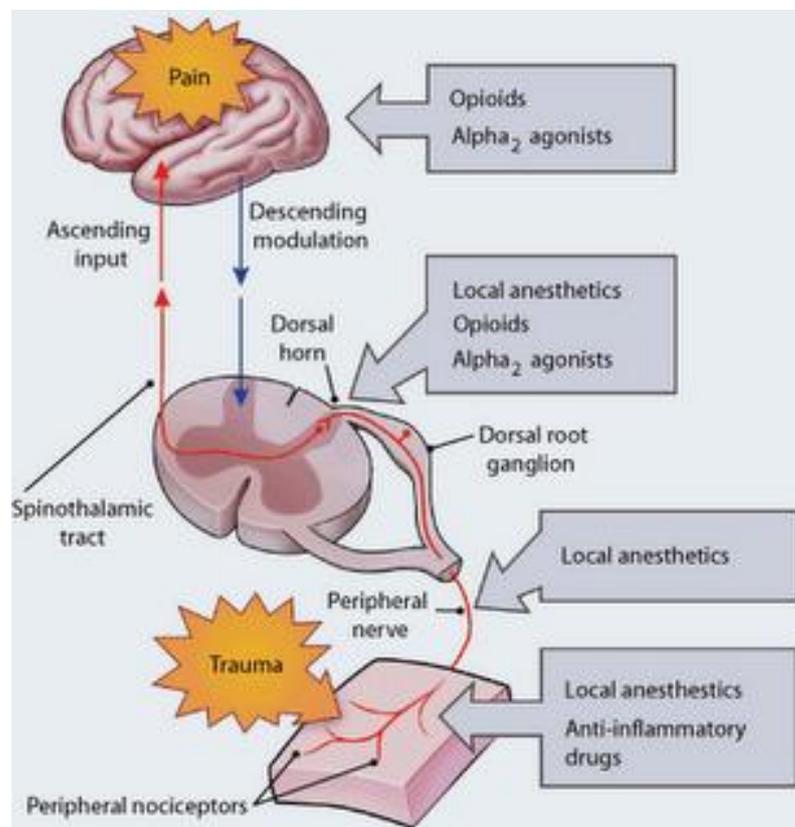
Gambar 1. Mekanisme nyeri. (Dikutip dari: Woolf CJ, Max MB. Mechanism based pain diagnosis. Anesthesiology. 2001; -9)

E. Pengelolaan Nyeri Pascabedah

Tujuan utama dari pengelolaan nyeri pascabedah adalah untuk memberikan kenyamanan subjektif, mencegah transmisi aferen nyeri yang dipicu oleh trauma dan menumpulkan refleks otonomik dan somatik terhadap nyeri. Dengan menjalankan tujuan ini, maka pasien dapat dengan mudah untuk bernafas, batuk, dan bergerak sehingga proses pemulihan fungsi meningkat. Selanjutnya efek-efek tersebut meningkatkan luaran pascabedah secara keseluruhan. Atas dasar teori plastisitas

susunan saraf tersebut, maka prinsip dasar penatalaksanaan nyeri pascabedah (akut) harus ditujukan untuk mencegah terjadinya sensitisasi perifer dan sentral (Woolf dkk., 2001).

Konsep pengelolaan nyeri dilakukan dengan pemberian analgetik yang telah mencapai dosis efektif sebelum terjadi trauma pembedahan. Konsep ini dapat dilakukan dengan infiltrasi anestesi local pada daerah insisi, blockade saraf sentral, pemberian dosis efektif opioid, AINS, atau ketamin (Miller., 2006).



Gambar 2. Jalur penghantaran nyeri dan intervensi yang dapat memodulasi aktivitas pada setiap titik. (Dikutip dari: Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am fam Physician. 2001; 63: 1979-87).

F. Kontrol Nyeri Pasca Bedah Seksio Sesaria (laktasi)

Efek berbagai jenis obat analgesia selama masa laktasi belum diteliti secara memadai, sehingga keputusan klinis yang dibuat didasarkan pada bukti studi farmakokinetik, studi observasional dan laporan kasus. Pada kebanyakan obat, informasi mengenai dampak terhadap bayi masih kurang (Spigset dkk., 2000).

Beberapa prinsip umum berlaku saat memberikan obat analgesia untuk pengelolaan nyeri selama laktasi yaitu (Spigset dkk., 2000) :

1. Pilihan obat-obatan sebaiknya didasarkan pada pengetahuan akibat yang potensial terhadap ASI dan bayi yang diberi ASI, sebagai dampak sekunder dari transfer ASI tersebut. Sifat obat seperti larut dalam lemak, BM rendah, ikatan protein kecil, bentuk tidak terionisasi akan semakin mudah dieksresi melalui ASI.
2. Dosis efektif terendah yang memungkinkan bagi ibu adalah yang direkomendasikan, pemberian ASI sebaiknya dihindari apabila konsentrasi obat dalam ASI berada pada puncaknya, dan efek terhadap bayinya harus diamati.

Opioid ke sirkulasi sistemik setelah pemberian intratekal nampaknya tidak signifikan karena dosis yang diberikan relatif lebih kecil. Hal ini menjadi penting untuk ibu yang menyusui dan menjadi keuntungan

terapi nyeri neuroaksial disbanding besarnya dosis jika pemberiannya sistemik pada pasien pascabedah seksio sesarea (Gadsden dkk., 2005).

G. Anestetik Lokal Bupivakain

1. Farmakologi Bupivakain

Bupivakain adalah agen anestesi lokal golongan amino amida poten dengan masa kerja yang panjang. Obat ini memiliki indeks terapeutik yang rendah, dimana pada dosis sebesar 50 mg dapat menyebabkan fibrilasi ventrikel jika diberikan secara intravena pada pasien yang rentan (Morgan dkk., 2006). Obat ini secara kimiawi dan farmakologi termasuk dalam grup amino amida lokal anestesi. Obat ini mirip dengan mepivakain dan secara kimia berhubungan dengan lidokain. Bupivakain memiliki ikatan amida antara nukleus aromatik dan amino, atau gugus piperidine. Obat-obatan ini berbeda dengan anestesi lokal tipe prokain, yang mempunyai ikatan ester (Stoelting dkk., 2006).

2. Mekanisme kerja

Secara umum anestetik lokal bekerja dengan mencegah transmisi impuls saraf (blokade konduksi) dengan menghambat masuknya ion Na^+ yang melalui kanal ion selektif Na^+ pada membran saraf. Kanal Na^+ itu sendiri merupakan reseptor spesifik bagi molekul anestetik lokal. Sumbatan pada kanal Na^+ oleh molekul anestetik lokal mengakibatkan hambatan minimal maupun menyeluruh terhadap permeabilitas Na^+ (Stoelting dkk., 2006).

Perubahan influx Na^+ yang mengakibatkan kegagalan peningkatan permeabilitas kanal ion Na^+ sehingga menurunkan kecepatan depolarisasi yang oleh karena itu ambang potensial tidak tercapai sehingga aksi potensial tidak disebarkan, periode refrakter memanjang, dan terjadi perlambatan kecepatan konduksi. Secara umum, terjadinya anestesi berhubungan dengan diameter, mielinisasi dan kecepatan konduksi dari serabut saraf (Stoelting dkk., 2006).

Obat anestesi lokal Bupivakain menghambat dihasilkannya impuls dan konduksi impuls saraf, diduga dengan meningkatkan ambang untuk eksitasi elektrik pada saraf, dengan memperlambat perambatan impuls saraf, dan dengan mengurangi laju bangkitan aksi potensial. Secara klinis, urutan hilangnya fungsi saraf adalah sebagai berikut : (1) nyeri, (2) suhu, (3) raba, (4) proprioepsi, dan (5) tonus otot rangka. Efek analgetik Bupivakain diduga akibat ikatannya dengan reseptor prostaglandin E_2 , sub tipe EP_1 (PGE_2EP_1), yang menghambat produksi prostaglandin, sehingga mengurangi demam, inflamasi, dan hiperalgesia (Miller, 2006).

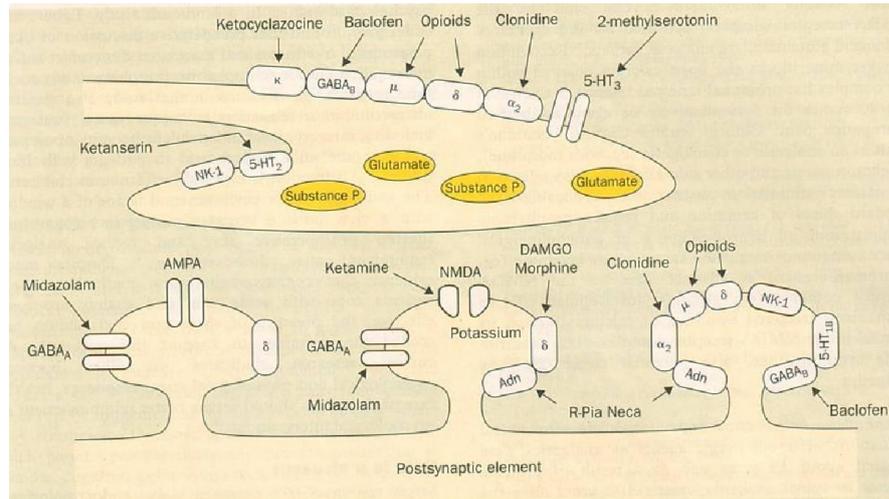
H. Fentanyl

1. Farmakologi Fentanyl

Fentanyl merupakan N – fenil – N - [1 - (2 - phenylethyl) piperidin - 4 - y] propanamid ($\text{C}_{22} - \text{G}_{28}\text{N}_2$) dengan berat molekul rata-rata 336,4705, ikatan dengan protein 80-85% dan waktu paruh 7 (kisaran 3 -

12) jam. Fentanyl merupakan agonis μ -opioid primer sintetis. Fentanyl hanya berikatan dengan reseptor μ . Fentanyl dibuat agar menyerupai efek zat-zat organik seperti heroin dan morfin. Fentanyl bekerja seperti obat-obat tersebut, namun jauh lebih kuat, kira-kira 100 kali lebih poten dari morfin (Stoelting dkk.,2006).

Fentanyl merupakan suatu analgetik opioid. Tempat berikatannya dengan mu tersebar secara merata pada otak manusia, medulla spinalis, dan jaringan lain. Secara klinis, Fentanyl memberikan efek farmakologis terutama pada sistem saraf pusat. Mekanisme kerja primer dari nilai terapi adalah analgesia dan sedasi. Fentanyl dapat meningkatkan toleransi pasien terhadap nyeri dan menurunkan persepsi menderita, walaupun adanya nyeri itu sendiri masih dirasakan. Selain analgesia, perubahan suasana hati, euphoria dan disforia serta mengantuk sering terjadi. Fentanyl menekan pusat-pusat respirasi, menekan refleks batuk, dan menyebabkan kantuk, serta mengkonstriksikan pupil (Stoelting dkk.,2006).



Gambar 3. Mekanisme kerja opioid. (Dikutip dari: Stoelting RK, Hillier SC (ed). Pharmacology & physiology in anesthetic practice. 4thed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p.190)

2. Mekanisme kerja Fentanyl di ruang subaraknoid

Fentanyl dengan cepat menembus dura, dimana obat ini diikat dalam lemak dan dengan cepat mendapatkan akses ke plasma; obat ini juga masuk ke medulla spinalis, dimana obat ini berikatan pada area nonspesifik dalam substansia alba dan juga pada reseptor spesifik seperti reseptor μ pada cornu dorsalis dan kemudian masuk ke dalam plasma. Hal ini menyebabkan depresi pernafasan pada mulanya, dan menimbulkan analgesia yang sempit di sekitar lokasi injeksi, dan masa kerja yang relatif singkat (Hocking dkk., 2005).

I. Klonidin

1. Farmakologi Klonidin

Klonidin adalah suatu agonis adrenoseptor α_2 dengan sedikit efek pada α_1 . Obat ini bekerja di tingkat supraspinal yaitu dengan cara melekat pada reseptor adrenergik α_2 pada aferen primer substansia gelatinosa dan beberapa nukleus di batang otak yang berperan juga pada mekanisme analgesia, melemahkan nosisepsi serabut saraf A δ dan serabut saraf C, kemudian menghasilkan blokade konduksi melalui peningkatan konduktansi K^+ , peningkatan asetilkolin dan epinefrin, serta menginhibisi pelepasan substansi P (Christiansson, 2009).

Alfa 2-adrenoseptor ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh. Dalam sistem saraf pusat (SSP) tulang belakang serta supraspinal telah dibuktikan mempunyai efek analgesik serta efek sedasi. Pada saraf perifer Klonidin telah terbukti menghasilkan efek nosiseptif serta antinosiseptik (Tonner, 2003).

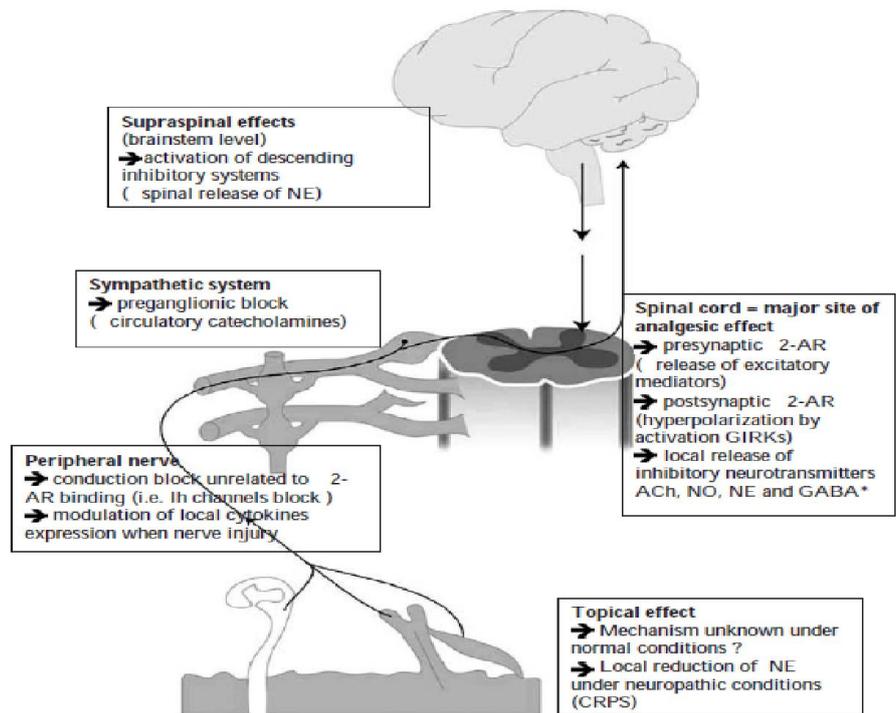


Figure 7.1: Analgesic mechanisms of clonidine, an α_2 -adrenoceptor agonist.

Gambar 4. Mekanisme kerja klonidin. (Dikutip dari: Maze M, S.I., Bloor BC. Clonidine and other alpha-2 adrenergic agonists: Strategies for the rational use of these novel anesthetic agents. J Clin Anesth 1998;1:146-57)

Reseptor α_2 -adrenoreseptor yang terdapat di susunan saraf pusat bila teraktivasi akan memberikan efek inhibisi transmisi neuronal, sehingga terjadi hipotensi, bradikardi, sedasi dan analgesia. Alpha-2 adrenoreseptor presinaptik menghambat pelepasan norepinefrin yang menekan sinyal nyeri. Aktivasi α_2 -adrenoreseptor postsinaps menginhibisi aktivitas simpatis dengan hasil akhir penurunan tekanan darah dan denyut jantung. Locus Coeruleus, dengan densitas reseptor α_2 terpadat, merupakan modulator kesadaran dan neurotransmitter nyeri (Maze dkk., 1998).

2. Mekanisme kerja Klonidin di ruang subaraknoid

Pada tingkat spinal, klonidin mengaktivasi sistem inhibisi noradrenergik desending dan menginhibisi transmisi sinaps di kornu dorsalis melalui aktivasi neuron kolinergik spinalis, mengaktivasi trigger adrenoseptor α_2 yang mempengaruhi konduktansi K^+ pada neuron kornu dorsalis. Hal ini menyebabkan hiperpolarisasi, mengurangi eksitabilitas dan menghasilkan efek analgesia. Inhibisi ini juga terjadi pada kolumna sel intermediolateralis, letak neuron vasoaktif simpatis dan menyebabkan penurunan tonus simpatis. Klonidin bekerja sinergis dengan obat anestesi lokal kerja singkat maupun kerja panjang oleh karena kerjanya membuka K^+ channel. (Hayashi dkk., 1993)

J. Mediator-Mediator Yang Dilepaskan Sebagai Respon Terhadap Trauma

1. Aksis Simpatoadrenal

Aktifasi dari sistim saraf simpatis muncul ketika sinyal (isyarat) dari saraf aferen mencapai otak mengikuti sejumlah stimuli seperti kecemasan, nyeri, luka, perdarahan dan hipovolemi (Morgan dkk., 2006). Medulla adrenal terstimulasi melepaskan epinefrin dan norepinefrin yang dicetuskan oleh saraf simpatik splanikus yang bersinaps langsung dengan medulla adrenal. Hormon-hormon stres seperti : kortisol, glukagon dan epinefrin akan meningkatkan pemecahan glikogen menjadi glukosa.

Glukosa juga diproduksi oleh proses glukoneogenesis dari Alanin dan asam amino lain yang dilepaskan oleh pemecahan otot rangka pada keadaan stress (Akhtar dkk., 2010).

2. Aksis Hipotalamus-Hipofise Adrenal

Sekresi kortisol dari adrenal merupakan pusat dari stres respon. Sekresi ini dimediasi oleh aksis hipotalamus-hipofise-adrenal. Arkus refleksi ini diaktifasi oleh stimulus, seperti : ketakutan, nyeri, hipotensi, hipovolemi dan trauma jaringan. Sinyal saraf aferen berkumpul pada hipotalamus dan membangkitkan pelepasan *corticotropin releasing factor* yang menstimulasi sekresi *adrenocorticotropic hormon* (ACTH) dari lobus anterior kelenjar hipofise (Morgan dkk., 2006).

ACTH adalah derivat dari suatu sumber prekursor yang disebut proopiomelanocortin, seperti : B-endorfin, B-lipoprotein dan alfa *melanocyte stimulating hormon* . ACTH dan B-Endorfin dilepaskan secara simultan dengan jumlah yang seimbang dari kelenjar hipofise lobus anterior yang sama. Target organ dari ACTH adalah korteks adrenal, yaitu menstimulasi sintesis dan pelepasan kortisol. Efek dari pelepasan glukokortikoid kedalam sirkulasi yaitu sekresi Na, resistensi insulin, glukoneogenesis, lipolisis dan katabolisme protein. Kortisol menyebabkan demarginasi dari leukosit serta menghambat aktivasi dari fosfolipase A, dengan demikian menurunkan sintesis prostaglandin. Selanjutnya peningkatan kortisol akan meningkatkan efek katabolik dari TNF-alfa dan IL-6 (Ganong, 2001).

K. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Glukosa darah

1. Hormon Insulin

Insulin adalah hormon anabolik yang biasanya dikeluarkan dalam merespon keadaan hiperglikemi dengan cara memanfaatkan glukosa dan sintesis glikogen. Kegagalan tubuh untuk mengeluarkan insulin pada respon trauma disebabkan oleh penghambatan sel- β di pankreas, sedangkan α_2 adrenergik menghambat proses pembentukan katekolamin. Resistensi insulin terjadi oleh karena kerusakan pada reseptor insulin/sinyal intraseluler. Dengan demikian periode perioperatif ditandai dengan berkurangnya fungsi insulin. Disamping terjadi penurunan insulin, juga terjadi peningkatan kadar kortisol, epinefrin, norepinefrin dan glukagon sehingga akan terjadi kenaikan kadar gula darah selama periode operasi (Desborough, 2000).

2. Hormon Glukagon

Glukagon berperan dalam proses glikogenolisis dan glukogenesis heptik. Sekresi glukagon meningkat selama operasi dan berkontribusi untuk terjadi hiperglikemia (Desborough, 2000).

Glukagon adalah hormon yang disekresi oleh sel-sel alfa pulau langerhans sewaktu kadar glukosa darah turun, mempunyai beberapa fungsi yang bertentangan dengan fungsi insulin. Fungsi yang paling penting dari hormon ini adalah meningkatkan konsentrasi glukosa darah (Morgan dkk., 2006).

Efek utama glukagon terhadap metabolisme glukosa adalah pemecahan glikogen hati dan meningkatkan proses glukoneogenesis di hati. Kedua efek ini sangat menambah persediaan glukosa di organ-organ tubuh lainnya dan meningkatkan konsentrasi glukosa darah dalam waktu beberapa menit (Bouwmeester dkk., 2001).

3. Proses Glukoneogenesis Karbohidrat

a. Produksi

Berasal dari pemecahan karbohidrat yang ada dalam makanan. Pemecahan cadangan glikogen dan molekul-molekul endogen kemudian melalui proses metabolisme glukosa seperti yang terjadi pada hepar dalam keadaan kelaparan, beraktivitas dll. Glukosa 6-fosfat dikonversi oleh glukosa 6 fosfat hepar untuk dilepas ke dalam sirkulasi. Sementara pada otot, glukosa 6 fosfat dikatabolisme langsung lewat jalur glikolisis (Bouwmeester dkk., 2001).

b. Uptake

Diambil dari saluran cerna misalnya dengan transport aktif dari ion sodium dan dari sirkulasi ke dalam sel oleh aksi insulin (Desborough, 2000).

c. Konversi menjadi lemak dan protein

Hasil akhir pencernaan karbohidrat adalah glukosa, fruktosa dan galaktosa yang selanjutnya akan dikonversi hepar menjadi glukosa

melalui glikolisis (anaerobik). Insulin akan meningkatkan sintesis glikogen, sementara epinefrin dan glukagon akan meningkatkan glikogenolisis (Desborough, 2000).

L. Respon Metabolik Terhadap Anestesi

Efek zat anestesi terhadap metabolisme karbohidrat, lemak dan protein belum dapat dijelaskan secara pasti. Hal ini disebut sebagai akibat peningkatan kadar katekolamin, glukagon dan kortisol, sehingga terjadi mobilisasi karbohidrat dan protein yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Morgan dkk., 2006).

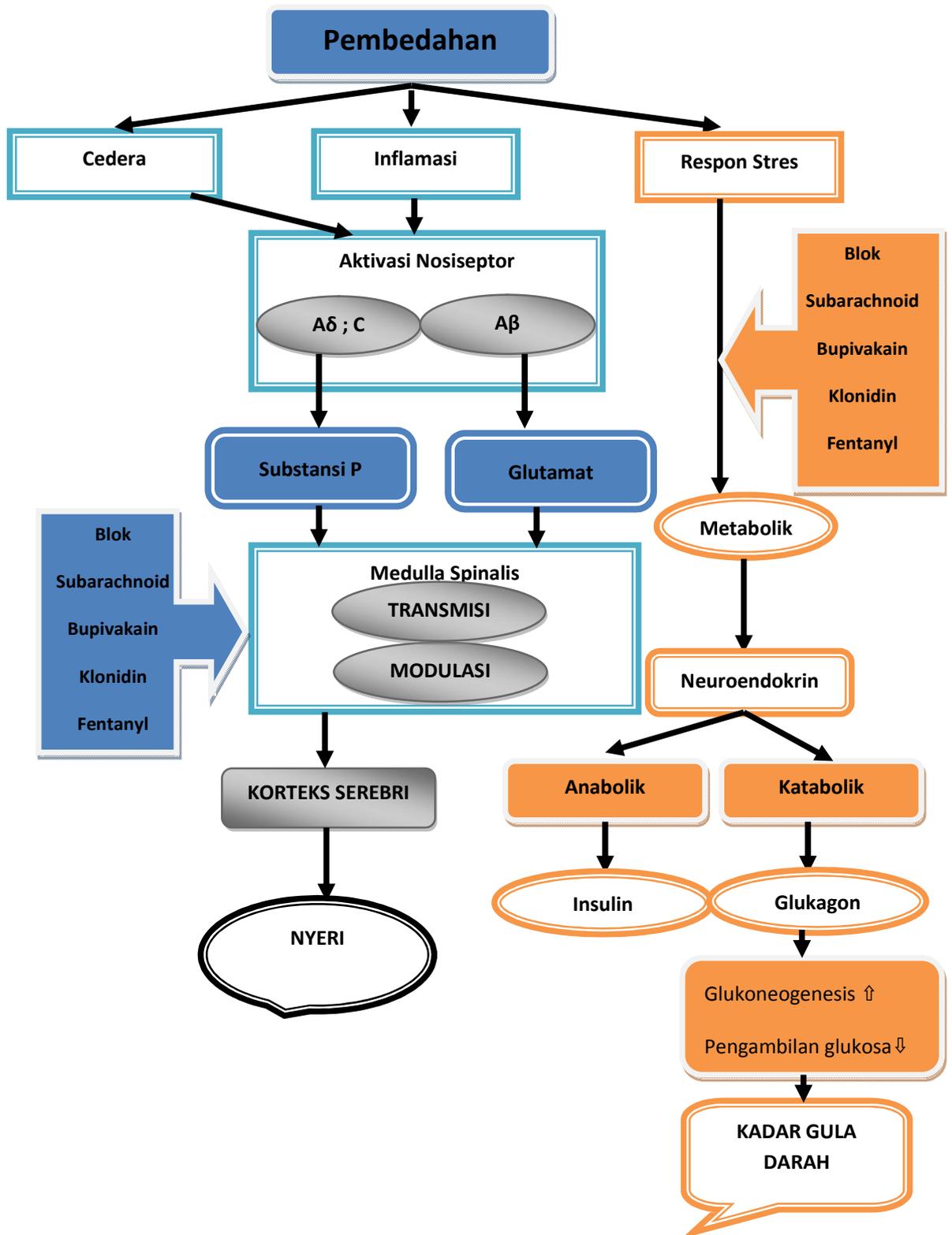
Respon stres oleh endokrin disebut dapat ditekan dengan teknik regional anestesi, general anestesi yang dalam dan dengan menghambat selama operasi. Disebutkan bahwa banyak faktor yang akan dapat menaikkan kadar gula darah, misalnya dengan pemberian cairan ringer laktat saja dikatakan akan terjadi pembentukan glukosa dari laktat oleh hepar. Opiat menstimulasi pusat otonomik supraspinal dan menimbulkan aksi simpatoadrenal. Hal ini akan menyebabkan glikogenolisis hati meningkat sehingga terjadi kenaikan kadar gula darah (Ganong, 2001).

Stres operasi akan menimbulkan stimulasi aksis hipotalamik-pituitari adrenal, sehingga terjadi peningkatan kadar kortisol perioperatif. Kadar insulin pada perioperatif disamping terjadi penurunan, juga terjadi peningkatan kadar kortisol, epinefrin, norepinefrin dan glukagon sehingga akan terjadi kenaikan kadar gula darah selama periode operasi. Analgesia spinal dengan agen-agen anestesi lokal akan mencegah terjadinya respon

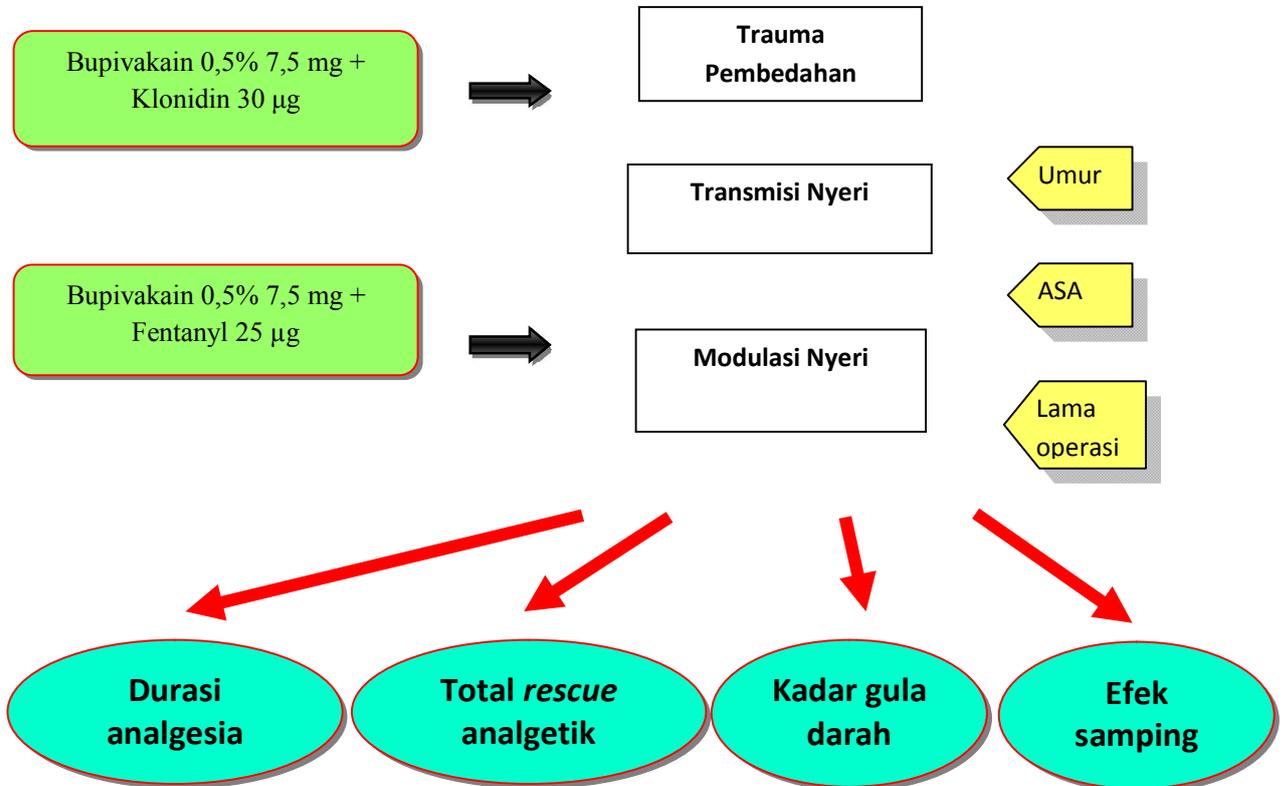
endokrin dan metabolik terhadap operasi pelvis dan ekstremitas bawah (Ganong, 2001).

Blokade spinal dari segmen dermatom T4 sampai S5 yang ditimbulkan sebelum operasi, mencegah peningkatan konsentrasi kortisol dan glukosa sebagai respon terhadap operasi SS. Baik input aferen dari tempat operasi ke sistem saraf pusat dan aksis hipotalamus-pituitari maupun jalur saraf otonom eferen menuju hepar dan medula adrenal akan diblokade. Karena itu respon adrenokortikal dan respon glikemik terhadap operasi dapat dihentikan (Bouwmeester dkk, 2001).

M. Kerangka Teori



N. Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel bebas



Variabel kendali



Variabel antara



Variabel tergantung

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar tunggal.

B. Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSB. Fatimah Makassar dan rumah sakit jejaringnya, mulai November 2013 hingga Januari 2014.

C. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur seksio sesaria di RSB Fatimah Makassar selama masa penelitian.

Subyek penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian. Pemilihan sampel dilakukan secara acak dari semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

D. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{2 \{(Z\alpha + Z\beta) \times s\}^2}{d^2}$$

Dimana :

$Z\alpha$ dan $Z\beta$ adalah derivat baku normal untuk $Z\alpha$ (tingkat kesalahan tipe I) dan $Z\beta$ (tingkat kesalahan tipe II)

Pada penelitian ini ditetapkan $\alpha = 0,05$ atau tingkat kemaknaannya 95%, dan $\beta = 0,20$ atau tingkat ketajaman (power) 80%. Nilai $Z\alpha$ dan $Z\beta$ dilihat pada tabel dimana $\alpha = 0,05$ adalah 1,960 dan $\beta = 0,20$ adalah 0,842.

s = simpang baku dari penelitian sebelumnya

d = beda lama analgesia yang diharapkan

nilai s dan d ditetapkan berdasarkan pengamatan dari hasil penelitian sebelumnya. Pada penelitian ini, nilai s dan d ditetapkan berdasarkan waktu membutuhkan analgetik pertama dari penelitian sebelumnya dan beda lama analgesia yang diharapkan sebesar 20%. Oleh karenanya didapatkan :

$$n = \frac{2 \{(1,960 + 0,842) \times 23,2\}^2}{20^2}$$

$$n_1 = n_2 = 25$$

$$n \text{ total} = 50$$

Jadi besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 50 pasien, dimana 25 pasien untuk kelompok A dan 25 lainnya untuk kelompok B.

E. Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out

1. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Setuju ikut serta dalam penelitian
- b. Umur 20-45 tahun
- c. BB : 40-70 kg
- d. ASA PS I-II
- e. Bedah elektif / puasa 8 jam
- f. Prosedur seksio sesaria
- g. Ada persetujuan dari dokter primer yang merawat
- h. Gula darah sebelum operasi 80-200 mg%

2. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Penderita tidak kooperatif
- b. Adanya kontraindikasi dilakukan SAB
- c. Adanya kontraindikasi terhadap bahan penelitian
- d. Penderita sementara diberi terapi obat analgetik
- e. Penderita dengan riwayat DM dan hipertensi

- f. Penderita dengan riwayat didiagnosa DM gestasional atau riwayat melahirkan bayi dengan BB>4 kg.
- g. Penderita dengan penyakit jantung dan kardiovaskuler
- h. Penderita dengan riwayat penyakit asma
- i. Riwayat penggunaan steroid jangka lama

3. Drop Out

Kriteria drop out dalam penelitian ini adalah :

- a. Gagal spinal
- b. Prosedur memanjang
- c. Membutuhkan anestesi umum selama operasi

F. Ijin Penelitian Dan Kelaikan Etik

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi persetujuan etik sesuai dengan nomor register UH 13090330 tanggal 30 Oktober 2013.

G. Metode Kerja

1. Alokasi subyek

Subyek penelitian terdiri dari :

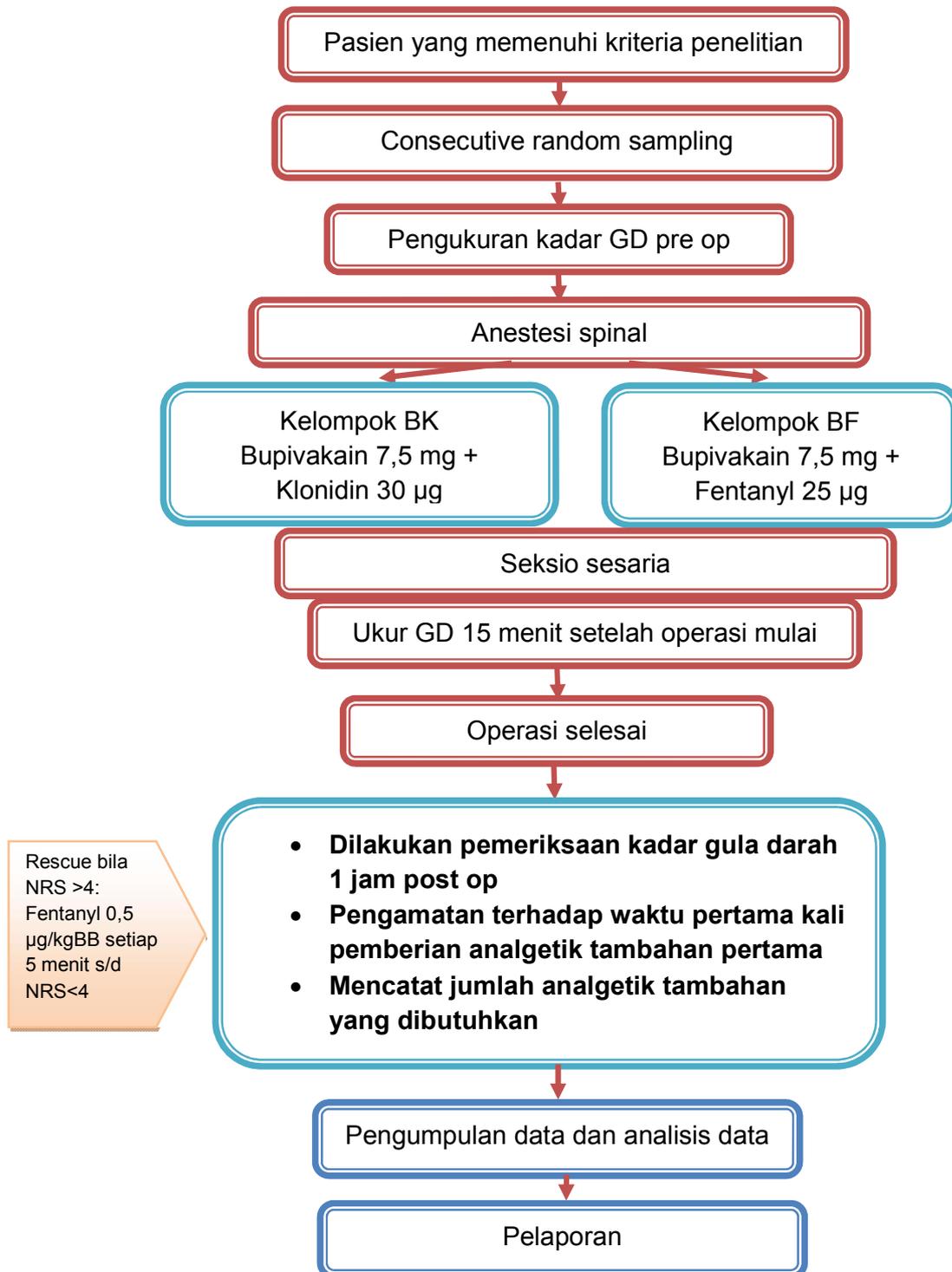
- a. Kelompok BK yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan bupivakain hiperbarik 7,5 mg ditambah klonidin 30 µg.
- b. Kelompok BF yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan bupivakain hiperbarik 7,5 mg ditambah fentanyl 25 µg.

2. Cara kerja

- a. Pasien yang memenuhi kriteria penelitian menjalani prosedur persiapan SS dengan anestesi spinal.
- b. Dilakukan pengukuran kadar GD di OK sebelum spinal (GD 0)
- c. Sebelum dilakukan anestesi spinal, diberikan premedikasi Ranitidin 50 mg, Ondansetron 4 mg dan dilakukan loading kristaloid 10 cc/kgBB.
- d. Anestesi spinal dilakukan pada interspace L3-L4 atau L4-L5.
- e. Pada kelompok BK diberikan kombinasi anestetik lokal Bupivakain 0,5% 7,5 mg (1,5 cc) dengan klonidin 30 µg (0,5 cc) volume total 2 cc.
- f. Pada kelompok BF diberikan kombinasi anestetik lokal Bupivakain 0,5% 7,5 mg (1,5 cc) dengan Fentanyl 25 µg (0,5 cc) volume total 2 cc.

- g. Jam ke-0 dimulai setelah selesai penutupan kulit. Saat setelah ketinggian blok tercapai sampai dengan timbul nyeri dicatat sebagai lama anestesi pada kedua kelompok.
- h. Dilakukan pemeriksaan GD sesaat setelah operasi dimulai (10 menit setelah operasi) dan sesaat setelah penutupan kulit (15 menit post op)
- i. Kejadian efek samping mulai dicatat setelah obat diinjeksikan ke dalam ruang subarachnoid sampai dengan 24 jam pascabedah.
Jika hipotensi diberi efedrin 5-10 mg IV; jika bradikardi diberi atropine 0,2-0,6 mg IV; jika pruritus diberi difenhidramin 25-50 mg IM; jika mual muntah diberi ondansetron 4 mg IV; jika bradipneu diberi naloxone 5-10 µg/kgBB IV.
- j. Penilaian intensitas nyeri dengan menggunakan NRS
- k. Bila terdapat keluhan nyeri dengan nilai NRS lebih dari 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa Fentanyl dengan dosis 0,5 µg/kgBB IV setiap 5 menit sampai NRS kurang dari 4, selanjutnya diberikan drips Fentanyl 1 µg/kgBB iv dan Ketorolak 30 mg/8 jam iv.
- l. Selama observasi, pemberian obat terhadap efek samping, tanda vital, kebutuhan analgetik tambahan dan waktu pertama kali pemberian analgetik tambahan pertama dicatat.

H. Alur Penelitian



I. Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel

1. Identifikasi variabel

Variabel – variabel dalam penelitian ini adalah :

- a. Prosedur seksio sesaria
- b. Spinal anestesi
- c. Bupivakain 7,5 mg dan Klonidin 30 µg
- d. Bupivakain 7,5 mg dan Fentanyl 25 µg
- e. PS ASA
- f. Umur
- g. Berat badan
- h. Tinggi Badan
- i. Lama Operasi
- j. NRS (nyeri pasca bedah)
- k. Waktu pertama kali pemberian analgetik tambahan
- l. Kebutuhan analgetik tambahan
- m. Kadar gula darah
- n. Insiden dan jenis efek samping

2. Klasifikasi variabel

- a. Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran

1. Variabel kategorikal

- a) Variabel nominal

Bupivakain 7,5 mg dan Klonidin 30 µg

Bupivakain 7,5 mg dan fentanyl 25 µg

b) Variabel ordinal

PS ASA, Kadar gula darah

2. Variable numerik

Variable rasio

Umur, berat badan, lama operasi, efek samping, waktu pertama kali pemberian analgetik tambahan, kebutuhan analgetik tambahan

b. Berdasarkan jenis data dan skala pengukurannya

1. Variable bebas

Bupivakain 7,5 mg dan Klonidin 30 µg

Bupivakain 7,5 mg dan fentanyl 25 µg

2. Variabel tergantung

Durasi analgesia

Jumlah total *rescue* analgetik

Kadar gula darah

Efek samping

3. Variabel kendali

PS ASA, Berat badan, umur

4. Variabel antara

Trauma pembedahan, Transmisi, modulasi

J. Definisi Operasional

1. Karakteristik penderita adalah data pribadi dari pasien seperti jenis kelamin, umur, pendidikan, tinggi badan dan berat badan.
2. Seksio sesaria adalah melahirkan bayi melalui insisi abdominal dan dinding uterus
3. Blok subaraknoid adalah cara untuk menghasilkan analgesia/hilangnya sensasi dengan jalan memberikan obat lokal anastesi ke dalam ruang subaraknoid.
4. Kelompok BK adalah kelompok yang mendapat anestesi spinal dengan kombinasi Bupivakain 7,5 mg dengan Klonidin 30 µg, total volume 2 cc.
5. Kelompok BF adalah kelompok yang mendapat anestesi spinal dengan kombinasi Bupivakain 7,5 mg dengan Fentanyl 25 µg, total volume 2 cc.
6. Penilaian nyeri dengan menggunakan Numerical Rating Scale (NRS) saat istirahat dan bergerak di ruang pemulihan (PACU). NRS dinilai dengan skala nyeri berdasarkan angka dengan menanyakan kepada pasien berapa nilai rasa nyeri yang dialami. Diberikan nilai 0-10, dimana 0 berarti tidak nyeri sama sekali sampai angka 10 yang berarti nyeri sangat berat.

7. Skor Bromage adalah skor untuk menilai blok motorik yang dilakukan dengan cara meminta penderita menggerakkan tungkai atau memfleksikan kaki.
8. Efektivitas obat yaitu bila jumlah analgetik tambahan yang diberikan lebih sedikit, waktu pertama pemberian analgetik tambahan lebih lama dan efek samping lebih sedikit serta kadar GD lebih stabil (GDP baik-sedang).
9. Kadar gula darah stabil yaitu bila GDP dalam range baik-sedang (80-125 mg/dl)
10. Pemeriksaan tekanan darah sistolik dan diastolik dengan cara manual dengan tensimeter air raksa merek Reister, dilakukan pada waktu yang sama saat penilaian NRS.
11. Pemeriksaan laju nadi dan laju nafas dengan cara manual selama satu menit dengan bantuan stopwatch, dilakukan pada saat yang sama dilakukan penilaian NRS.
12. Glukosa darah adalah kadar glukosa darah yang diperiksa dengan menggunakan *glukoDr*
13. Berat badan ditimbang dengan timbangan injak merek Camry.
14. Umur dihitung berdasarkan tahun kelahiran yang tercantum dalam status penderita dan dikonfirmasi kembali dengan pasien.
15. Tingkat pendidikan yaitu tamatan sekolah negeri atau swasta dengan memperoleh ijazah

16. Lama operasi adalah waktu yang digunakan mulai insisi kulit sampai jahitan terakhir kulit.
17. Analgetik tambahan adalah obat analgetik rescue yang diberikan saat pasien merasakan nyeri (NRS>4) berupa Fentanyl IV 0,5 mg/kgBB, dapat diberikan tiap 5 menit hingga pasien tidak merasakan nyeri (NRS<4)
18. Efek samping obat adalah efek lain yang tidak diinginkan dari pemberian obat melalui anestesi spinal yang dapat berupa PONV, pruritus, depresi napas dan lain-lain.
- a. Bila terjadi mual-muntah paska bedah diberikan ondansetron 4 mg/iv
 - b. Bila terjadi pruritus diberikan diphenhydramine 25 mg/im
 - c. Bila terjadi depresi pernapasan diberikan Naloxon 0,01 mg/kg/iv
 - d. Bila terjadi *Shivering* diberikan pethidin 25 mg
 - e. Bila terjadi hipotensi diberikan suatu dosis efedrin 5-10 mg/iv bolus
 - f. Bila terjadi bradikardi diberikan sulfat atropin 0,5 mg/iv dengan dosis maksimum 2 mg

K. Kriteria Objektif

1. Skala nyeri berdasarkan nilai NRS :

- 0 = tidak nyeri
- 1 - 3 = Nyeri ringan
- 4 – 6 = Nyeri sedang
- 7 – 10 = Nyeri berat

2. Skor bromage

- 0 = dapat menggerakkan tungkai dan kaki secara bebas
- 1 = hanya dapat fleksi lutut dan menggerakkan kaki secara bebas
- 2 = tidak dapat fleksi lutut, dapat menggerakkan kaki secara bebas
- 3 = tidak dapat menggerakkan tungkai atau kaki

3. Tekanan darah sistolik :

- a. Hipertensi > 140 mmHg
- b. Normotensi 100 – 139 mmHg
- c. hipotensi < 100 mmHg

4. Tekanan darah diastolik :

- a. Hipertensi > 95 mmHg
- b. Normotensi 60 – 95 mmHg
- c. Hipotensi < 60 mmHg

5. MAP dibandingkan dengan MAP basal

- a. Hipotensi , jika MAP < 20% dari MAP basal
- b. Normotensi , jika MAP +/- 20% dari MAP basal

c. Hipertensi, jika MAP > 20% dari MAP basal

6. Kadar glukosa darah

- a. Baik : GDP 80-109 mg/dl
- b. Sedang : GDP 100-125 mg/dl
- c. Buruk : GDP \geq 126 mg/dl

7. Denyut nadi

- a. Takikardi : > 100 kali/menit
- b. Normal : 50 - 90 kali/menit
- c. Bradikardi : < 50 kali/menit

8. Skor mual

- 0 = tidak mual
- 1 = tidak mual saat istirahat
- 2 = kadang mual saat istirahat, mual tingkat sedang
- 3 = mual terus-menerus saat istirahat, mual hebat jika bergerak

9. Skor muntah

- 0 = tidak muntah
- 1 = ringan (1-2 episode muntah)
- 3 = sedang (3-5 episode)
- 4 = berat (lebih dari 5 episode)

10. Skor pruritus

Dinilai berdasarkan penyebaran pruritus, Modifikasi dari Mettang
yaitu:

- 0 = tidak ada pruritus

- 1 = pruritus hanya pada satu tempat/lokasi
- 2 = pruritus terpencar-pencar
- 3 = pruritus menyeluruh

11. Skor sedasi (berdasarkan Ramsay)

- 1 = agitasi
- 2 = tenang
- 3 = tertidur, bangun dengan rangsang verbal
- 4 = tertidur, bangun dengan tepukan
- 5 = tertidur, bangun dengan rangsang nyeri

12. Skor menggigil

- 0 = tidak ada menggigil
- 1 = gerakan otot pada leher, rahang/fasikulasi minimal pada wajah
- 2 = skala satu disertai gerakan otot pada dada.
- 3 = gerakan otot seluruh tubuh yang tidak terus menerus
- 4 = kekakuan otot menyeluruh

11. Berat badan : satuan kilogram

12. Kebutuhan Fentanyl (analgetik tambahan) : dinyatakan dalam
mikrogram

13. Kadar GD : dinyatakan dalam satuan mg/dl

14. Lama operasi : dinyatakan dalam satuan menit

L. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik. Analisis statistik menggunakan metode SPSS 19 untuk *windows*. (Nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna).

Analisis statistik yang digunakan piranti lunak statistik yaitu sebagai berikut: (1) Kadar gula darah dengan uji Mann-Whitney *U* (2) Velocity menggunakan Levane test (3) Nilai NRS dengan uji *Mann-Whitney U* (4) Kebutuhan analgetik diuji dengan uji *Mann-Whitney U*.

M. Jadwal Penelitian

- Persiapan 2 minggu
- Pelaksanaan :
 - a. Pengumpulan data : 8 minggu
 - b. Analisa data dan penyusunan : 2 minggu
 - c. Pelaporan : 1 minggu
- Perencanaan Waktu
 - a. Seminar Proposal : Minggu ke-1 Agustus 2013
 - b. Pengumpulan data : Minggu ke-1 November –
Minggu ke-4 Desember 2013
 - c. Analisa & Penyusunan data : Minggu ke-1 Januari –
Minggu ke-2 Januari 2014
 - d. Pelaporan : Minggu ke-4 Januari 2014

N. Personalia Penelitian

- Pelaksana : dr. Masriani
- Pembimbing Materi : dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA
Prof.Dr.dr.Muh.Ramli Ahmad,Sp.An-KMN-KAP
- Pembimbing Metodologi : Dr. dr. Arifin Seweng, MPH
- Pembantu Pelaksana : Peserta PPDS Anestesiologi Unhas

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan mulai bulan Oktober 2013 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Jumlah sampel yang diikutsertakan adalah 50 pasien yang bersedia mengikuti penelitian dan memenuhi kriteria inklusi. Lima puluh pasien tersebut kemudian dibagi dalam dua kelompok, yaitu yang menjalani pembedahan SS dengan tehnik anestesi spinal Bupivakain 7,5 mg dan mendapatkan ajuvan Klonidin 30 µg (disebut kelompok BK) dan yang mendapatkan ajuvan fentanil 25 µg (disebut kelompok BF). Masing-masing kelompok terdiri atas 25 subyek penelitian.

A. Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel penelitian kedua kelompok yaitu umur, PS ASA, durasi operasi, berat badan dan GDS awal dapat dilihat pada tabel 1 dan 2. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada karakteristik dasar dari kedua kelompok penelitian. Karenanya, karakteristik 50 subyek penelitian dapat dinyatakan homogen secara statistik.

Tabel 1. Perbandingan sebaran umur, BB, GDS awal, dan lama operasi pada kedua kelompok

Variabel	Bupivacain-Fentanil				Bupivakain-Klonidin				P
	(n = 25)				(n = 25)				
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
Umur	21	38	29,28	4,69	22	38	30,40	4,33	0,401
BB	55	75	64,24	6,15	55	75	65,56	5,61	0,379
GDS awal	79	119	98,64	12,82	73	125	97,44	15,37	0,634
Lama operasi	45	95	71,80	9,77	50	95	76,20	12,27	0,205

Uji mann-whitney U test. Data disajikan dalam bentuk rerata \pm SD. Tidak ada perbedaan bermakna.

Tabel 2. Perbandingan sebaran PS ASA pada kedua kelompok

Variabel	Kelompok				P
	Bupivacain-Fentanil		Bupivakain-Klonidin		
	(n = 25)		(n = 25)		
	n	%	n	%	
ASA PS					
1	6	24	7	28	1,000
2	19	76	18	72	

Uji Fisher's Exact test. Data disajikan dalam bentuk persentase. Tidak ada perbedaan bermakna.

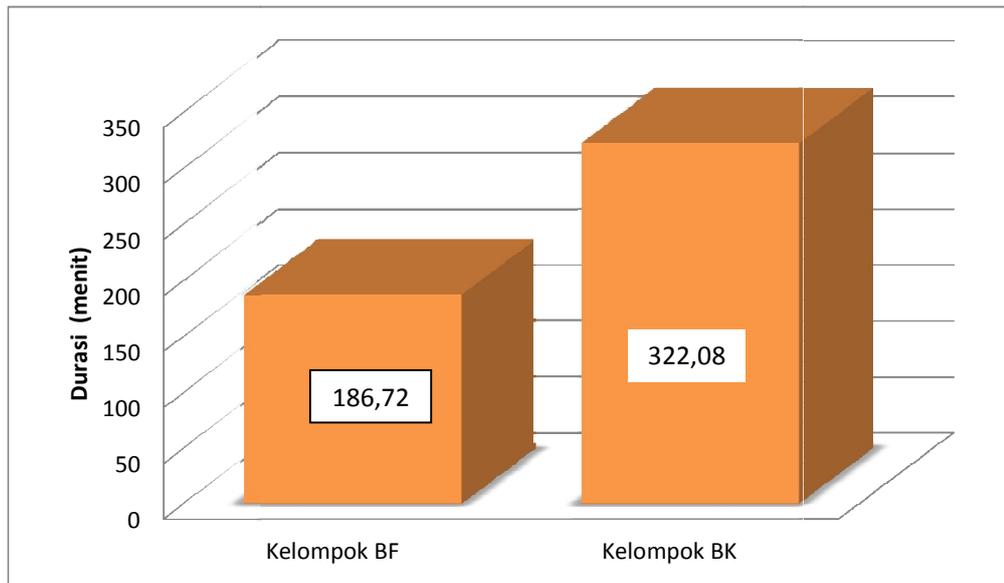
B. Durasi analgesia

Perbandingan durasi analgesia antara kelompok Bupivakain Fentanil dan Bupivakain Klonidin dapat dilihat pada tabel 3. Durasi analgesia (waktu membutuhkan analgetik pertama) pada kelompok bupivakain fentanil yakni ($186,72 \pm 16,45$) menit lebih cepat dibandingkan kelompok bupivakain klonidin yakni ($322,08 \pm 34,53$) menit. Secara statistik, $P < 0,05$ dinyatakan bermakna.

Tabel 3. Perbandingan rerata durasi analgesia pada kedua kelompok

Variabel	Bupivacain-Fentanil				Bupivakain-Klonidin				P
	(n = 25)				(n = 25)				
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
Durasi Analgesia (menit)	160	215	186,72	16,45	275	432	322,08	34,53	0,000*

Uji mann-whitney U test. Data disajikan dalam bentuk rerata \pm SD. Terdapat perbedaan bermakna.



Gambar 5. Perbandingan durasi analgesia pada kedua kelompok. Data disajikan dalam bentuk rerata \pm SD.

C. Perbandingan jumlah total *rescue* analgetik

Perbandingan jumlah *rescue* analgetik antara kedua kelompok tampak pada tabel 4. Kelompok BF membutuhkan jumlah *rescue* analgetik ($86,20 \pm 22,37$) μ g, lebih banyak dibandingkan kelompok BK yakni ($38,28 \pm 11,99$) μ g. Dari statistik, $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna.