

**DEPARTEMEN ILMU ANESTESI,  
PERAWATAN INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**HASIL PENELITIAN  
DESEMBER 2023**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS REMIFENTANIL DENGAN  
FENTANYL SEBAGAI ANALGOSEDASI PADA PASIEN  
DENGAN VENTILASI MEKANIS DI *INTENSIVE CARE UNIT*  
(*ICU*)**



Oleh  
Nama  
**dr. Nadia Fitrianti**

NIM:  
**C135191001**

Pembimbing 1:  
**Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.TI(K)**

Pembimbing 2:  
**Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp.AKV(K), Subsp.TI(K)**

**DIBAWAKAN SEBAGAI TUGAS AKHIR PADA  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

### PERBANDINGAN EFEKTIVITAS REMIFENTANIL DENGAN FENTANYL SEBAGAI ANALGOSEDASI PADA PASIEN DENGAN VENTILASI MEKANIS DI RUANG RAWAT INTENSIF

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Nadia Fitrianti  
Nomor Pokok : C13518206

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 19 Desember 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)  
NIP. 19770813 200812 1 002

DR. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp.T.I(K), Subsp.An.Kv.(K)  
NIP. 19640305 199903 1 001

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)  
NIP. 19810411 201404 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. H. Asyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nadia Fitrianti  
NIM : C135191001  
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Jenjang : Program Studi Dokter Spesialis

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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 22 Februari 2024

Yang membuat pernyataan



Nadia Fitrianti

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Mahakuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis penelitian dengan judul “Perbandingan Efektivitas Remifentanil Dengan Fentanyl Sebagai Analgesedasi Pada Pasien Dengan Ventilasi Mekanis Di Intensive Care Unit (Icu)”

Dengan selesainya tugas akhir ini, ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K). selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-Ti, Subsp.TI(K) selaku pembimbing I dan bapak Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-Ti, Subsp.KV(K), Subsp. TI(K) selaku pembimbing II atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-TI, Subsp AR (K), ibu dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp MN (K), dan bapak dr. Ari Santri Palinrungi, M. Kes, Sp.An-TI, Subsp TI (K) selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga 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.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif serta kepentingan masyarakat, bangsa, dan negara. Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, dengan demikian penulis memohon saran dan masukan demi kesempurnaan penelitian ini.

Makassar, 2024  
dr. Nadia Fitrianti

## **Abstrak**

Nyeri pasca ventilasi mekanik membutuhkan analgesedasi untuk tatalaksana nyeri, namun belum ada rekomendasi pasti tentang penggunaan opioid dan perubahan fisiologis spesifik berdampak langsung pada farmakologi obat yang menyebabkan perbedaan respons antar pasien. Penelitian eksperimental secara *double blind randomized control trial* (RCT) pada 32 pasien dengan status fisik ASA I–II, usia 18–70 tahun, terventilator dengan durasi 24 jam post operasi tyroid di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Juni sampai Agustus 2023. Pasien dibagi dalam kelompok analgesedasia Remifentanil dan kelompok analgesedasia Fentanyl. Respon hemodinamik, dan kadar kortisol dicatat dan dilakukan uji statistik dengan *student t-test* dan chi-kuadrat. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa kelompok Remifentanil menunjukkan perubahan tekanan darah sistol, diastol, rerata tekanan arteri serta denyut jantung yang lebih stabil daripada Fentanyl. Penggunaan Fentanyl menunjukkan penurunan kadar kortisol dalam 24 jam yang lebih tinggi daripada penggunaan Remifentanil ( $p < 0,05$ ) tetapi kadar kortisol serum dalam 24 jam lebih rendah pada kelompok remifentanil dibanding kelompok fentanyl. Simpulan bahwa Remifentanil lebih mempertahankan stabilitas hemodinamik dan memberikan kadar kortisol serum yang lebih rendah pada pasien yang terventilasi mekanik.

**Kata kunci:** analgesedasi, fentanyl, remifentanil, ventilasi mekanik

## **COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF REMIFENTANIL AND FENTANYL AS ANALGOSEDATION IN PATIENTS WITH MECHANICAL VENTILATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU)**

### **Abstract**

Pain after mechanical ventilation requires analgesedation for pain management, but there are no definite recommendations regarding the use of opioids and specific physiological changes have a direct impact on drug pharmacology causing differences in response between patients. Experimental research was a double blind randomized control trial (RCT) on 32 patients with physical status ASA I–II, aged 18–70 years, ventilated for 24 hours after thyroid surgery in the Intensive Care Unit (ICU) of RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from June to August 2023. Patients were divided into the Remifentanil analgesedasia group and the Fentanyl analgesedasia group. Hemodynamic response and cortisol levels were recorded and statistical tests were carried out using student t-test and chi-square. From the research results, it was found that the Remifentanil group showed changes in systolic blood pressure, diastole, mean arterial pressure, heart rate, respiratory rate and body temperature that were more stable than Fentanyl. The use of Fentanyl showed a higher reduction in cortisol levels than the use of Remifentanil after 24 hours of mechanical ventilation ( $p < 0.05$ ) Nonetheless, there was a difference in the 24-hour serum cortisol levels between the fentanyl and remifentanil groups. The

conclusions of this study indicate that Remifentanil can better maintain hemodynamic stability and provide lower serum cortisol levels comparable to Fentanyl in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.

**Key words:** analgo-sedation, fentanyl, mechanical ventilation, remifentanil

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ii
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Hipotesis .....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
1.5.1 Manfaat Ilmiah.....	6
1.5.2 Manfaat Praktis .....	6
BAB II .....	7
TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Patofisiologi Nyeri Di ICU.....	7
2.3 Strategi analgesia dan sedasi pada pasien di ruang ICU.....	12
2.1.1 Indikator penatalaksanaan nyeri di ICU.....	14
2. Fentanyl.....	19
3. Remifentanil .....	20
BAB III .....	25
KERANGKA TEORI .....	26
BAB IV .....	27
KERANGKA KONSEP.....	27
BAB V .....	28
METODOLOGI PENELITIAN.....	28
5.1 Desain Penelitian .....	28
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	28
5.2.1 Tempat Penelitian .....	28
5.2.2 Waktu Penelitian .....	28
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
5.3.1 Populasi Penelitian .....	28

5.3.2 Sampel Penelitian .....	28
5.4 Perkiraan Besar Sampel.....	28
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out.....	29
5.5.1 Kriteria Inklusi.....	29
5.5.2 Kriteria Eksklusi.....	29
5.6 Kriteria Drop Out .....	30
5.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	30
5.8 Metode Kerja.....	30
5.8.1 Alokasi sampel .....	30
5.8.2 Cara kerja.....	30
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	32
5.9.1 Indentifikasi Variabel .....	32
5.9.2. Klasifikasi variabel.....	32
5.10 Definisi Operasional.....	32
5.11 Pengolahan dan Analisis Data .....	34
5.12 Jadwal Penelitian .....	34
5.13 Personalia Penelitian .....	35
5.14 Alur Penelitian.....	36
BAB VI .....	
DAFTAR PUSTAKA .....	37

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Lebih dari 5.000.000 pasien dirawat di rumah sakit setiap tahun di unit rawat intensif/*intensive care unit* (ICU) dan lebih dari 53% membutuhkan dukungan ventilasi mekanis. Penempatan pipa endotrakeal dan ventilasi mekanik sendiri merupakan hal yang menimbulkan nyeri pada pasien di ruang ICU, rasa nyeri ini akan menimbulkan ketidaknyamanan bahkan sampai agitasi pada pasien yang dirawat di ICU selain akibat penyakit mendasarnya. Nyeri telah banyak diteliti pada pasien yang dirawat di ICU selama 20 tahun terakhir, sekitar 80% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat. Pasien yang dirawat di ruang rawat ICU mengalami rasa nyeri yang signifikan selama rawat inap, 50 % mengalami nyeri selama perawatan rutin seperti saat pemindahan posisi, pengisapan pipa endotrakeal serta perawatan luka dan lebih dari 30% mengalami nyeri akibat penggunaan ventilator mekanis.<sup>1</sup> Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan, atau menyerupai yang terkait dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial sedangkan analgesia didefinisikan sebagai pengendalian nyeri berupa pengurangan atau menghilangkan rasa nyeri. Nyeri yang tidak diobati dapat mengakibatkan konsekuensi negatif, termasuk komplikasi multisistemik dan perkembangan menjadi nyeri kronis. hasilnya dapat berdampak serius pada fungsi, kualitas hidup, dan kesejahteraan pasien.<sup>2</sup>

Lingkungan perawatan ICU dapat menimbulkan ketidaknyamanan, rasa takut, stres dan bahkan agitasi pada pasien. Kebanyakan dari pasien yang dirawat di ICU tidak dapat mengkomunikasikan apa yang mereka rasakan dan butuhkan sehingga hal ini memperberat kepuasan pasien yang dirawat di ICU. Rasa nyeri juga dapat menimbulkan rasa cemas dan gangguan tidur, meningkatnya aktivitas simpatis, meningkatkan kebutuhan metabolik, ketidakseimbangan sistem sirkulasi dan respirasi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan, risiko terjadinya iskemia jantung, respons endokrin yang mengakibatkan retensi garam dan air, serta

gangguan mobilisasi yang mengakibatkan gangguan kemampuan ventilasi dan batuk. Nyeri akut telah banyak diteliti sebagai penyebab stres utama bagi pasien ICU. Intensitas nyeri yang dirasakan yaitu sedang sampai berat telah diamati pada hampir 50% pasien ICU sehingga mengurangi nyeri sangat penting karena memiliki efek yang besar terhadap fisiologi dan psikologi pasien.<sup>3</sup>

Saat ini dikenal konsep analgosedasi di ruang rawat intensif menggantikan prinsip sedasi tradisional. Ketika sedasi dalam digunakan dapat menyebabkan kelemahan berkepanjangan di ICU serta delirium karena imobilisasi fungsi otak. Sedasi yang dalam dan berkepanjangan dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk, durasi ventilasi mekanis yang lebih lama, lama tinggal yang lebih lama di ICU dan rumah sakit, dan tingkat komplikasi yang lebih tinggi seperti infeksi dan terkadang bahkan kematian oleh karena itu sangat penting untuk membatasi penggunaan sedasi yang dalam dan berkepanjangan dan untuk memahami penggunaan sedasi dan target nyeri.<sup>2-3</sup>

Analgesedasi merupakan komponen penting dari perawatan pasien di unit perawatan intensif. Saat ini dikenal dua konsep analgosedasi. Yang pertama adalah "sedasi berbasis analgesia" yang mengacu pada penggunaan analgesik sebagai pengganti obat sedasi untuk mencapai tujuan obat sedasi. Yang kedua adalah "sedasi analgesia pertama" yang mengacu pada penggunaan analgesik sebelum obat penenang untuk mencapai tujuan obat penenang. Tidak ada rekomendasi pasti tentang penggunaan opioid tetapi secara umum, jika ada pasien yang gelisah dan mengalami nyeri, opioid harus digunakan sebagai pengganti obat penenang. Dengan demikian, kebutuhan untuk menggunakan sedasi akan berkurang. Pemahaman tentang obat yang dapat digunakan sangat penting untuk merumuskan tatalaksana nyeri secara individualis terhadap pasien ICU. Perubahan fisiologis spesifik yang dialami pasien di ICU dapat memiliki efek langsung pada farmakologi obat, yang berpotensi menyebabkan perbedaan respons antar pasien. Pengetahuan luas tentang analgesia dan sedasi untuk pasien di ruang ICU penting untuk mengelola pasien di ruang perawatan intensif secara optimal.<sup>4</sup>

Pasien yang dirawat di ICU adalah pasien dengan sakit kritis atau pasien pasca operasi besar yang membutuhkan dukungan ventilasi mekanis. Pada pasien dengan ventilasi mekanis, penggunaan analgesedasi berguna mengurangi rasa sakit dan untuk menjaga kenyamanan, keamanan, dan adaptasi yang memadai terhadap ventilator. Opioid merupakan agen analgetik yang paling banyak digunakan di ruang ICU untuk memfasilitasi kenyamanan terhadap ventilasi mekanis. Fentanil merupakan opioid yang paling sering digunakan pada praktek modern sebagai agen analgesedasi pada pasien yang dirawat di ICU, fentanil adalah reseptor  $\mu$ -opioid agonis dengan potensi tinggi, onset cepat, dan durasi kerja yang singkat serta tidak menghasilkan pelepasan histamin sehingga menghindari efek kardiovaskular negatif akibat respon tersebut. Namun fentanil memiliki efek kumulatif ketika diberikan sebagai infus kontinu, yang meningkatkan waktu paruhnya dan menghasilkan sedasi yang berkepanjangan dan waktu ekstubasi yang tidak dapat diprediksi setelah penghentian infus.<sup>5</sup>

Obat opioid lain yang saat ini banyak disukai dan digunakan adalah remifentanil. Remifentanil merupakan opioid golongan baru mempunyai onset cepat (1-2 menit), tidak tergolong *dose-dependent* dan zat aktifnya dihidrolisis oleh esterase darah non-spesifik, mempunyai waktu paruh pendek, serta efek pemulihan yang paling cepat dibanding famili anilidopiperidin lainnya.<sup>6</sup> Efek sedatif remifentanil memiliki beberapa keuntungan relatif dibandingkan pengobatan lama menggunakan fentanil dan menyebabkan sedasi yang lebih efektif dan kontrol parameter hemodinamik yang lebih baik pada pasien.<sup>7</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa remifentanil dan fentanil mampu memberikan analgesik dengan sedatif dan hemodinamik yang stabil. Remifentanil terbukti lebih unggul dengan efek yang lebih baik dan lebih cepat serta eliminasi zat yang lebih cepat dengan dosis yang lebih rendah. Remifentanil juga dilaporkan dapat menyebabkan mual-muntah, hipotensi, dan depresi pernafasan sama seperti opioid lainnya. Berbagai kombinasi, seperti remifentanil-propofol dan fentanil-propofol terbukti memberikan hipnosis dan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang terventilasi mekanis.<sup>8</sup>

Penggunaan rejimen kombinasi obat opioid dan benzodiazepin diharapkan meningkatkan kualitas sedasi dan analgesia dengan mengurangi dosis masing-masing obat yang digunakan terutama dosis benzodiazepin dan dengan demikian mungkin mengurangi efek samping yang disebabkan oleh masing-masing obat. Penelitian sebelumnya oleh Turan *et al.* membandingkan efek dari kombinasi propofol + Fentanyl dengan Propofol + Remifentanil pada pasien yang dilakukan intubasi endotrakeal. Hasil menunjukkan bahwa kestabilan hemodinamik cenderung lebih didapat dari grup remifentanil dibandingkan dengan grup fentanil.<sup>9</sup>

Penggunaan ventilator mekanis dianggap sebagai salah satu jenis penyebab nyeri di ruang ICU dan peningkatan kortisol dianggap sebagai mediator paling signifikan dari reaksi stres secara signifikan berkorelasi dengan intensitas nyeri.<sup>10</sup> Opioid mengurangi kapasitas hipofisis untuk merespons CRH, dan secara langsung menghambat produksi kortisol yang tidak bergantung pada downregulasi sistem saraf pusat. Fentanyl dan remifentanil dinyatakan dapat menurunkan respons stres lebih efisien dibandingkan morfin. Remifentanil lebih signifikan dalam menurunkan reaksi hiperglikemik dan juga menurunkan kadar kortisol dan hormon pertumbuhan.<sup>11</sup>

Munculnya batuk akibat stimulasi tabung endotrakeal pada mukosa trakea, sering terjadi ketika pasien merasa tidak nyaman atau efek obat tidak sesuai dengan yang diharapkan sehingga memungkinkan persepsi sistem saraf perifer dan pusat yang lebih besar dari tabung endotrakeal yang merangsang trakea. Dalam kondisi normal, batuk memiliki peran sebagai protektif yang penting dalam saluran udara dan paru-paru tetapi bila berlebihan dapat menyebabkan ketidaknyamanan bagi pasien. Selain ketidaknyamanan secara umum, batuk memiliki gejala sisa fisiologis yang dapat merugikan pasien pasca operasi serta pasien dengan penyakit kritis.<sup>12</sup>

Beberapa strategi farmakologis telah dipublikasikan namun belum banyak penelitian mengenai penggunaan regimen remifentanil sebagai analgesedasi di ICU, oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menganalisis perbedaan efektifitas antara remifentanil dan fentanyl terhadap hemodinamik, kejadian batuk, kepuasan pasien dan kadar kortisol pada pasien yang terventilator di ruang rawat intensif.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah ada perbedaan efektifitas penggunaan remifentanil dan fentanyl sebagai analgesedasi pada pasien yang terventilator di ruang rawat intensif ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan efektivitas antara remifentanil dan fentanyl sebagai analgesedasi pada pasien dengan ventilasi mekanis di ruang rawat ICU.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan antara penggunaan remifentanil dan fentanyl terhadap hemodinamik pada pasien yang terventilasi mekanik di ruang rawat intensif.
- b. Membandingkan antara penggunaan remifentanil dan fentanyl terhadap kejadian batuk pada pasien yang terventilasi mekanik di ruang rawat intensif.
- c. Membandingkan antara penggunaan remifentanil dan fentanyl terhadap kadar kortisol pada pasien yang terventilasi mekanik di ruang rawat intensif.
- d. Membandingkan antara penggunaan remifentanil dan fentanyl terhadap kepuasan pada pasien yang terventilasi mekanik di ruang rawat intensif.

## **1.4 Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini yaitu

1. Remifentanil memberikan luaran hemodinamik yang lebih stabil dibandingkan Fentanyl pada pasien yang terventilasi mekanis di ruang rawat intensif.
2. Remifentanil lebih menekan kejadian batuk dibanding Fentanyl pada pasien yang terventilasi mekanis di ruang rawat intensif.

3. Remifentanil memberikan kepuasan yang lebih dibandingkan Fentanyl pada pasien yang terventilasi mekanis di ruang rawat intensif
4. Remifentanil lebih menekan kadar kortisol dibanding Fentanyl pada pasien yang terventilasi mekanis di ruang rawat intensif.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Ilmiah**

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai perbandingan pemberian remifentanil dan fentanyl terhadap hemodinamik, kejadian batuk, kepuasan pasien dan kadar kortisol pada pasien yang terventilasi mekanik di ruang rawat intensif.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Menemukan penggunaan agen analgesedasi yang efektif pada pasien dengan ventilasi mekanik di ruang rawat intensif.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri Akibat Penempatan Pipa Endotrakeal dan Ventilasi Mekanis Di ICU**

Sebagian besar pasien dirawat ICU setelah menjalani operasi besar, trauma berat, atau penyakit medis serius. Setelah menjalani operasi besar atau pasien dengan penyakit medis yang serius membutuhkan dukungan ventilasi mekanis selama perawatan di ICU, penempatan pipa endotrakeal sendiri merupakan hal yang menimbulkan nyeri pada pasien ICU, diperparah oleh faktor-faktor seperti stadium penyakit, prosedur invasif, dan intervensi bedah, maupun tindakan perawatan harian. Pasien yang ventilasi mekanik mungkin mengalami rasa sakit dari penyakit atau cedera yang mendasarinya, dari operasi, atau dari intervensi non-bedah lainnya. Nyeri juga dapat dihasilkan dari berbagai rangsangan yang ada di pengaturan ICU termasuk pemantauan invasif (jalur arteri dan kateter vena sentral), perangkat terapi (ventilasi tekanan positif, hemofiltrasi, selang makanan nasogastrik), terapi fisik rutin (gerakan tungkai pasif, suction endotrakeal), atau asuhan keperawatan rutin (perubahan posisi). Di antara pasien pasca operasi yang sakit kritis, seringkali jenis operasi yang dapat berkontribusi pada peningkatan rasa sakit di ICU. Misalnya, torakotomi, operasi perut besar, dan nefrektomi.<sup>1,2,3</sup>

Nyeri yang dihasilkan dari penempatan pipa endotrakeal dan ventilasi mekanis merupakan salah satu stimulus untuk sistem saraf simpatik. Menanggapi stimulus apapun, saraf simpatik memicu respon *fight-or-flight* atau stres, yang merupakan mekanisme fisiologis yang paling efisien berkontribusi untuk kelangsungan hidup. Stimulasi simpatis juga penting untuk pasien sakit kritis karena meningkatkan suplai oksigen ke jaringan yang memungkinkan agar organ vital tetap utuh. Namun, saraf simpatis yang terlalu aktif atau stimulasi simpatis yang persisten biasanya ada pada pasien ICU dengan penyakit kritis. Stimulasi berlebihan yang terus menerus dari persyarafan simpatis mengaktifkan respon stres di luar jangka waktu yang

dapat ditoleransi dari lingkup adaptif yang memberikan efek menguntungkan sehingga menyebabkan efek merusak. Secara khusus, sistem respons stres dengan mudah lepas kendali ketika saraf simpatis tetap terstimulasi secara berlebihan selama penyakit kritis dan menyebabkan efek samping yang merugikan. Meskipun ICU dirancang untuk memberikan perawatan intensif bagi pasien yang sakit kritis, lingkungan ICU itu sendiri dapat menjadi faktor utama yang mendorong respons stres pada pasien ICU. Dalam pengaturan perawatan kritis, kebisingan, kurang tidur, gangguan ritme sirkadian, kurangnya cahaya alami dan hilangnya hak meningkatkan stres pada pasien.<sup>4</sup>

Jalur fisiologis yang menghasilkan sensasi nyeri telah diteliti dan dipahami dengan baik. Pasien merasakan rangsangan nyeri melalui jalur nyeri aferen, termasuk pelepasan mediator inflamasi yang dihasilkan dari cedera jaringan, yang mengarah ke stimulasi nosiseptor berikutnya dan transmisi impuls nyeri melalui saluran spinotalamik ke sistem aktivasi retikuler (RAS), talamus, dan korteks somatosensori, di mana lokalisasi dan makna nyeri terjadi. Dalam keadaan normal, sensasi nyeri akan menyebabkan pasien mengambil langkah-langkah untuk mencegah rangsangan berbahaya lebih lanjut. Jalur nyeri sering berubah pada pasien sakit kritis di mana respons verbal atau tujuan dapat dihambat pada kelompok pasien yang rentan ini. Penyakit kritis mendasar, relaksan otot, dan sedasi adalah di antara banyak alasan pasien ICU tidak dapat mengomunikasikan rangsangan nosiseptif yang lebih lanjut secara memadai. Akibatnya, penilaian nyeri juga menjadi sulit, yang menyebabkan analgesia yang sering tidak memadai dan peningkatan risiko perkembangan nyeri kronis.<sup>14</sup>

Selain itu, penyakit kritis, cedera bedah, atau cedera jaringan memulai pelepasan mediator inflamasi lokal termasuk bradikinin, substansi P, prostaglandin, kalium, histamin, dan serotonin. Mediator-mediator ini selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan terhadap rangsangan di area cedera (hiperalgesia) atau persepsi nyeri terhadap rangsangan yang biasanya tidak berbahaya (allodynia). Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan sensitisasi sentral dan nyeri pascaoperasi

kronis. Dengan demikian, pasien sakit kritis dapat mengalami nyeri yang mirip dengan pasien nyeri kronis, oleh karena itu, gagasan analgesia preemtif dan pengendalian nyeri akut sejak dini pada kondisi sakit kritis dan perioperatif menjadi penting dalam pencegahan nyeri di ICU.<sup>15</sup>

Respon stres akibat nyeri memiliki efek samping yang serius pada pasien perawatan intensif. Ini meningkatkan kadar katekolamin yang bersirkulasi dan menyebabkan vasokonstriksi arteriol, mengganggu perfusi jaringan, dan mengurangi tekanan parsial oksigen jaringan. Respon lain yang dipicu oleh nyeri termasuk hipermetabolisme katabolik yang mengakibatkan hiperglikemia, lipolisis dan pemecahan otot untuk menyediakan substrat protein. Perubahan ini akan mengganggu penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi luka. Nyeri juga menekan aktivitas sel pembunuh alami dan mengakibatkan penurunan jumlah sel T sitotoksik, yang menyebabkan penurunan aktivitas fagositosis neutrophil.<sup>15</sup>

Faktor psikososial yang berkontribusi terhadap nyeri pada pasien sakit kritis dengan ventilator mekanik meliputi kecemasan dan depresi, gangguan komunikasi, ketidakmampuan untuk melaporkan dan menggambarkan nyeri, ketakutan akan nyeri, disabilitas, perpisahan dari keluarga dan orang terdekat, dan kebosanan. Banyak faktor yang mempengaruhi pengalaman nyeri pasien termasuk kecemasan, lingkungan yang asing dan tidak menyenangkan serta perpisahan dari keluarga. Sebuah penelitian melaporkan bahwa pasien di ICU membutuhkan rasa aman untuk mengendalikan rasa sakit. Perasaan aman didapat dari keluarga dan teman, staf ICU, keyakinan agama, dan perasaan mengetahui, berharap, dan percaya. Jika pasien tidak dapat memperoleh kebutuhan, mereka takut dan merasa terpisah dari keluarga yang berkontribusi pada rasa sakit<sup>16</sup>

## **2.2 Penilaian Nyeri di ICU**

Langkah awal dalam manajemen analgesia di ruang ICU yaitu mengidentifikasi dan mengatasi penyakit dasar dan faktor pencetus untuk mencapai perawatan optimal untuk pasien. Dalam melakukan penilaian awal yang harus

diperhatikan yaitu mengevaluasi penyakit dasar dan faktor pencetus dari berbagai bentuk gangguan stress, disertai faktor- faktor yang dapat mempengaruhi pengelolaannya. Adanya penyakit dasar yang menyertai seperti nyeri kronis, artritis, penyakit akut, riwayat alkohol atau penyalahgunaan obat dan gangguan psikiatrik dapat mempengaruhi pemilihan obat. Penilaian lain yang dapat dievaluasi yaitu menilai kondisi postoperatif, intervensi ICU (ventilasi mekanik, pengobatan dan tindakan rutin seperti mobilisasi dan suctioning), gangguan tidur yang berkaitan dengan suara bising dan pencahayaan ruangan, dapat berperan dalam rasa cemas pada pasien.<sup>17,18</sup>

Penilaian nyeri yang optimal pada pasien yang mengalami sakit kritis sangat penting karena telah dilaporkan bahwa 35%- 55% pasien merasa masih mengalami nyeri selama perawatan. Dalam studi SUPPORT (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcome and Risks of Treatment*) hampir 50% pasien melaporkan nyeri, 15% melaporkan nyeri sedang atau sangat berat, dan hampir 15 % pasien tidak puas dengan manajemen nyeri yang dirasakan. Penilaian nyeri berdasarkan self report adalah indikator pemeriksaan nyeri yang paling baik, khususnya yang menggunakan skala nyeri numerik yaitu skala yang mulai dari 0-10.<sup>19</sup>

Penilaian tingkat keparahan nyeri merupakan bagian yang sangat penting dari manajemen nyeri. Terdapat berbagai skala atau skor nyeri yang dapat merepresentasi tingkat nyeri. Berikut ini adalah beberapa skala yang dapat digunakan untuk skala penilaian nyeri:<sup>20</sup>

- a. Wong-Baker FACES pain rating scale: Wajah digambar pada garis lurus untuk menggambarkan tingkat keparahan nyeri dari tidak sakit (Wajah 0) sampai luka yang paling parah (Wajah 5). Skala ini direkomendasikan untuk anak-anak berusia 3 tahun ke atas. Anak anak diminta untuk memilih gambar yang paling menggambarkan perasaannya.
- b. Numeric Pain Rating Scale (Skala penilaian nyeri numerik): Skala nyeri linier sederhana dari 0 hingga 10, di mana 0 berarti tidak ada nyeri, 5 untuk

nyeri sedang, dan 10 untuk nyeri berat. Skala Nyeri Numerik (Numeric Pain Scale/ NPS) menggunakan peringkat nyeri verbal dalam skala 0 - 10, dengan 10 sebagai nyeri paling berat yang pernah dialami, dan digunakan secara luas dalam berbagai keadaan klinis. Skala ini telah digunakan untuk mengevaluasi nyeri pada orang dewasa, pada pasien dengan perubahan intensitas nyeri, penilaian pengurangan intensitas nyeri, dan evaluasi nyeri pada pasien geriatri, serta pada pasien komunikatif sakit kritis untuk mengevaluasi nyeri prosedural. Nyeri yang didapatkan dari self report dianggap sebagai standar, dan NPS direkomendasikan oleh SCCM

- c. Visual Analogue Scale (VAS): Skala nyeri yang paling umum digunakan dalam praktik intensitas nyeri. Skala ini menggunakan garis sepanjang 10 cm dengan satu ujung ditandai sebagai tidak ada rasa sakit dan ujung yang lain ditandai sebagai rasa sakit yang paling parah.
- d. Kuesioner nyeri McGill: Sering dikenal sebagai indeks nyeri McGill. Kuesioner ini adalah kuesioner laporan diri yang memungkinkan pasien untuk menggambarkan intensitas dan kualitas nyeri.
- e. Pain Quality Assessment Scale (PQAS/ Skala Penilaian Kualitas Nyeri): PQAS mengukur berbagai aspek dan jenis nyeri yang dialami pasien. Ada 20 pertanyaan mengenai intensitas, ketajaman, nyeri tekan, panas / dingin, tumpul, penembakan, kesemutan dan radiasi nyeri.

Penilaian nyeri pada pasien nonkomunikatif menggunakan dua skala nyeri yang paling populer dalam menilai nyeri pada pasien di ICU (Comfort scale and the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Observational Tool (FLACC scale) untuk populasi pediatric dan skala nyeri khusus orang dewasa dapat menggunakan Skala Nyeri Perilaku (The Behavior Pain Scale/ BPS). Skala ini didasarkan pada skor penjumlahan dari tiga item yaitu ekspresi wajah, gerakan tungkai atas, dan kepatuhan dengan ventilasi mekanis. Setiap indikator dalam BPS nyeri dinilai dari 1 (tidak ada respon) sampai 4 (respon penuh), dengan skor maksimum 12. Pemeriksaan nyeri yang baru dikembangkan yaitu the *Critical Care Pain Observation Tool* (CPOT), memiliki empat komponen: ekspresi wajah, gerakan

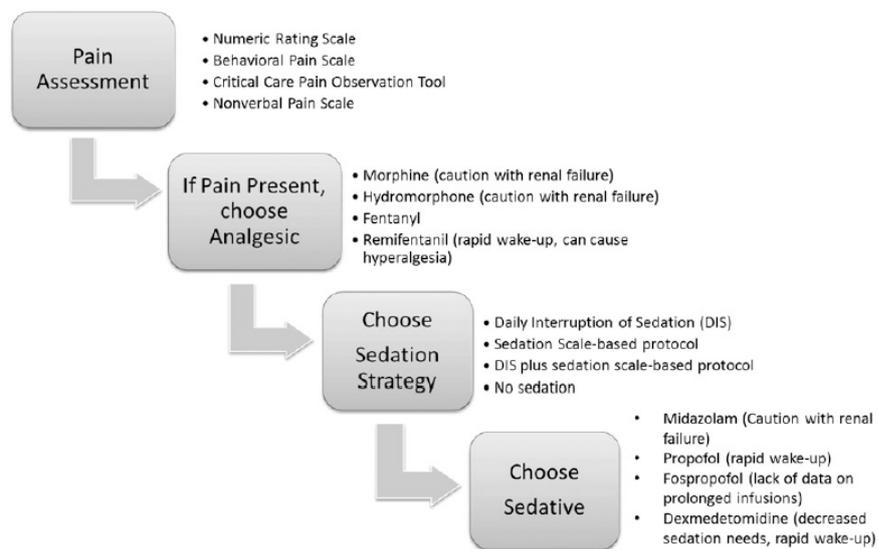
tubuh, ketegangan otot, dan kepatuhan dengan ventilator untuk pasien yang diintubasi atau vokalisasi untuk pasien yang diekstubasi. Masing-masing perilaku ini diberi peringkat 0 sampai 2. CPOT diadaptasi dari tiga alat penilaian nyeri yang berbeda dan tiga penelitian deskriptif dan kualitatif yang berbeda.<sup>21</sup>

### **2.3 Strategi analgesia dan sedasi pada pasien di ruang ICU**

Penyediaan analgesia dan sedasi yang efektif untuk pasien di ICU penting dalam mengendalikan rasa sakit, menghilangkan agitasi dan kecemasan, dan membantu kepatuhan dengan ventilasi mekanis, dan dengan demikian menjaga kenyamanan pasien. Agen seperti propofol dan midazolam umumnya digunakan untuk sedasi di ICU karena efektivitasnya dan waktu paruh eliminasi yang relatif singkat. Risiko akumulasi dan pemulihan yang lambat dengan agen ini tampaknya lebih rendah dibandingkan dengan opioid tradisional. Akibatnya, dosis opioid biasanya diminimalkan, dengan klinis memilih untuk memanipulasi dosis obat penenang untuk menjaga kenyamanan pasien yang optimal (rejimen pengobatan berbasis hipnotis). Namun, teknik sedasi berbasis analgesia, yang berfokus pada kenyamanan pasien daripada sedasi pasien dengan memenuhi kebutuhan analgesik pasien dan menambahkan obat penenang hanya jika diperlukan, menjadi lebih mapan di ICU. Kedua pendekatan saat ini memiliki keterbatasan tertentu karena metabolisme dan eliminasi agen sedatif dan analgesik dapat diperpanjang pada pasien yang sakit kritis, dan terdapat potensi akumulasi dan pemulihan yang tidak dapat diprediksi dan/atau tertunda, terutama selama penyapihan dari ventilasi mekanis.<sup>22</sup>

Saat ini dikenal secara luas tentang analgosedasia, ada dua jenis analgosedasi, yaitu "sedasi berbasis analgesia" yang mengacu pada penggunaan analgesik sebagai pengganti obat penenang untuk mencapai tujuan obat penenang. Yang lainnya adalah "analgesia-sedasi pertama" yang mengacu pada penggunaan analgesik sebelum obat penenang untuk mencapai target sedasi. Strategi sedasi dan analgesia penting untuk dipertimbangkan untuk memberikan manfaat hasil jangka pendek seperti memperpendek penggunaan ventilasi mekanis dan juga efek jangka panjang yang terkait dengan strategi analgesia dan sedasi yang digunakan di ruang

perawatan intensif. Pendekatan sistematis untuk strategi analgesia dan sedasi sangat penting untuk mengatasi kebutuhan pasien sambil mempertahankan kemampuan untuk menilai perbaikan status neurologis dan pernapasan. Alat penilaian nyeri khusus harus digunakan untuk mengidentifikasi nyeri dan titrasi obat analgesik. Strategi sedasi spesifik harus dipilih, dan jika sedatif diperlukan, pilihan harus didasarkan pada penimbangan efek sedatif yang hati-hati, durasi tindakan, dan faktor spesifik pasien lainnya seperti gagal ginjal. Rasa sakit dan kebutuhan sedasi harus sering dinilai ulang untuk mengembangkan strategi yang optimal untuk pasien tertentu.<sup>4,23</sup>



Gambar 1. Algoritma analgesia dan sedasi

Mencegah terjadinya masalah agitasi dan sedasi pada pasien yang terpasang ventilator merupakan hal yang krusial bagi tenaga kesehatan di ICU, sehingga harus memiliki instrumen atau alat ukur yang tepat sehingga dapat menentukan tindakan yang tepat. Salah satu alat ukur yang tepat untuk menilai status agitasi dan sedasi pada pasien di ICU adalah dengan metode RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) RASS memiliki 4 poin nilai untuk menilai status agitasi dan 5 poin untuk menilai status sedasi.<sup>22</sup>

Skor	Terminologi	Keterangan
+4	Combative	Sangat melawan, tidak terkendali, membahayakan petugas
+3	Very Agitated	Menarik atau melepas selang atau kateter, agresif
+2	Agitated	Gerakan berulang tanpa tujuan, melawan ventilator
+1	Restless	Gelisah tetapi gerakan tidak agresif berlebihan
0	Alert & Calm	Terjaga dan tenang
-1	Drowsy	Tidak sepenuhnya terjaga, tetapi terbangun perlahan (>10detik), dengan kontak mata, terhadap suara
-2	Light Sedation	Terbangun (<10 detik), dengan kontak mata, terhadap suara
-3	Moderate Sedation	Ada gerakan (tetapi tidak ada kontak mata) terhadap suara
-4	Deep Sedation	Tidak ada respon terhadap suara, tetapi ada gerakan dengan stimulus fisik
-5	Unarusable	Tidak ada respon terhadap suara atau stimulus fisik

Gambar 2. Penilaian RASS

## 2.4 Indikator penatalaksanaan nyeri di ICU

Faktor-faktor yang perlu dipantau yang dapat memberikan indikator luaran pasien di ICU diantaranya:

### 1. Hemodinamik

Pemantauan hemodinamik merupakan penilaian berulang dari fungsi vital tubuh dari waktu ke waktu. Gangguan pada fungsi vital diperkirakan terjadi selama stres fisiologis seperti pembedahan. Hemodinamik yang tidak terkontrol dapat menyebabkan hipoksia jaringan, yang pada akhirnya mengakibatkan morbiditas dan mortalitas perioperatif. Dengan demikian, pemantauan hemodinamik merupakan komponen fundamental dalam memberikan perawatan di ICU yang aman. Pemantauan hemodinamik tidak hanya harus berkualitas tinggi, tetapi pengukuran juga harus ditafsirkan dengan benar, sehingga ahli anestesi dapat melakukan intervensi secara tepat dan tepat waktu. Pengukuran kualitas yang buruk atau salah interpretasi monitor hemodinamik akan menyebabkan keputusan terapi yang salah yang mengakibatkan hasil yang merugikan.<sup>24</sup>

Keuntungan dari manajemen nyeri pasca operasi yang efektif termasuk kenyamanan pasien, mobilisasi lebih awal, komplikasi jantung dan paru yang lebih rendah (misalnya, peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, peningkatan kebutuhan oksigen, hipoksia), dan penurunan risiko trombotik

vena dalam sebagai akibat dari penurunan aktifitas fisik, untuk memenuhi hal ini diperlukan pemantauan hemodinamik pasca operasi yang ketat.<sup>5</sup>

Teknik pemantauan hemodinamik dapat mengidentifikasi insufisiensi kardiovaskular dan memandu terapi hemodinamik yang sesuai dengan kondisi pasien ketika dikaitkan dengan pemeriksaan klinis untuk menilai kecukupan perfusi. Pemantauan hemodinamik yang efektif untuk mencapai tujuan ini harus dikaitkan dengan hasil luaran yang lebih baik. Namun, tidak ada perangkat pemantauan hemodinamik yang akan meningkatkan hasil kecuali jika digabungkan dengan pengobatan yang tepat dan efektif. Karena efek insufisiensi kardiovaskular intraoperatif sangat merusak dan karena baik anestesi maupun manipulasi bedah mengubah fungsi kardiovaskular, pemantauan ketat tekanan darah (BP), denyut jantung, dan SpO<sub>2</sub> merupakan hal yang wajib. Pemantauan hemodinamik lanjutan seperti kateterisasi arteri pulmonal (misalnya, untuk menilai curah jantung dan variabel preload jantung dinamis) biasanya hanya dilakukan pada pasien yang menjalani operasi besar dan pada pasien berisiko tinggi. Dalam sub-studi percobaan POISE-II( Perioperative Ischemic Evaluation Study), hipotensi yang terjadi hingga 4 hari pasca operasi dikaitkan dengan infark miokard dalam 30 hari dan kematian . Sementara secara universal menargetkan tekanan arteri rata-rata (MAP) yang lebih tinggi ( $\geq 75$  vs.  $\geq 60$  mmHg) tidak mengurangi komplikasi pasca operasi pada pasien yang menjalani operasi non-jantung terutama pasien elektif.<sup>25</sup>

## **2. Kortisol**

Kortisol dianggap sebagai mediator paling signifikan dari reaksi stres karena mempertahankan fungsi vital baik dalam keadaan normal dan stres. Respon tubuh terhadap stres merupakan pola perubahan fisiologis dan patofisiologis yang terjadi sebagai respon terhadap rangsangan yang terjadi pada tubuh. Respon tersebut meliputi dua kelompok besar yaitu respon neuroendokrin-metabolik, dan respon inflamasi-imun. Respon neuroendokrin-metabolik melibatkan aktivasi jaras Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA), yang menyebabkan pelepasan kortisol di dalam darah. Konsentrasi kortisol dalam darah secara signifikan berkorelasi dengan intensitas nyeri yang

dirasakan pasien . Nilai dasar kortisol dalam darah beresilasi sekitar 400 nmol/L, konsentrasi kortisol dapat meningkat hingga lebih dari 1.500 nmol/L, tergantung pada intensitas trauma.<sup>10</sup> Respon stres diinduksi oleh serangkaian reaksi neuroendokrin, terutama eksitasi simpatis dan sekresi kortisol yang berlebihan, yang memiliki efek fisiologis negatif. Konsentrasi kortisol penting untuk reaksi stres dan stimulasi, yang keduanya dapat menyebabkan peningkatan pelepasan kortisol. Reaksi kortisol dipengaruhi oleh penggunaan opioid dan sudah banyak dilakukan penelitian yang membuktikan hal ini.<sup>26</sup>

Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal adalah sistem endokrin yang dapat dipengaruhi oleh opioid. Kaskade untuk sistem ini dimulai dengan pelepasan hormon pelepas kortikotropin (CRH) dari hipotalamus, yang menargetkan hipofisis. Hipofisis kemudian dirangsang untuk melepaskan hormon adrenokortikotropik (ACTH), yang memasuki sirkulasi sistemik dan menginduksi kelenjar adrenal untuk menghasilkan 2 hormon, kortisol dan dehydroepiandrosterone (DHEA). Kortisol penting untuk meningkatkan respons stres, termasuk respons terhadap penyakit. Opioid menghambat aksis hipotalamus-hipofisis gonad pada berbagai tingkat, dimulai dengan produksi CRH. Penurunan kadar CRH menyebabkan berkurangnya sekresi ACTH dari hipofisis. Opioid juga mengurangi kapasitas hipofisis untuk merespons CRH, dan secara langsung mengganggu produksi kortisol yang tidak bergantung pada downregulasi sistem saraf pusat.<sup>27</sup>

Dampak opioid pada aksis HPA ( Hipotalamus-Pituitary-Adrenal) sudah dijelaskan dengan baik. Kaskade HPA diprakarsai oleh pelepasan CRH dari hipotalamus, yang merangsang hipofisis untuk melepaskan ACTH ke sirkulasi sistemik, selanjutnya merangsang kelenjar adrenal untuk menghasilkan 2 hormon yaitu dehydroepiandrosterone (DHEA) dan kortisol. Opioid tampaknya menghambat fungsi seluruh aksis HPA. Di satu sisi, opioid mengurangi produksi atau pelepasan CRH, dan di sisi lain, mereka menurunkan respons hipofisis anterior terhadap CRH. Kedua proses tersebut menyebabkan berkurangnya sekresi ACTH. Secara independen, opioid juga

dapat secara langsung mengganggu produksi kortisol dan DHEA pada kelenjar adrenal.<sup>11</sup>

Selain pada aksis HPA, opioid juga berefek pada aksis Hipotalamus-Pituitari-Gonadotropin, Dampak pada aksis HPG adalah efek ketergantungan dosis opioid yang dijelaskan dengan baik, terutama terkait dengan pengobatan dengan dosis harian di atas 100 hingga 200 mg setara morfin oral selama lebih dari beberapa minggu. Kaskade HPG dimulai dengan pelepasan hormon pelepas gonadotropin (GnRH) dari hipotalamus, yang merangsang hipofisis anterior untuk melepaskan hormon luteinizing (LH) dan hormon perangsang folikel (FSH), yang merangsang gonad untuk menghasilkan testosteron dan estrogen. Opioid mengikat reseptor  $\mu$ -opioid di hipotalamus, menghambat pelepasan GnRH, sehingga menurunkan sekresi LH dan FSH dari hipofisis. Selanjutnya, hal ini menyebabkan penurunan kadar testosteron dan hipogonadisme, suatu kondisi yang biasanya disebut sebagai defisiensi androgen yang diinduksi opioid.<sup>28</sup>

### **3. Kejadian batuk**

Pasien dengan pipa endotrakeal sering mengalami batuk yang merupakan refleks normal. Batuk dimulai ketika reseptor sensorik di saluran pernapasan menerima rangsangan dengan intensitas yang cukup untuk membangkitkan aktivitas impuls saraf aferen. Refleks batuk dapat diprovokasi dengan mudah oleh rangsangan mekanis dan kimiawi yang diberikan pada epitel laring atau pada cabang trakea. Ada tiga kelompok utama reseptor sensorik jalan napas yang mungkin terlibat dalam refleks batuk yang dimulai dari tempat-tempat ini: reseptor regangan yang beradaptasi lambat, reseptor yang beradaptasi cepat (iritasi), dan reseptor serat-C paru dan bronkial. Berbagai agen telah digunakan untuk menekan batuk sebelum induksi anestesi umum termasuk: (1) opioid intravena seperti fentanyl dan remifentanyl (2) morfin intramuscular (3) dexmedetomidine, (4) magnesium sulfat, (5) terbutaline, (6) lidocaine, dan (7) dezocine.<sup>29</sup> Salah satu efek samping analgesik opioid yang umum dan bermanfaat adalah penekanan refleks batuk, pemberian

sufentanil, fentanyl, dan remifentanil sebelum pemulihan dari anestesi umum sebelumnya dilaporkan dapat menekan batuk selama ekstubasi. Opioid dapat menghambat refleks batuk dengan efek langsung pada pusat batuk di medula, pada dosis yang lebih rendah dari yang dibutuhkan untuk analgesia. Opioid dapat menumpulkan refleks kardiovaskular dan saluran napas tanpa memperpanjang pemulihan dengan cara menurunkan tonus simpatik dan meningkatkan tonus parasimpatis.<sup>30</sup> Remifentanil telah menunjukkan efek penekanan batuk yang efektif, bahkan dalam beberapa penelitian remifentanil telah digunakan sebelum induksi anestesi umum untuk mencegah batuk yang diinduksi opioid.<sup>31</sup>

Remifentanil saat ini mendapat perhatian khusus karena merupakan obat yang relatif baru dalam anestesi dan penggunaannya dalam memfasilitasi manajemen jalan napas yang aman dan efektif semakin meningkat. Remifentanil merupakan opioid sintetik kerja ultrapendek yang kuat yang diberikan biasanya dengan infus terus menerus karena segera dimetabolisme dalam plasma. Ini menyebabkan depresi pernafasan yang mendalam dan karena itu digunakan secara klinis untuk berhasil mencegah upaya pernapasan spontan ketika ventilasi bantuan. Remifentanil sangat mengurangi tonus otot dan dapat digunakan untuk memfasilitasi intubasi endotrakeal tanpa adanya obat pelumpuh otot. Penggunaan remifentanil untuk memfasilitasi ekstubasi secara halus dijelaskan dengan baik, dan untuk beberapa ahli anestesi, teknik ini telah menggantikan ekstubasi anestesi umum dalam, hal ini memungkinkan ekstubasi dengan toleransi tabung endotrakeal yang baik dan batuk yang minimal.<sup>32</sup>

#### **4. Kepuasan pasien**

Secara luas sudah diketahui bahwa pasien yang dirawat di ICU sering mengalami nyeri, kecemasan, ketakutan, sesak napas dan berbagai bentuk kesulitan yang berkaitan dengan intervensi ICU. Ingatan pasien tentang pengalaman selama di ICU terutama pasien dengan ventilasi mekanik bervariasi dari memiliki sedikit ingatan atau tidak sama sekali sampai dengan ingatan yang

sangat traumatis tentang pengalaman nyeri akibat tindakan invasif di ICU, kesulitan tidur dan bahkan mimpi buruk.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa pasien yang menggunakan ventilasi mekanis mengingat kenangan menakutkan termasuk kesadaran yang hilang timbul, tidak mengetahuinya apa yang terjadi, kehilangan waktu, mengambang di antara kenyataan dan tidak nyata, persepsi orang yang mencoba menyakiti, halusinasi yang tidak menyenangkan, mimpi buruk, dan perasaan akan meninggal.<sup>2,5</sup>

Dalam sebuah studi multicenter eksplorasi, Ringdal dkk mempelajari ingatan 239 pasien trauma dewasa tentang saat mereka di rawat di ICU, faktor-faktor yang dapat mempengaruhi ingatan delusi, masalah yang dialami setelah keluar dari ICU, dan pasien kembali bekerja. Rasa sakit dilaporkan sebagai memori emosional yang paling umum, 83% pasien memiliki ingatan yang akurat tentang periode ICU terutama tentang nyeri yang dirasakan selama perawatan di ICU, dalam penelitian tersebut juga disebutkan frustrasi dan kecemasan yang berhubungan dengan ketidakmampuan untuk berkomunikasi telah dilaporkan sebagai memori yang kuat pada pasien yang dengan ventilator.<sup>33</sup>

## **2.5 Fentanyl**

Fentanil adalah opioid sintetik kuat, yang mirip dengan morfin, menghasilkan analgesia yang lebih kuat. Agen farmakologis yang kuat ini biasanya 50 hingga 100 kali lebih kuat daripada morfin. Dosis 100 mikrogram dapat menghasilkan analgesia yang setara dengan kira-kira 10 mg morfin. Namun, fentanyl menunjukkan sifat dan farmakokinetik yang sangat berbeda. Fentanil menjadi agen opioid onset cepat yang mencapai aktivitas puncak dalam 3-5 menit dengan durasi rata-rata aksi hampir 30-45 menit.<sup>34</sup>

Fentanil merupakan agonis opioid sintetik yang diturunkan dari meperidin. Interaksi obat dipertanyakan untuk fentanil karena merupakan substrat enzim sitokrom hati. Karena sifatnya yang larut dalam lemak, obat ini dengan cepat melewati sawar darah-otak menyebabkan kerja yang cepat. Hal ini juga digunakan untuk memberikan analgesia pasca operasi dalam prosedur bedah yang

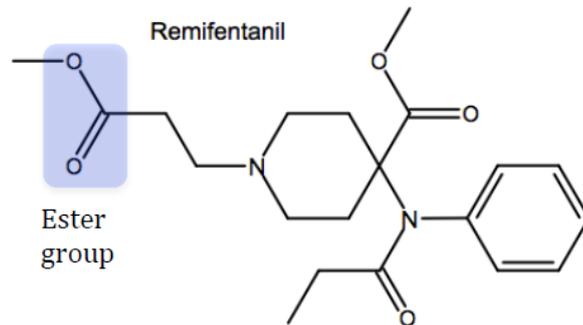
menyakitkan. Fentanil tidak menyebabkan sekresi histamin karena tidak menghasilkan metabolit aktif, sehingga memungkinkan stabilitas hemodinamik lebih baik dibandingkan dengan morfin. Meskipun jarang, ada risiko kekakuan dinding dada, biasanya dengan dosis besar yang cepat ( $>5$  mcg/kg), yang dapat memicu gagal napas.<sup>35</sup>

Secara klinis, penggunaan yang paling umum adalah sebagai obat penenang pada pasien dengan ventilasi mekanis dan pada kasus nyeri yang parah pada pasien dengan gagal ginjal karena eliminasi utamanya di hati. Fentanyl juga dapat diindikasikan untuk mengobati pasien nyeri kronis yang telah mengembangkan toleransi terhadap opiat. Ketika digunakan sebagai obat penenang, pemberian obat paling sering melalui intravena.<sup>36</sup>

Fentanil dan opioid generasi baru menurunkan respons stres lebih efisien dibandingkan morfin. Fentanil menurunkan reaksi hiperglikemik dan juga menurunkan kadar kortisol dan hormon pertumbuhan. Fentanil memiliki efek yang sama dengan morfin dalam hal meningkatkan kadar katekolamin plasma tetapi sebaliknya menurunkan hormon anti diuretik plasma dan renin. Sedasi berbasis analgesia, dikenal sebagai analgesedasi, telah dibandingkan dengan sedasi tradisional dalam beberapa penelitian. *Kristen et al* membandingkan penggunaan analgesedasi dengan teknik sedasi tradisional dan menemukan bahwa teknik analgesedasi dengan fentanyl tampaknya merupakan strategi yang aman dan efektif untuk memfasilitasi ventilasi mekanis. Regimen ini tampaknya tidak mempengaruhi durasi ventilasi mekanis bila dibandingkan dengan propofol, tetapi memungkinkan manajemen nyeri yang lebih optimal pada pasien yang sakit kritis.<sup>37</sup>

## **2.6 Remifentanil**

Remifentanil merupakan agonis reseptor opioid murni. Diperkenalkan pada awal 1990-an, onset dan offsetnya yang cepat ditambah dengan efek sinergisnya dengan agen anestesi umum lainnya menjadikannya pilihan ideal untuk anestesi dan sedasi. Struktur remifentanil, seperti alfentanil dan sufentanil, didasarkan pada fentanyl sebagai obat induknya (Gambar 4).<sup>38</sup>



Gambar 2. Struktur remifentanil dibandingkan dengan opioid lain  
Dikutip dari: (Atterton)

Remifentanil adalah turunan 4-anilidopiperidin dari fentanil yang mengandung ikatan ester dengan asam propanoat. Merupakan opioid dengan aksi ultra-pendek dan menampilkan efek analgesic yang konsisten dengan aktivitas agonisnya pada reseptor  $\mu$ . Metabolit primer dari remifentanil adalah asam remifentanil, memiliki aktivitas yang tidak berpengaruh dibandingkan dengan remifentanil. Perbedaan krusial struktur remifentanil adalah penambahan gugus ester yang memungkinkannya dimetabolisme dengan cepat oleh esterase plasma dan jaringan non-spesifik. Hal ini menimbulkan offset ultra-cepat yang merupakan karakteristik khasnya dan memungkinkan titrasi yang cepat. Remifentanil dimetabolisme oleh esterase plasma, tidak terakumulasi di organ dan mempunyai volume distribusi yang kecil.<sup>8</sup>

Remifentanil adalah obat baru dengan kerja pendek dengan waktu paruh 9-11 menit, dan memberikan profil pemulihan yang cepat. Khasiat analgesik remifentanil, agonis opioid selektif, serupa dengan fentanyl. Remifentanil, yang secara struktural berbeda, dihidrolisis menjadi metabolit oleh esterase plasma dan jaringan non-spesifik. Awitannya yang cepat dan aktivitas singkat berdampak pada efek non-kumulatif dan pemulihan cepat. Efek anestesi dapat diperoleh dalam 60-90 detik. Remifentanil optimal untuk pasien dengan disfungsi ginjal atau hati, karena menghindari risiko akumulasi metabolit aktif, dan memperpanjang waktu paruh dan durasi kerja yang sensitif terhadap konteks. Remifentanil dapat memfasilitasi pemeriksaan neurologis yang dibutuhkan saat pasien tersedasi karena

cepat hilang bahkan setelah pemberian berkepanjangan. Onset dan offset yang cepat ini mendukung penggunaannya dalam pengaturan ICU, mendukung titrasi cepat analgetik dan kedalaman anestesi dengan fluktuasi minimal pada hemodinamik.<sup>39</sup>

Potensi efek samping remifentanil hampir tidak ada jika digunakan dengan benar. Pemberian yang lambat dan menghindari pemberian berulang dapat mencegah terjadinya bradikardia, hipotensi dan kekakuan dinding dada. Meskipun demikian, efek samping yang paling umum pada pasien dengan remifentanil adalah bradikardia. Efek antiemetic remifentanil lebih rendah dibandingkan fentanyl.<sup>40</sup> Mirip dengan opioid lain, remifentanil memang memiliki efek depresi pernapasan dan miokard yang harus diantisipasi dan dikelola dengan tepat. Ada kekhawatiran bahwa sifat remifentanil yang bekerja sangat singkat menyebabkan peningkatan risiko perkembangan toleransi yang cepat, juga telah dilaporkan bahwa remifentanil memiliki hubungan tertinggi dengan *opioid-induced hyperalgesia* yang menyebabkan pemulihan pasca operasi yang berkepanjangan, peningkatan lama rawat inap, dan ketidaknyamanan yang signifikan. Remifentanil dapat menyebabkan mual-muntah, hipotensi, dan depresi pernafasan. Berbagai kombinasi, seperti remifentanil-propofol, fentanyl-propofol, alfentanil-propofol atau ketamine-propofol, terbukti memberikan hipnosis dan analgesia yang aman dan efektif.<sup>41</sup>

Penggunaan remifentanil di ICU dapat digunakan sebagai agen tunggal atau dikombinasikan dengan agen sedatif untuk memperoleh efek analgesedasi yang diinginkan. Efek remifentanil berhubungan dengan waktu penyapihan yang cepat dan dapat diprediksi dari ventilasi mekanis, penggunaan remifentanil berkaitan dengan waktu ekstubasi yang lebih cepat pada pasien ICU setelah operasi supratentorial.<sup>42</sup> Efek samping remifentanil terhadap hemodinamik serupa dengan agen opioid lain seperti penurunan tekanan darah dan nadi tetapi dengan stabilitas yang lebih baik dibanding agen opioid serupa, pada pasien yang sakit kritis, depresi pernapasan terjadi pada laju infus remifentanil  $>0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$  dalam beberapa penelitian.

Penelitian Rozendal et al. membandingkan penggunaan agen remifentanil-propofol dibandingkan dengan agen sedasi tradisional pada 15 rumah sakit di

Belanda, dilakukan penelitian pada pasien dewasa yang terventilasi dengan kemungkinan durasi ventilasi selama 2-3 hari. Agen Remifentanil-Propofol secara signifikan memperbaiki level sedasi dan agitasi serta menurunkan waktu penyapihan ventilator mekanis serta mengurangi waktu ranap inap di ICU. Remifentanil sebelumnya telah dibandingkan dengan opioid lain dalam pengelolaan pasien sakit kritis yang membutuhkan ventilasi mekanis. Sebuah meta-analisis oleh Tan et al mengidentifikasi total 11 uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan remifentanil dengan opioid lain atau agen hipnotis pada 1.067 pasien dewasa yang sakit kritis. Meta-analisis formal menunjukkan tidak ada manfaat terkait remifentanil sehubungan dengan mortalitas, durasi ventilasi mekanis, lama tinggal di ICU, dan risiko agitasi. Meski begitu, penggunaan remifentanil dikaitkan dengan pengurangan waktu ekstubasi setelah penghentian sedasi.<sup>42</sup>

Dahaba *et al* membandingkan efikasi dan keamanan rejimen remifentanil-midazolam dengan rejimen morfin-midazolam standar pada pasien ICU dengan ventilasi mekanis. Empat puluh pasien pasca operasi yang diintubasi yang dirawat di ICU untuk jangka pendek atau menengah diacak untuk menerima remifentanil, didapatkan sedasi optimal dicapai untuk proporsi jam yang jauh lebih tinggi pada kelompok remifentanil dibandingkan dengan kelompok morfin. Selain itu, subjek dalam kelompok remifentanil memerlukan penyesuaian laju infus yang lebih jarang dibandingkan dengan kelompok morfin. Kebutuhan midazolam juga lebih rendah pada kelompok remifentanil dibandingkan dengan pada kelompok morfin, dan laju infus midazolam rata-rata lebih rendah pada kelompok remifentanil dibandingkan morfin.<sup>43</sup>

Penelitian Soltész et al pada penggunaan analgesia dan sedasi berbasis remifentanil pada 20 pasien ICU setelah operasi besar atau trauma tanpa patologi intrakranial. Dalam 24 jam setelah kedatangan di ICU, pasien diacak untuk menerima remifentanil atau sufentanil, keduanya dalam kombinasi dengan propofol. Kedua rejimen terbukti memberikan analgesia dan sedasi yang memadai tanpa perbedaan antara kelompok yang ditunjukkan dengan skor Ramsay. Sepuluh menit setelah menghentikan infus skor median Ramsay tetap tidak berubah pada

kelompok sufentanil; namun, pada kelompok remifentanil terjadi penurunan yang signifikan pada skor median Ramsay. Penurunan pada kelompok remifentanil juga lebih besar secara bermakna jika dibandingkan dengan kelompok sufentanil sehingga ditarik kesimpulan bahwa penggunaan remifentanil mungkin sangat menguntungkan pada pasien yang menderita penyakit intrakranial berat atau trauma kepala karena memungkinkan penilaian neurologis intermiten dan cepat dengan pemeriksaan klinis.<sup>44</sup>

Remifentanil merupakan alternatif opioid untuk fentanil dengan onset cepat dan aktivitas yang jauh lebih pendek yang berlangsung selama hampir 3-10 menit.<sup>32</sup> Saat membandingkan remifentanil dengan opioid kerja singkat lainnya (fentanil, alfentanil, dan sufentanil), berhubungan dengan analgesia yang lebih dalam. Hal ini bermanifestasi sebagai tekanan darah dan detak jantung yang lebih rendah. Dosis remifentanil yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko hipotensi dan bradikardia serta apnea. Dosis remifentanil intra-operatif yang tinggi telah dikaitkan dengan hiperalgesia pasca-operasi, meskipun hal ini mungkin sebagian disebabkan oleh pemberian analgesia pasca operasi yang tidak adekuat. Sebagai panduan, morfin ( $0,15-0,3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) atau alternatif, harus diberikan setidaknya 30 menit sebelum menghentikan remifentanil untuk memberikan waktu mencapai efek puncak.<sup>40</sup>

*Muellejans dkk.* meneliti tentang penggunaan remifentanil dibandingkan dengan fentanyl sebagai sedasi berbasis analgesia di ICU. Penelitian tersebut membandingkan efek antara kedua obat pada pasien terventilasi mekanik di ICU setelah dilakukan operasi jantung memberikan hasil sedasi berbasis analgesia dengan remifentanil dosis titrasi untuk memberikan sedasi yang lebih efektif dan ekstubasi cepat tanpa memerlukan propofol pada sebagian besar pasien. Fentanil juga serupa, mungkin karena algoritme pemberian dosis menuntut pemantauan dan penyesuaian yang sering, sehingga mencegah sedasi berlebihan. Offset analgesia yang cepat dengan remifentanil menghasilkan insiden nyeri yang lebih besar, menyoroti perlunya penatalaksanaan nyeri yang lebih proaktif saat akan beralih ke analgesik yang bekerja lebih lama.<sup>45</sup>

Aoki *et al.* melakukan penelitian pada 94 pasien dan mengklasifikasikan 58 ke dalam kelompok remifentanil dan 36 ke dalam kelompok fentanil dengan hasil bahwa penggunaan remifentanil dapat meningkatkan proporsi waktu di bawah sedasi ringan pada pasien yang menerima ventilator mekanik dibandingkan dengan pemberian fentanyl. Kelompok yang menerima remifentanil menunjukkan peningkatan waktu di bawah sedasi ringan dan persentase pasien yang menerima analgesik tambahan lebih rendah. Pemberian remifentanil tidak mengurangi mortalitas di rumah sakit, durasi ventilator mekanik, atau risiko ekstubasi sendiri. Dengan demikian, penggunaan remifentanil menghasilkan pemeliharaan sedasi ringan yang lebih konsisten daripada penggunaan fentanyl pada pasien yang menjalani ventilator mekanik di ICU.<sup>36</sup>