

**PERBANDINGAN EFEK ANESTESI SPINAL KOMBINASI  
BUPIVAKAIN HIPERBARIK 7,5 mg DAN  
DEKSMEDETOMIDIN 5 mcg DENGAN BUPIVAKAIN  
HIPERBARIK 7,5 mg DAN FENTANIL 25 mcg PADA PASIEN  
YANG MENJALANI PROSEDUR SEKSIO SESARIA**

*COMPARISON BETWEEN THE EFFECT OF COMBINING  
HYPERBARIC BUPIVACAINE 7,5 mg WITH  
DEXMEDETOMIDINE 5 mcg AND COMBINING HYPERBARIC  
BUPIVACAINE 7,5 mg WITH FENTANYL 25 mcg IN SPINAL  
ANESTHESIA PROCEDURE ON PATIENT UNDERGOING  
CAESAREAN SECTION*

**NUR RAHMAT K.U**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU ANESTESI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**PERBANDINGAN EFEK ANESTESI SPINAL KOMBINASI  
BUPIVAKAIN HIPERBARIK 7,5 mg DAN  
DEKSMEDETOMIDIN 5 mcg DENGAN BUPIVAKAIN  
HIPERBARIK HIPERBARIK 7,5 mg DAN FENTANIL 25 mcg  
PADA PASIEN YANG MENJALANI PROSEDUR SEKSIO  
SESARIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Ilmu Anestesi

Disusun dan Diajukan Oleh

**NUR RAHMAT K.U**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU ANESTESI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **NUR RAHMAT K.U**

No.Stambuk : C113208108

Program Studi : Anestesiologi Fakultas Kedokteran UNHAS

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, 5 Juli 2013

Yang menyatakan,

**NUR RAHMAT K.U**

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa, yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dan merupakan karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Program Pendidikan Spesialis I (PPDS I) dibagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya, bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih pada Bapak Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN, dan Bapak dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA selaku pembimbing tesis yang telah banyak membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran, senantiasa memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penyusunan hingga penelitian ini rampung.

Ucapan terima kasih penulis yang sebesar-besarnya juga kepada Bapak Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN, Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri membantu penulis.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ketua Bagian, Ketua Program Studi, dan seluruh staff pengajar di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama ini, kiranya dapat menjadi bekal hidup dalam mengabdikan ilmu saya di kemudian hari.
2. Direktur dan staf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas segala bantuan fasilitas dan kerjasama yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.
3. Semua teman sejawat PPDS-1 Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS atas bantuan dan kerja samanya selama ini.
4. Para penata anestesi dan perawat ICU serta semua paramedis di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Ayah saya Alm. Umar Ubbe dan Ibunda tercinta A. Nuralam Nawir, Anak saya tercinta Anesta Pradnya Jaladara serta saudara saya yang tidak henti-hentinya selalu mendoakan dan memberi dukungan, tanpanya penulis tak akan mampu menyelesaikan pendidikan dengan baik.

6. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis secara langsung maupun tidak dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu anestesi dimasa yang akan datang. Tidak lupa penulis juga mohon maaf bilamana ada hal-hal yang kurang berkenan dalam penulisan tesis ini, karena penulis menyadari sepenuhnya tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 5 Juli 2013

Nur Rahmat K.U

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR GRAFIK	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR LAMBANG dan SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis	7
E. Manfaat Penelitian	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Seksio Sesaria (SS)	8
B. Anestesi Spinal	9
C. Efek Fisiologi Anestesi Spinal	11
D. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Ketinggian Blok	13
E. Menilai Level Blok	17
F. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Onset Blok	17
G. Penyebaran Obat	18

H. Bupivakain	18
I. Fentanil	22
J. Deksmetomidin	25
K. Kerangka Teori	30
L. Kerangka Konsep	31
III. Metodologi Penelitian	32
A. Desain Penelitian	32
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	32
C. Populasi	32
D. Sampel	32
E. Perkiraan Besar Sampel	33
F. Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	34
G. Ijin Penelitian Dan Kelaikan Etik	35
H. Metode Kerja	35
I. Alur Penelitian	39
J. Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel	40
K. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	41
L. Pengolahan Dan Analisis Data	46
IV. Hasil Penelitian	47
A. Karakteristik Sampel	47
B. Onset Blok Sensorik Dan Motorik	48
C. Durasi Blok Sensorik Dan Motorik	51
D. Tekanan Arteri Rerata (TAR)	53
E. Laju Jantung (LJ)	54
F. Laju Pernafasan	56

G. Efek Samping	57
V.    PEMBAHASAN	59
VI.   KESIMPULAN DAN SARAN	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
Daftar Pustaka	66

## DAFTAR TABEL

nomor		Halaman
1.	Kategori Seksio Sesaria	8
2.	Struktur, sifat fisikokimia dan profil bupivakain	21
3.	Perbandingan karakteristik sampel pada kedua kelompok	48
4.	Perbandingan rerata onset blok sensorik dan motorik pada kedua kelompok	48
5.	Perbandingan rerata durasi blok sensorik dan motorik pada kedua kelompok	51
6.	Perbandingan rerata TAR pada kedua kelompok	53
7.	Perbandingan rerata laju jantung pada kedua kelompok	55
8.	Perbandingan efek samping pada kedua kelompok	57

## DAFTAR GAMBAR

nomor	Halaman	
1.	Farmakologi fentanil	23
2.	Mekanisme kerja opioid	24
3.	Mekanisme kerja $\alpha$ -2 adrenoreseptor	29
4.	Kerangka teori penelitian	30
5.	Kerangka konsep penelitian	31
6.	Alur Penelitian	39
7.	Perbandingan rerata onset blok sensorik pada kedua kelompok	49
8.	Perbandingan rerata onset blok motorik pada kedua kelompok	50
9.	Perbandingan rerata durasi blok sensorik pada kedua kelompok	51
10.	Perbandingan rerata durasi blok motorik pada kedua kelompok	52
11.	Perbandingan rerata TAR pada kedua kelompok	54
12.	Perbandingan rerata laju jantung pada kedua kelompok	56
13.	Perbandingan rerata laju pernafasan pada kedua kelompok	57
14.	Perbandingan sebaran efek samping pada kedua kelompok	58

## DAFTAR LAMPIRAN

nomor		Halaman
1.	Persetujuan setelah penjelasan	69
2.	Lembar pengamatan	70
3.	<i>Advers event form</i>	74
4.	Contoh surat ke dokter primer	75

## DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ADH	Anti diuretic hormone
$\alpha$	Alpha
BD	Bupivakain dan deksmedetomidin
BF	Bupivakain dan fentanil
C	Cervikal
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CSS	Cairan serebro spinal
GABA	Gamma Amino Butirat Acid
GDP	Guanosine diphosphate
GTP	Guanosine triphosphate
IMT	Indeks massa tubuh
im	Intramuskular
iv	Intravena
L	Lumbal
LJ	Laju jantung
mg	milligram
ml	milliliter
ml/kgBB	milliliter per kilogram berat badan
$\mu\text{g}$	mikrogram
$\text{Na}^+$	Natrium
NMDA	N-metyl-D-aspartate
$\text{O}_2$	Oksigen
PACU	Post anesthesia care unit
PDPH	Post dural puncture headache
PGE2EP1	Prostaglandin E2 sub tipe EP1
PPOK	Penyakit paru obstruksi kronis
PS ASA	Physical Status American Society of Anaesthesiologists
RL	Ringer laktat

RSIA	Rumah Sakit Ibu dan Anak
SAB	Subarachnoid blok
SD	Standar Deviasi
SPSS	Statistical product and service solutions
SS	Seksio sesaria
SSP	Sistem saraf pusat
TAR	Tekanan Arteri Rerata
Th	Thoracal
VAS	Visual analog score
°C	derajat celcius

## **Abstrak**

Latar belakang : Penambahan adjuvan pada anestesi spinal dengan bupivakain hiperbarik telah banyak dilakukan, dengan tujuan menambah efek analgetik dan mengurangi dosis obat anestesi lokal. Dalam studi ini, kami meneliti perbandingan efek anestesi spinal kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg dengan bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg pada pasien yang menjalani prosedur seksio sesaria.

Metode : Penelitian ini menggunakan single blind dan terpilih 40 sampel secara acak yang menjalani operasi seksio sesaria dengan anestesi spinal. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi di bagi dalam 2 grup. Grup BD (n = 20) diberikan 7,5 mg bupivakain hiperbarik dan 5 µg deksmedetomidin dan grup BF (n = 20) diberikan 75 mg bupivakain hiperbarik dan fentanil 25 µg. Dilakukan penilaian onset dan durasi blok sensorik sampai regresi dari Th6-S2, serta onset dan durasi blok motorik dengan skala bromage. Pemeriksaan tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (HR) setiap 2 menit selama 20 menit dan setiap 5 menit setelahnya, catat efek samping yang terjadi. Analisis statistik dilakukan dengan uji T test dan chi square, dengan  $p < 0,05$  bermakna secara signifikan.

Hasil : Tidak ada perbedaan bermakna pada onset blok sensorik dan motorik, TAR dan HR serta efek samping pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Terdapat perbedaan bermakna pada durasi blok sensorik dan motorik pada kedua kelompok ( $p < 0,05$ ).

Kesimpulan : Kombinasi bupivakain 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg memperpanjang durasi blok sensorik dan motorik, memberikan stabilitas hemodinamik tanpa efek samping sehingga menjadi alternatif yang sangat baik pada anestesi intratekal untuk prosedur seksio sesaria.

Kata kunci : onset, durasi, blok sensoris, blok motorik, deksmedetomidin, fentanil, bupivakain, TAR, HR, efek samping

**Abstract:**

Background : Addition of adjuvant hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia have been carried out, with the aim of increasing analgetic effect and decreasing the dose of local anesthetic drugs. In this study, we investigated the comparison spinal anesthesia effect between combination 7,5mg hyperbaric bupivacaine with 5mcg dexmedetomidine and 7,5mg hyperbaric bupivacaine with 25mcg fentanyl in patient undergoing caesarean section procedure.

Method: This study used single-blind method and 40 sample randomly selected undergoing caesarean section prasedure with spinal anesthesia. Samples met the inclusion criteria were divided in two groups. Group BD (n=20) were given 7,5mg hyperbaric bupivacaine with 5mcg dexmedetomidine and group BF (n=20) were given 7,5 hyperbaric bupivacaine with 25mcg fentanyl. Assesment of onset and duration of sensoric block were done until the regression of Th6 – S2, and also onset and duration of motoric block with bromage score. Main Artery Pressure (MAP) and heart rate (HR) were examined every 2 minutes for 20 minutes and every 5 minutes after that, side effect was recorded. Statictic analized was done with T-test and Chi-Square, with  $p < 0,05$  statistically significant.

Result : There is no significant difference on the onset of sensoric and motoric block, MAP and HR, and side effect in two groups ( $p > 0,05$ ). There is significant differrence on the duration of sensoric and motoric block in two groups ( $p < 0,05$ ).

Conclusion : Combination of 7,5mg bupivacaine with 5mg dexmedetomidine extend the duration of sensoric and motoric block, provide hemodynamic stability without side effect so it can be an excellent alternative on intratecal anesthesia in caesarean section procedure.

Keywords : onset, duration, sensoric block, motoric block, dexmedetomidine, fentanyl, bupivacaine, MAP, HR, side effect

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Sekitar 15%-30% kelahiran pertahun di negara berkembang dan negara maju melalui seksio sesaria (SS). Peningkatan ini dipengaruhi oleh perubahan pada praktik obstetris dan permintaan dari ibu hamil untuk menjalani persalinan melalui SS. Peningkatan ini menyebabkan teknik anestesi regional pada SS semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum. 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, onsetnya dan memberikan blok yang konsisten dan lebih dipercaya.<sup>1</sup>

Anestesi regional terutama spinal lebih dianjurkan dibandingkan dengan anestesi umum karena pada kenyataannya jenis anestesi ini lebih murah dan mudah dilakukan. Terpisah dari pembiusan umum yang dapat menstimulasi stress dan berkaitan dengan efek samping dan komplikasi. Teknik ini dapat menghasilkan blok saraf yang adekuat dan cepat dengan jalan menyuntikkan dosis kecil obat lokal anestesi kedalam ruang subarachnoid.<sup>2,3,4</sup>

Anestesi spinal lebih disukai untuk operasi SS karena sederhana, mudah dilakukan, ekonomis, dan menghasilkan onset yang cepat untuk anestesi dan relaksasi otot lengkap. Selain itu ibu terjaga, sehingga kejadian aspirasi paru minimal. Kejadian depresi neonatal juga sangat minimal. Kelemahan utamanya meliputi mual dan muntah karena traksi peritoneal, hipotensi dan bradikardi akibat lemahnya kontrol blok sensoris dan otonom, serta pendeknya durasi aksi, sehingga membutuhkan analgesia pascabedah lebih awal.<sup>1</sup>

Bupivakain termasuk obat lokal anestetik golongan aminoamide, yang mempunyai potensi kuat dengan lama kerja yang panjang sehingga sering digunakan untuk anestesi spinal.<sup>5</sup>

Untuk memperkuat intensitas blok sensoris tanpa meningkatkan blok simpatis, obat lokal anestetik dapat dikombinasikan dengan opioid karena bekerja sinergis. Kombinasi ini memungkinkan untuk tercapainya anestesi spinal dengan dosis obat anestetik lokal yang lebih sedikit. Karena morfin intratekal berhubungan dengan insiden efek samping yang lebih tinggi, maka penggunaan opioid yang lebih baru seperti fentanil dikombinasikan dengan obat anestetik lokal sehingga memiliki efek samping yang lebih ringan.<sup>2</sup>

Fentanil merupakan opioid sintesis primer, 100 kali lebih poten dari morfin. Fentanil berinteraksi dengan reseptor  $\mu$  opioid. *Mu-binding* (ikatan-mu) ini tersebar secara merata di otak, medulla spinalis, dan jaringan-jaringan lain. Secara klinis, fentanil memberikan efek farmakologis

terutama pada sistem saraf pusat. Kerja primer yang bernilai terapeutik dari fentanil adalah analgesia dan sedasi.<sup>2,4,5</sup>

Palmer dkk (1999) melaporkan pemanjangan masa kerja dan peningkatan intensitas blok sensoris pada penggunaan fentanil dengan bupivakain. Demikian pula, penelitian yang dilakukan Khanna dkk (2002) menunjukkan bahwa penambahan fentanil 25 µg pada anestesi spinal tidak mengubah blok motorik; memperpanjang blok sensoris; meningkatkan analgesia intraoperatif; mengurangi nyeri pascabedah; tidak mengganggu fungsi kognitif, namun menimbulkan pruritus dan menurunkan saturasi O<sub>2</sub>.<sup>6,7</sup>

Edna dkk (2002) menunjukkan bahwa bupivakain dosis kecil dengan fentanil memberikan analgesia yang adekuat dan memberikan stabilitas hemodinamik dan pemulihan yang baik untuk pasien-pasien yang menjalani prosedur singkat transurethral. Juga penelitian lain oleh Patra dkk (2005) menunjukkan bahwa penambahan fentanil pada bupivakain untuk pembedahan urologi endoskopik memberikan anestesi yang adekuat untuk pembedahan, tercapainya blok sensoris puncak yang ideal dan secara bermakna mengurangi durasi dari blok sensoris maupun motorik dengan efek samping yang minimal, sehingga membantu pemulangan pasien secara dini.<sup>3,4</sup>

Penggunaan opioid neuraksial dikaitkan dengan beberapa efek samping, sehingga berbagai pilihan, termasuk α-2 agonis sedang dievaluasi secara ekstensif sebagai alternatif yang terkait dengan efek

samping opioid seperti depresi napas, mual, retensi urin dan pruritus. Sifat farmakologis dari  $\alpha$ -2 agonis telah dipelajari secara ekstensif dan telah digunakan secara klinis untuk mencapai efek yang diinginkan dalam anestesi regional. Deksmetomidin merupakan selektif  $\alpha$ -2 adreno reseptor agonis, telah digunakan pada ruang epidural pada manusia tanpa laporan mengenai defisit neurologis. Deksmetomidin digunakan sebagai adjuvan anestesi untuk anestesi umum dan regional, dan sebagai sedasi pascabedah. Deksmetomidin adalah obat yang bekerja pada  $\alpha$ -2 adrenergik reseptor di cornu dorsal sumsum tulang belakang yang menghasilkan efek analgetik.<sup>8</sup>

Al-Ghanem dkk (2009) melaporkan pemanjangan blok sensoris dan motorik pada penggunaan kombinasi bupivakain 10 mg dengan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dibandingkan dengan fentanil 25  $\mu$ g pada operasi histerektomi. Al-Mustafa dkk (2009) menunjukkan bahwa kombinasi bupivakain dengan deksmedetomidin 5  $\mu$ g memperpanjang durasi dari anestesi spinal pada operasi urologi. Selain itu, penelitian terbaru Gupta R dkk (2012) menyimpulkan bahwa kombinasi bupivakain 12,5 mg dengan deksmedetomidin 5  $\mu$ g memperpanjang durasi dari blok sensorik dan motorik, stabilitas hemodinamik, efek samping minimal dan kualitas analgesia pascabedah yang baik.<sup>9</sup>

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah anestesi spinal dengan kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg lebih efektif dibandingkan bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg pada pasien-pasien yang menjalani prosedur SS ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Untuk menilai efektifitas anestesi spinal dengan kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg yang dibandingkan dengan kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg pada pasien-pasien yang menjalani prosedur SS.

### **2. Tujuan khusus**

- a. Membandingkan onset blok sensoris anestesi spinal antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg.
- b. Membandingkan onset blok motorik anestesi spinal antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg.

- c. Membandingkan durasi blok sensoris anestesi spinal antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25  $\mu$ g.
- d. Membandingkan durasi blok motorik anestesi spinal antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25  $\mu$ g.
- e. Membandingkan tekanan arteri rerata antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25  $\mu$ g.
- f. Membandingkan laju jantung antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25  $\mu$ g.
- g. Membandingkan efek samping antara kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5  $\mu$ g dengan kelompok kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25  $\mu$ g.

## **D. Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah anestesi spinal dengan kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan deksmedetomidin 5 µg lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi bupivakain hiperbarik 7,5 mg dan fentanil 25 µg pada pasien-pasien yang menjalani prosedur SS.

## **E. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat pengembangan ilmu**

- a. Memberikan informasi yang spesifik tentang penggunaan kombinasi bupivakain hiperbarik dan deksmedetomidin pada pemberian anestesi intratekal.
- b. Memberikan informasi yang spesifik tentang penggunaan kombinasi bupivakain hiperbarik dan fentanil pada pemberian anestesi intratekal.
- c. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut.

### **2. Manfaat pengembangan/pemecahan masalah medis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi modalitas dalam penatalaksanaan anestesi dan analgesia pascabedah dengan efek samping yang minimal, sehingga dapat menekan morbiditas dan mortalitas pascabedah.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Seksio Sesaria (SS)

Persalinan melalui bedah sesaria merupakan prosedur operasi yang semakin sering di gunakan pada negara berkembang saat ini. Sekitar 15%-30% kelahiran pertahun di negara berkembang dan negara maju melalui SS. Keadaan yang meningkat ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor maternal, fetus, medikolegal dan faktor sosial. Indikasi tersering pada persalinan melalui SS adalah distosia, malposisi fetus, status fetus yang tidak jelas (Tabel 1).<sup>10</sup>

Tabel 1. Kategori SS

<b>Kategori 1</b> : <i>SS non-elektif disebabkan kebutuhan pertolongan segera terhadap kehidupan ibu atau janin. Termasuk seksio sesaria pada fetus dengan bradikardi akut , prolaps plasenta, ruptur uterus, pH fetus &lt; 7,2.</i>
<b>Kategori 2</b> : <i>SS non-elektif dimana persalinan atas indikasi disebabkan toleransi maternal dan fetus yang bukan merupakan suatu life threatening. Pada keadaan urgensi untuk melahirkan bayi sebagai pencegahan keadaan yang dapat membahayakan ibu dan bayi. Misalnya perdarahan antepartum dan kegagalan kemajuan persalinan dengan kondisi ibu dan janin yang terganggu.</i>
<b>Kategori 3</b> : <i>SS non-elektif dimana persalinan segera dibutuhkan tetapi tidak terdapat toleransi maternal dan fetus. Misalnya suatu keadaan dimana SS di jadwalkan tetapi ibu meminta jadwal di majukan atau dengan ruptur membran.</i>
<b>Kategori 4</b> : <i>SS elektif yang dijadwalkan dan dipersiapkan oleh ibu dan tim medis.</i>

Dikutip dari: Paech MJ. Anesthesia for cesarean delivery. In: Palmer CM, D'Angelo R, Paech MJ, editors. Obstetric anesthesia. New York: Oxford University Press; 2011. p. 79-155.

## B. Anestesi Spinal

Anestesi spinal atau analgesia spinal atau blok subarachnoid (SAB) merupakan teknik sederhana yang memberikan blok nervus yang dalam dan cepat melalui injeksi dosis kecil dari anestesi lokal ke dalam rongga subarachnoid. Anestesi spinal lebih populer karena relatif lebih sederhana, onset lebih cepat, reliabilitas dan densitas dari blok. Anestesi spinal biasanya diberikan secara injeksi tunggal, pada daerah *interspace* vertebra L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> atau L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> dengan suatu jarum *atraumatic non cutting, pencil point* (misalnya Whitacre atau Sprotte) ukuran 25-27 G untuk mengurangi kejadian *post-dural puncture headache* (PDPH). Hal ini merupakan bentuk dari anestesi regional dengan injeksi anestesi lokal ke dalam cairan serebrospinal (CSS), biasanya menggunakan jarum sederhana, dan obat serta peralatan yang tersedia, mengurangi penggunaan obat-obat yang mendepresi nafas, efek minimal pada kardiovaskular dan respirasi, dan perawatan yang mudah di *post anesthesia care unit* (PACU). Anestesi spinal semakin menjadi teknik pilihan untuk operasi infra umbilikal khususya SS. Anestesi spinal memiliki keuntungan dari kesederhanaan teknik, onset cepat dan blokade sensoris dan motorik seragam bila dibandingkan dengan epidural anestesi. Kekurangannya yaitu durasi yang terbatas dan keterbatasan pada manajemen nyeri pascabedah.<sup>10,11,12</sup>

Pemilihan anestesi lokal tergantung pada lama operasi dan rencana untuk analgesia pascabedah. Dosis bupivakain yang digunakan pada

anestesi spinal selama persalinan dikurangi 25% dibandingkan dosis yang dibutuhkan oleh wanita yang tidak hamil; volume CSS yang kecil, pergerakan kearah sephalad 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. Penggunaan dosis yang dikurangi >10 mg tanpa penambahan opioid insidens nyeri intra operasi 70%.<sup>11,12</sup>

Dengan anestesi spinal ketinggian blok sensoris yang adekuat dibutuhkan untuk mengurangi nyeri pada ibu dan menghindari pemberian anestesi umum. Serabut saraf aferen dari inervasi abdomen dan organ pelvis naik mengiringi serabut simpatis dan turun dalam batang simpatis (Th<sub>5</sub>-L<sub>1</sub>), suatu blok sensoris dari dermatom sakral sampai Th<sub>4</sub> merupakan target blok anestesi pada persalinan SS. Mayoritas anesthesiologis menggunakan identifikasi hilangnya sensasi suhu dingin pada level Th<sub>4</sub> untuk indikasi suatu blok yang adekuat pada SS. Karena daerah bawah diafragma (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) dan nervus vagus dapat terstimulasi oleh manipulasi selama operasi SS, perasaan tidak nyaman dan keluhan lainnya misalnya mual dan muntah dapat dirasakan oleh ibu walaupun level blok setinggi Th<sub>4</sub>. Pemberian opioid secara neuraksial atau sistemik dapat membantu mencegah atau meringankan gejala ini. Selain itu, pemberian opioid intratekal dapat mengatasi masalah durasi anestesi yang terbatas dan untuk meningkatkan kualitas analgesia. Namun penggunaan opioid neuraksial dikaitkan dengan beberapa efek samping, sehingga berbagai

pilihan, termasuk  $\alpha$ -2 agonis sedang dievaluasi secara ekstensif sebagai alternatif yang terkait dengan efek samping opioid seperti depresi nafas, mual, retensi urin dan pruritus.<sup>11,12</sup>

## **C. Efek Fisiologi Anestesi Spinal**

### **1. Sistem Kardiovaskuler**

Efek fisiologi yang paling penting dan terprediksi adalah hipotensi sistemik, yang mana diperkirakan memiliki angka kejadian 16%-33%. Efek yang paling menonjol adalah hipotensi yang disebabkan dilatasi vena, dilatasi kapiler post arteriolar, penurunan curah jantung sebagai akibat dari penurunan aliran balik dan bradikardi.<sup>2,13</sup>

Pada pasien-pasien yang beresiko tinggi seperti orang usia lanjut dan pada mereka yang disertai disfungsi organ dimana mekanisme autoregulasinya abnormal, suatu penurunan tekanan darah yang ringan sekalipun haruslah dihindari. Hipotensi yang berat bisa mengakibatkan aritmia, blok jantung, iskemia dan kolaps jantung.<sup>2,13</sup>

### **2. Sistem Saraf**

Serabut otonom yang diperantarai oleh serabut C merupakan paling sensitif dan diblok paling cepat diikuti oleh serabut sensoris dan kemudian serabut motorik. Maka jalur blok diawali dari otonom kemudian sensoris dan motorik.<sup>2,13</sup>

Pemulihan berlangsung secara berlawanan meskipun berbagai penelitian menyimpulkan kembalinya aktivitas otonom sebelum sensoris. akibat perbedaan sensitivitas dari serabut saraf terhadap anestesi lokal, level otonom dua segmen lebih tinggi daripada level sensoris, dan level sensoris lebih tinggi dua segmen dari level motorik. Hal ini disebut perbedaan blokade dan segmen dimana salah satu modalitasnya terblok dan yang lainnya tidak disebut zona blokade diferensial. Level otonom dinilai dengan suhu, sensoris dengan pin prick dan motorik dinilai dengan skala bromage.<sup>2,13</sup>

### **3. Sistem Respiratoris**

Anestesi spinal yang rendah tidak memberikan efek pada ventilasi. Volume tidal, volume semenit, tekanan oksigen arteri, dipertahankan dengan baik pada individu normal. Ventilasi pada pasien-pasien dengan cadangan respirasi yang kurang, seperti pasien obesitas dan pasien penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) dapat terjadi kelainan yang bermakna pada fungsi respirasi jika blok cukup tinggi pada tingkat abdominal dan otot interkostal bawah.<sup>9</sup>

### **4. Sistem Gastrointestinal**

Tonus vagal yang tidak terinhibisi karena blokade simpatis dari Th<sub>5</sub>-L<sub>1</sub> menghasilkan kontraksi usus dengan peristaltik aktif. Hal ini membantu untuk anestesi umum pada operasi laparaskopi.<sup>14,15,16</sup>

## **5. Traktus Urinarius**

Anestesi neuroaksial pada blok level lumbal dan sakral memblok baik simpatis maupun parasimpatis ke buli-buli. Hal ini mengakibatkan retensi urine sampai blok menghilang.<sup>15,16</sup>

## **6. Sistem Metabolik dan Neuroendokrin**

Manipulasi operasi membangkitkan respon stres sehingga menyebabkan peningkatan ACTH, kortisol, epinefrin, norepinefrin dan *antidiuretic hormone* (ADH) sebagaimana aktivasi dari sistem renin-angiotensin-aldosteron. Hal ini memicu terjadinya hipertensi intra dan pascabedah, takikardi, hiperglikemia, katabolisme protein, penghambatan respon imun dan fungsi renal yang berubah. Teknik anestesi neuroaksial dapat secara utuh atau parsial menghambat respon ini jika di inisiasi sebelum operasi dan dilanjutkan setelah operasi.<sup>2,9,13</sup>

### **D. Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Ketinggian Blok**

#### **1. Anestesi Lokal Dan Dosis**

Secara umum, semakin tinggi dosis yang digunakan, semakin tinggi level dari blok. Bupivakain merupakan anestesi lokal yang paling sering digunakan, meskipun lignokain (lidokain), tetrakain, prokain, ropivakain, levobupivakain juga tersedia. Kadang-kadang vasokonstriktor seperti epinefrin ditambahkan ke dalam anestesi lokal untuk memperpanjang durasinya. Banyak ahli anestesi cenderung menambahkan opioid seperti

fentanil, atau non-opioid seperti klonidin, ke dalam anestesi lokal yang digunakan pada spinal, untuk memberi efek lebih “*smooth*” dan untuk mengatasi nyeri yang lebih lama ketika efek spinal telah habis. Terdapat larutan hiperbarik, isobarik dan hipobarik yang dapat dipilih sebagai anestesi spinal. Biasanya digunakan hiperbarik, dikarenakan penyebarannya lebih efektif dan lebih mudah diperkirakan untuk dikontrol oleh ahli anestesi. Dengan mengabaikan agen anestetik yang telah digunakan, efek yang diinginkan adalah untuk memblokir transmisi sinyal nervus menuju dan dari area yang diinginkan. Sinyal sensoris dari sisi yang terblokir, akan menghilangkan nyeri dan sinyal motorik untuk membatasi area pergerakan. Sehingga menghasilkan mati rasa dan paralisis pada area tersebut. Hal ini dapat mengakibatkan dilakukannya operasi dengan sedikit bahkan tidak ada sensasi sedikitpun pada pasien yang mengalami prosedur tersebut dan mengakibatkan pasien diam sehingga operator bekerja pada area tersebut.<sup>15,17</sup>

Beberapa obat sedasi biasanya memberikan relaksasi kepada pasien dan melewatkan waktu selama prosedur, namun dengan anestesi spinal yang sukses operasi dapat dilakukan dengan pasien sadar. Anestesi spinal terbatas untuk prosedur pada sebagian besar struktur dibawah abdomen atas. Untuk pemberian obat spinal anestesi pada level yang lebih tinggi, mungkin akan mempengaruhi kemampuan bernafas akibat kelumpuhan otot respirasi interkostal, atau bahkan diafragma pada kasus ekstrim disebut “spinal tinggi” atau “total spinal” dimana kesadaran

menghilang, demikian juga kemampuan tubuh untuk mengontrol denyut jantung melalui serabut akselerator jantung.<sup>2,9</sup>

## **2. Umur**

Umur pasien juga dapat mempengaruhi level blok yang diinginkan. Pada usia lanjut rongga subarachnoid menjadi lebih sempit dan anestesi lokal cenderung menyebar ke arah sephalad, sehingga dosis lokal anestesi berkurang.<sup>18</sup>

## **3. Barisitas**

Barisitas menunjukkan densitas dari substansi yang dibandingkan dengan cairan serebral spinal manusia. Dengan kata lain, barisitas dari larutan lokal anestesi adalah berat jenis relatif terhadap CSS tersebut. Barisitas digunakan pada anestesi untuk menentukan perlakuan pada obat terutama arah penyebaran pada ruang intratekal. Suatu cairan hiperbarik lebih padat daripada CSS, sedangkan cairan hipobarik lebih kurang padat dibandingkan dengan CSS. Secara umum, semakin tinggi level injeksi, semakin tinggi level blok. Meski demikian, jika cairan hiperbarik disuntikkan kepada pasien pada posisi kepala *head down*, akan menyebar ke arah sephalad, dan sebaliknya larutan hipobarik akan mengalir ke arah kaudal. Hal yang sama akan terjadi ketika pasien berbaring posisi lateral dekubitus, cairan hiperbarik akan mengarah ke sisi yang tidak bebas sedangkan cairan hipobarik akan mengarah ke sisi yang bebas. Dengan anatomi spinal yang normal, lengkungan apeks

thorakolumbal adalah Th<sub>4</sub>. Jika pasien dalam posisi *supine*, hal ini seharusnya membatasi penyebaran cairan hiperbarik dan level blok hingga dibawah Th<sub>4</sub>.<sup>13,14</sup>

#### **4. Posisi**

Seperti yang telah dijelaskan ketinggian level anestesi tergantung dari posisi pasien. Jika pasien duduk selama 3-4 menit setelah penyuntikan cairan hiperbarik ke dalam regio lumbal, hanya saraf lumbal dan sakral yang terblok. Memindahkan pasien dari posisi duduk ke posisi *supine* segera setelah penyuntikan maka penyebaran larutan akan lebih ke arah sephalad. Pasien dapat juga berganti posisi menjadi lateral dekubitus jika menginginkan blok unilateral dimana cairan hiperbarik akan pindah ke posisi operasi jika pasien diposisikan secara tepat.<sup>17</sup>

#### **5. Faktor Lain Yang Mempengaruhi Level Blok**

Beberapa faktor yang mempengaruhi level blok antara lain : volume CSS, kelengkungan spinal, volume obat, tekanan intrabdominal, arah jarum, tinggi pasien, kehamilan, posisi pasien, daerah insersi, berat badan, anatomi spinal dan jenis kelainan.<sup>2,9,13</sup>

### **E. Menilai Level Blok**

Tes pin prick atau swab alkohol dapat dipakai untuk menilai ketinggian blok sensoris, sementara penilaian blok simpatis dapat dilakukan dengan sensasi suhu pada kulit, sedangkan skala bromage dapat digunakan untuk mengevaluasi blok motorik.<sup>2</sup>

### **F. Faktor - Faktor Yang Mempengaruhi Onset Blok**

Beberapa faktor yang mempengaruhi onset anestesi lokal adalah pH, kecepatan difusi anestesi lokal dan obat-obat adjuvan seperti larutan natrium bikarbonat, garam hidroklorida.<sup>19</sup>

pKa adalah suatu senyawa dimana bentuk ion dan non ion ada dalam keseimbangan. Onset anestesi lokal tergantung dari konsentrasi non ion yang larut dalam lemak dan bentuk ion yang larut dalam air. Anestesi lokal pada pKa mendekati pH fisiologis mempunyai konsentrasi non ion yang lebih tinggi, yang dapat melalui membran sel saraf, sehingga mula kerja akan lebih cepat.<sup>2,13</sup>

Setelah anestesi lokal disuntikkan, terjadi peningkatan pH larutan oleh proses penyangga jaringan, yang akan mengubah menjadi lemak bentuk non ion yang lebih mudah larut dalam lemak, sehingga lebih mudah menembus membran lipid untuk masuk ke dalam sel. Di dalam sel sebagian obat akan mengalami ionisasi kembali. Dalam bentuk ion inilah, dari dalam sel obat akan masuk ke dalam kanal natrium kemudian obat akan berinteraksi dengan reseptor pada kanal natrium, sehingga

menghambat aliran masuk natrium, lalu terjadi hambatan pada konduksi impuls. Onset anestesi lokal juga berhubungan dengan kecepatan difusi melalui perinerium, yaitu anestesi lokal harus menembus jaringan pengikat yang bukan jaringan saraf.<sup>19</sup>

### **G. Penyebaran Obat**

Penyebaran obat ke sistem saraf pusat dalam CSS ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu kelarutan dalam lemak, aliran darah lokal, dan luas permukaan jaringan yang berinteraksi dengan obat.<sup>14</sup>

Sifat-sifat anestesi lokal yang digunakan pada pembedahan yang ideal adalah memberikan blok sensoris dan motorik yang kuat, mula kerja yang cepat, pemulihan blok motorik yang cepat setelah pembedahan sehingga mobilisasi segera dapat dimulai, dapat ditoleransi dalam dosis yang tinggi dan resiko toksisitas sistemik yang rendah.<sup>14</sup>

Inovasi pada obat-obatan dan teknik membuat anestesi spinal menjadi pilihan yang baik pada prosedur-prosedur abdomen bawah, perineum dan ekstremitas bawah.<sup>14,18</sup>

### **H. Bupivakain**

Bupivakain adalah agen anestetik 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. 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. Bupivakain berikatan dengan bagian intrasel saluran natrium dan menghambat masuknya natrium ke dalam sel saraf, sehingga mencegah depolarisasi. Karena serabut saraf penghantar nyeri cenderung lebih tipis dan bermielin tipis atau tidak bermielin, obat ini dapat berdifusi dengan mudah ke dalamnya, daripada ke dalam serabut saraf yang lebih besar dan bermielin tebal seperti sensasi sentuh, proprioseptif, dll.<sup>5</sup>

### **1. Farmakologi Bupivakain**

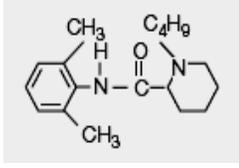
Bupivakain merupakan obat anestesi lokal yang digunakan secara luas. Bupivakain sering diberikan melalui injeksi spinal sebelum pembedahan abdomen bawah. Umumnya bupivakain juga diinjeksikan pada daerah luka bedah untuk mengurangi nyeri hingga 20 jam setelah pembedahan. Dibandingkan dengan obat anestesi lokal lainnya, bupivakain memiliki lama kerja yang panjang. Bupivakain juga merupakan obat yang paling toksik terhadap jantung bila diberikan dalam dosis besar. Absorpsi sistemik anestesi lokal memberikan efek kardiovaskuler dan sistem saraf pusat. Konsentrasi dalam darah yang dicapai dengan pemberian dosis terapeutik, hanya menimbulkan perubahan minimal pada konduksi jantung, eksitabilitas, refrakter, kontraktilitas, dan tahanan

vaskuler perifer. Namun, konsentrasi toksik dalam darah menekan konduksi jantung dan eksitabilitas, yang dapat menyebabkan blok atrioventrikular, aritmia ventrikel dan henti jantung, yang kadang-kadang fatal. Selain itu, kontraktilitas miokard tertekan dan terjadi vasodilatasi perifer, sehingga terjadi penurunan *cardiac output* dan tekanan darah arteri. Setelah absorpsi sistemik anestetik lokal dapat menyebabkan stimulasi atau depresi sistem saraf pusat atau keduanya.<sup>2,20,21</sup>

## **2. Mekanisme Kerja**

Secara umum anestetik lokal bekerja dengan mencegah transmisi impuls saraf (blokade konduksi) dengan menghambat masuknya ion  $\text{Na}^+$  yang melalui kanal ion selektif  $\text{Na}^+$  pada membran saraf. Kanal  $\text{Na}^+$  itu sendiri merupakan reseptor spesifik bagi molekul anestetik lokal. Sumbatan pada kanal  $\text{Na}^+$  oleh molekul anestetik lokal mengakibatkan hambatan minimal maupun menyeluruh terhadap permeabilitas  $\text{Na}^+$ . Perubahan influx  $\text{Na}^+$  yang mengakibatkan kegagalan peningkatan permeabilitas kanal ion  $\text{Na}^+$  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.<sup>5</sup>

Tabel 2. Struktur, sifat fisikokimia dan profil klinis bupivakain

Struktur kimia	
Konsentrasi ekuivalen (%)	0,25
Durasi relative (jam)	2-4
Toksisitas	Medium
pKa	8,1
Koefisien Partisi	560
Ikatan Protein (%)	95
Berat molekul (Da)	288 (basa), 325 (garam)

Dikutip dari : Miller RD. Bupivacaine. Miller's anaesthesia. 6<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier, Churchill Livingstone; 2006. p. 573-98.

Mekanisme bagaimana anestetik lokal menghambat konduksi Na<sup>+</sup> adalah<sup>22</sup> :

1. Anestetik lokal dalam bentuk kation bekerja pada reseptor di dalam kanal Na<sup>+</sup>, pada membran sel dan kemudian menghambatnya. Anestetik lokal dapat mencapai kanal Na<sup>+</sup> melalui jalur lipofilik yang secara langsung menembus membran lipid atau melalui pembukaan aksoplasmik. Efek blokade saraf dari 90% anestetik lokal amida adalah dengan mekanisme ini.
2. Mekanisme yang kedua adalah dengan ekspansi membran. Ini merupakan interaksi obat dan reseptor yang nonspesifik.

Anestetik lokal umumnya digunakan untuk menghasilkan anestesi topikal, infiltrasi dan regional. Efek antiinflamasi dari anestetik lokal dapat

merupakan efek yang bermanfaat pada periode perioperatif, dimana hal ini lebih berkaitan dengan anestesi spinal atau epidural. Anestetik lokal dapat mengatur respon inflamasi dan dapat bermanfaat dalam meredakan cedera inflamasi perioperatif.<sup>5</sup>

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 umum, terjadinya anestesi berhubungan dengan diameter, mielinisasi dan kecepatan konduksi dari serabut saraf. 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<sub>2</sub>, sub tipe EP<sub>1</sub> (PGE<sub>2</sub>EP<sub>1</sub>), yang menghambat produksi prostaglandin, sehingga mengurangi demam, inflamasi dan hiperalgesia.<sup>23</sup>

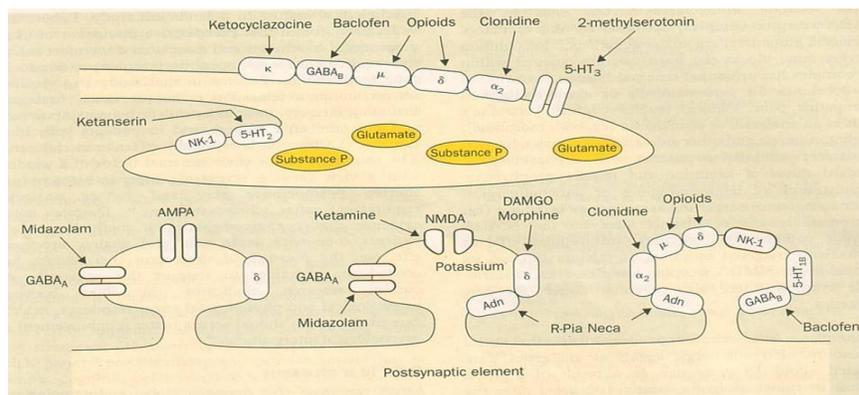
## I. Fentanil

Fentanil merupakan N-fenil-N-[1-(2-phenylethyl)piperidine-4-y] propanamide (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>) dengan berat molekul rata-rata 336,4705, ikatan dengan protein 80%-85% dan waktu paruh 7 jam. Fentanil merupakan agonis  $\mu$ -opioid primer sintesis. Fentanil hanya berikatan dengan reseptor  $\mu$ . Fentanil dibuat agar menyerupai efek zat-zat organik seperti heroin dan

morfin. Fentanil bekerja seperti obat-obat tersebut, namun jauh lebih kuat, kira-kira 100 kali lebih poten dari morfin.<sup>13,16</sup>

## 1. Farmakologi Fentanil

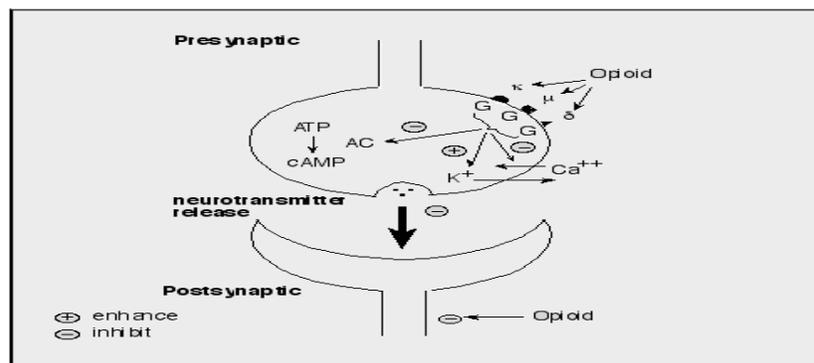
Fentanil merupakan suatu analgetik opioid. Fentanil berinteraksi terutama dengan reseptor opioid  $\mu$ . Tempat berikatannya dengan  $\mu$  tersebar secara merata pada otak manusia, medulla spinalis, dan jaringan lain. Secara klinis, fentanil memberikan efek farmakologis terutama pada sistem saraf pusat. Mekanisme kerja primer dari nilai terapi adalah analgesia dan sedasi. Fentanil dapat meningkatkan toleransi pasien terhadap nyeri dan menurunkan persepsi menderita, walaupun adanya nyeri itu sendiri masih dirasakan. Selain analgesia, perubahan suasana hati, euforia dan disforia serta mengamuk sering terjadi. Fentanil menekan pusat-pusat respirasi, menekan refleks batuk, dan menyebabkan kantuk, serta mengkonstriksikan pupil.<sup>5,16,24</sup>



Gambar 1. Dikutip dari : Stoelting RK, Hillier SC (ed). Pharmacology & physiology in anesthetic practice. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006

## 2. Mekanisme Kerja Opioid

Reseptor opioid berikatan dengan reseptor G-protein dan bekerja sebagai regulator positif maupun negatif dari transmisi sinaps melalui G-protein yang mengaktivasi protein efektor. Ikatan dengan opioid menstimulasi perubahan GTP menjadi GDP pada kompleks G-protein. Karena sistem efektor adalah adenylate cyclase dan cAMP terletak pada permukaan dalam membran plasma, opioid akan menurunkan cAMP intraseluler dengan menginhibisi adenylat cyclase. Kemudian, terjadi inhibisi pelepasan neurotransmitter nosiseptif seperti substansi P, GABA, dopamine, asetilkolin, dan noradrenalin. Opioid juga menginhibisi pelepasan vasopressin, somatostatin, insulin dan glukagon. Aktivitas analgetik fentanil, terutama dipengaruhi oleh voltage (OP2-reseptor agonis) dan membuka saluran kalium yang dependen kalsium di bagian dalam (OP3 dan OP1 reseptor agonis). Hal ini menimbulkan hiperpolarisasi dan penurunan eksitabilitas neuronal.<sup>5,13,16</sup>



Gambar 2. Dikutip dari : Stoelting RK, Hillier SC (ed). Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006

### **3. Mekanisme Kerja Fentanil di Ruang Spinal**

Fentanil 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  $\mu$  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.<sup>14,19</sup>

#### **J. Deksmetomidin**

Deksmetomidin, merupakan selektif  $\alpha$ -2 adrenoreseptor agonis, telah digunakan pada ruang epidural pada manusia tanpa laporan mengenai defisit neurologis. Studi klinis sebelumnya menunjukkan pemberian deksetomidin intravena memperpanjang blok motorik dan sensoris pada analgetik spinal bupivakain. Tetapi studi klinis mengenai penggunaan deksetomidin intratekal dengan anestesi lokal pada manusia sedikit didapatkan dari kepustakaan. Penggunaannya sering dikaitkan dengan penurunan denyut jantung dan tekanan darah. Sebagian besar studi klinis tentang intratekal  $\alpha$ -2 adrenoreseptor agonis terkait dengan klonidin. Ada beberapa literatur tentang penggunaan deksetomidin intratekal dengan anestesi lokal pada manusia.<sup>25,26,27</sup>

## 1. Farmakologi Deksmetomidin

Reseptor  $\alpha$ -2 adrenergik terletak di serabut saraf aferen baik di perifer maupun di tingkat spinal, lamina superfisial dari medulla spinalis, dan di batang otak. Aksi analgetik dari  $\alpha$ -2 agonis ini terletak pada ketiga reseptor ini.<sup>25,27</sup>

Reseptor  $\alpha$ -2 adrenergik bekerja melalui aktivasi *guanine-nukleotide regulatory binding protein* (protein G). Protein G yang teraktivasi memodulasi aktivitas seluler dengan sinyal *second messenger* atau memodulasi aktivitas kanal ion. Sistem *second messenger* mengakibatkan inhibisi *adenylate cyclase*, yang menurunkan pembentukan 3,5 *adenosine monophosphate* (cAMP). Modulasi kanal ion oleh protein G melibatkan ion kalium yang mengalami *efflux* dengan hasil akhir hiperpolarisasi membran sel. Di samping itu, ion kalsium dihambat masuk ke dalam sel yang berperan dalam inhibisi sekresi neurotransmitter.<sup>25,28</sup>

Reseptor  $\alpha$ -2 adreno reseptor yang terdapat di susunan saraf pusat bila teraktivasi akan memberikan efek inhibisi transmisi neuronal, sehingga terjadi hipotensi, bradikardi, sedasi dan analgesia.<sup>25,28</sup>

Reseptor  $\alpha$ -2 adreno reseptor presinaptik menghambat pelepasan norepinefrin yang menekan sinyal nyeri. Aktivasi  $\alpha$ -2 adreno reseptor postsinaps menginhibisi aktivitas simpatis dengan hasil akhir penurunan tekanan darah dan laju jantung. Locus seruleus, dengan densitas

reseptor  $\alpha$ -2 terpadat, merupakan modulator kesadaran dan neurotransmitter nyeri.<sup>25,29</sup>

## **2. Mekanisme Kerja Deksmetomidin**

Mekanisme kerja dari deksmedetomidin unik dan berbeda dari obat penenang yang saat ini digunakan.  $\alpha$ -2 adrenoreseptor banyak ditemukan di SSP, namun  $\alpha$ -2 reseptor paling banyak ditemukan di locus seruleus, yang noradrenergik dominan inti batang otak dan sebuah modulator penting dari kesadaran. Aktivasi presinaptik  $\alpha$ -2 adrenoreseptor di locus seruleus yang menghambat pelepasan norepinefrin dan hasil di sedatif dan hipnotik efek. Selain itu, locus seruleus adalah bagian awal untuk jalur desenden noradrenergik medulla spinalis, yang dikenal menjadi modulator penting dari neurotransmisi nosiseptif. Stimulasi  $\alpha$ -2 adrenoreseptor di daerah ini menghambat stimulus dari sinyal rasa sakit yang akhirnya menyebabkan analgesia. Aktivasi postsinaptik dari  $\alpha$ -2 adrenoreseptor pada SSP menyebabkan penurunan aktivitas simpatik yang menyebabkan hipotensi dan bradikardi. Aktivasi  $\alpha$ -2 adrenoreseptor terhadap SSP mengakibatkan augmentasi aktivitas kardiovagal. Gabungan efek ini dapat menghasilkan analgesia, sedasi dan anxiolysis.<sup>25,29</sup>

$\alpha$ -2 reseptor yang terletak pada pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi, pada terminal simpatik, di mana mereka menghambat pelepasan norepinefrin. Aktivasi  $\alpha$ -2 adrenoreseptor di area yang lain diantaranya dapat menyebabkan kontraksi otot polos pembuluh darah dan

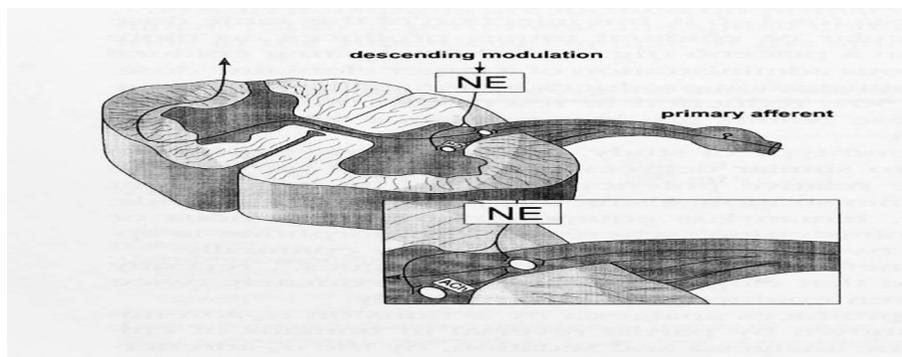
lainnya; sekresi air liur menurun, penurunan sekresi dan motilitas usus di saluran pencernaan, penghambatan pelepasan renin, peningkatan filtrasi glomerulus, dan peningkatan sekresi natrium dan air di ginjal; penurunan pelepasan insulin dari pankreas, penurunan tekanan intraokular, penurunan agregasi trombosit dan penurunan ambang menggigil dengan mencapai  $2^{\circ}\text{C}$ .<sup>8,28</sup>

### **3. Mekanisme Kerja Deksmetomidin di Ruang Spinal**

Pada sumsum tulang belakang, stimulasi  $\alpha$ -2 reseptor di substantia gelatinosa dari cornu dorsalis menyebabkan penghambatan neuron nosiseptif dan penghambatan pelepasan substansi P.  $\alpha$ -2 adreno reseptor yang terletak di ujung saraf memiliki peran dalam mekanisme analgetik oleh  $\alpha$ -2 agonis dengan mencegah pelepasan norepinefrin. Mekanisme Spinal adalah mekanisme utama untuk aksi analgetik dari deksmedetomidin meskipun ada bukti yang jelas untuk supraspinal dan perifer.<sup>25,30,31</sup>

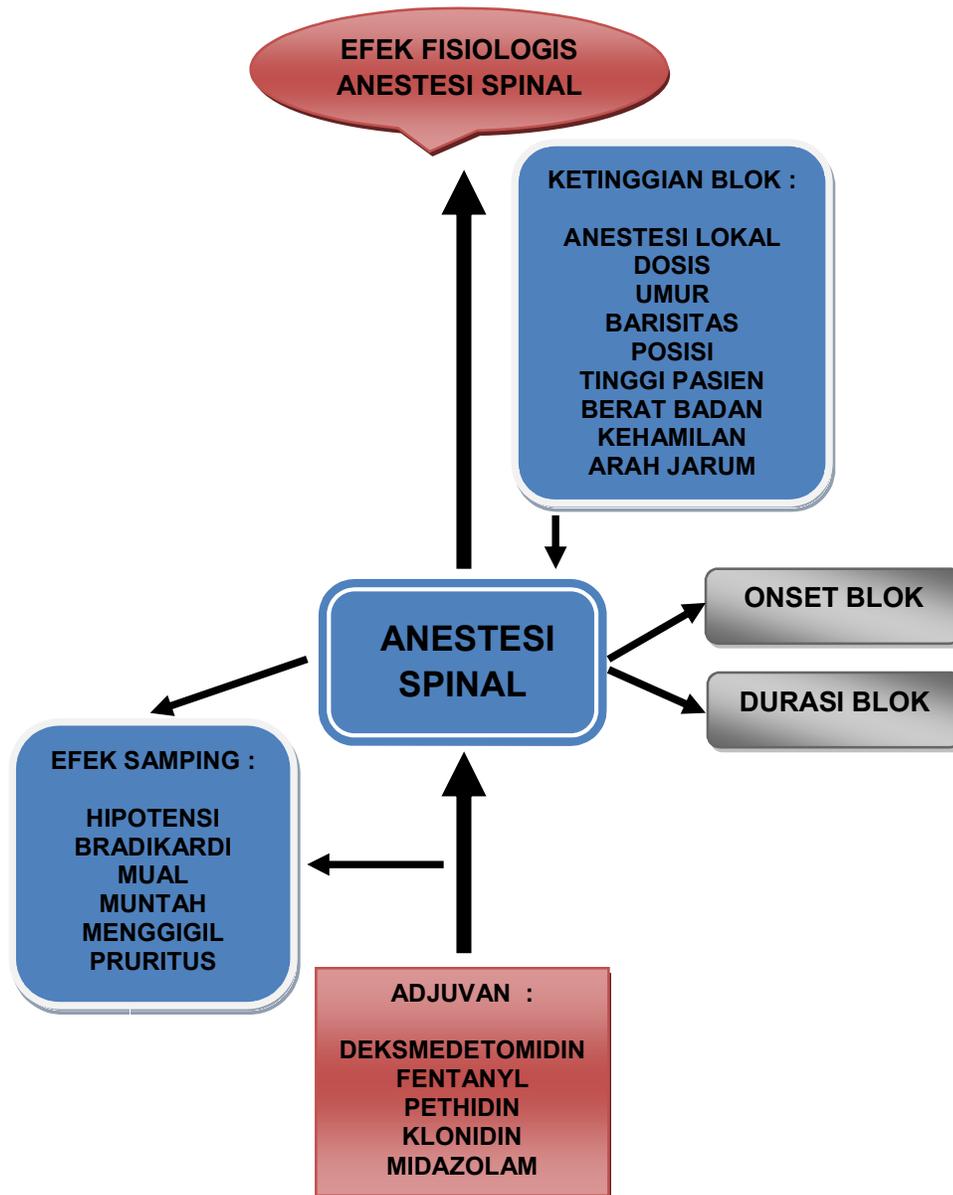
$\alpha$ -2 adreno reseptor meningkatkan blokade sensorik dan motorik dari injeksi blok epidural atau dari blok saraf perifer dari anastesi lokal. Tiga mekanisme yang mungkin untuk interaksi ini. Pertama,  $\alpha$ -2 adreno reseptor memblok konduksi serat C dan A delta dan meningkatkan konduktansi kalium pada neuron dan mengintensifkan blok konduksi yang disebabkan oleh anastesi lokal. Kedua,  $\alpha$ -2 adreno reseptor menyebabkan vasokonstriksi lokal secara klinis, sehingga menyebabkan pemanjangan absorpsi anastesi lokal itu sendiri. Ketiga, telah menjadi jelas bahwa  $\alpha$ -2

adrenoreseptor memiliki efek analgetik baik yang diberikan secara sistemik intravena atau dengan anestesi lokal, dapat meningkatkan blokade saraf perifer, spinal dan epidural, hal ini karena aktivasi  $\alpha$ -2 adrenoreseptor ini menghambat pelepasan norepinefrin melalui jalur desenden.<sup>32,33,34</sup>



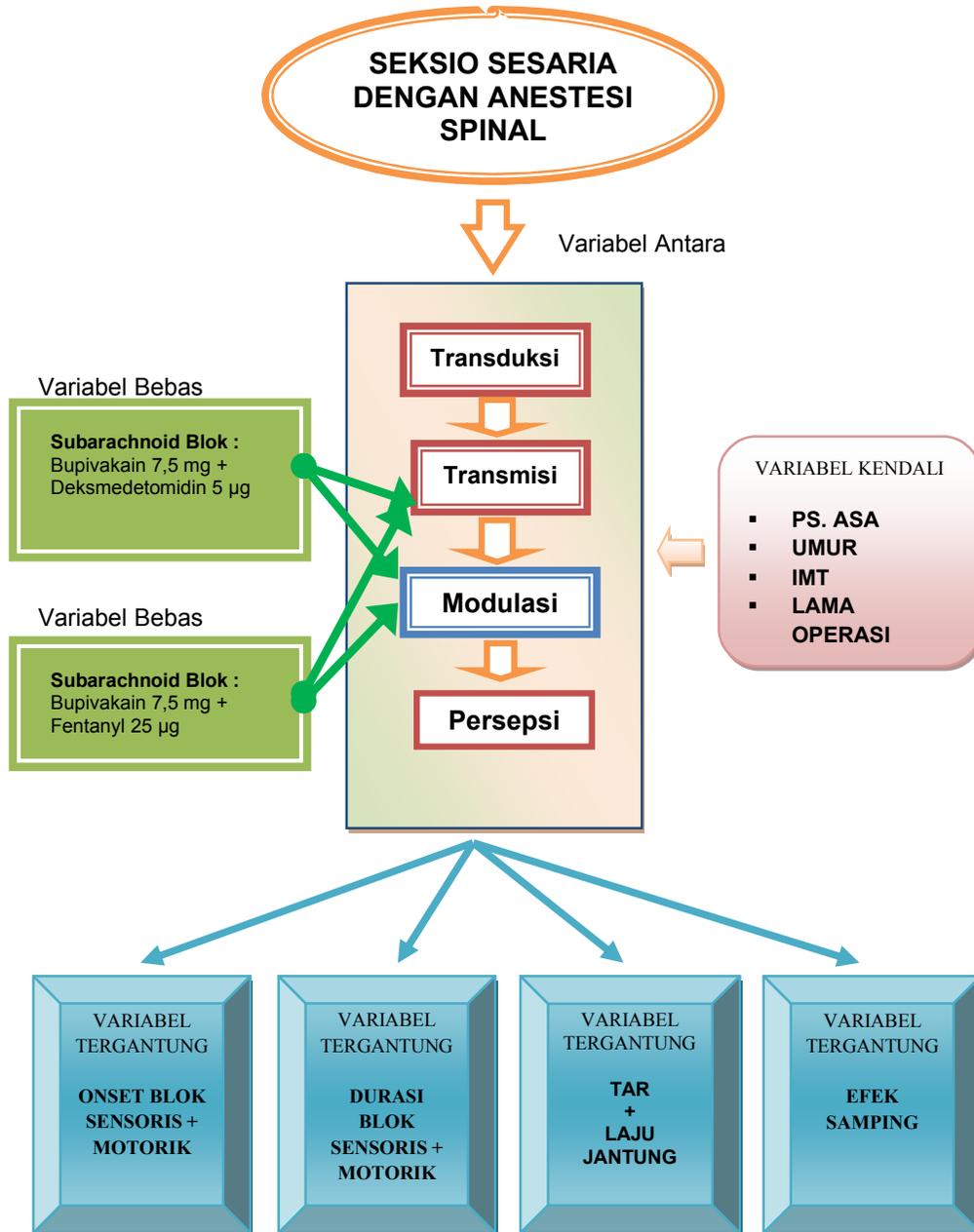
Gambar 3. Di modifikasi dari : Eisenach MD. Alpha 2 adrenergic agonists for regional anesthesia. Anesthesiology. 1996.

## K. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori penelitian

## L. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep penelitian