

## **KARYA AKHIR**

### **PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA IVABRADINE 5 MG DENGAN BISOPROLOL 5 MG DALAM MENJAGA KESTABILAN HEMODINAMIK PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI INTUBASI**

*Comparison of the Effectiveness of Ivabradine 5 mg with Bisoprolol 5 mg  
in Maintaining Hemodynamic Stability in Laryngoscopy Intubation*

**DANY SURYA PUTRA**

**C1351710045**



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

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA IVABRADINE 5 MG  
DENGAN BISOPROLOL 5 MG DALAM MENJAGA KESTABILAN  
HEMODINAMIK PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI INTUBASI**

Karya Akhir

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

Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

**DANY SURYA PUTRA**

Kepada

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

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

### PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA IVABRADINE 5 MG DENGAN BISPOROLOL 5 MG DALAM MENJAGA KESTABILAN HEMODINAMIK PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI INTUBASI

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Dany Surya Putra  
Nomor Pokok : C135171005

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 11 Oktober 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV  
NIP. 19670524 1999503 1 001

  
Dr. dr. Svamsul Hilal Salam, M.Kes Sp.An-KIC  
NIP. 19611122 199601 1 001

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC  
NIP. 19810411 201404 2 001

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

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA IVABRADINE 5 MG DENGAN BISOPROLOL 5 MG DALAM MENJAGA KESTABILAN HEMODINAMIK PADA TINDAKAN LARINGOSKOPI INTUBASI”**

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

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Prof. Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An, KIC-KAKV selaku pembimbing I dan Bapak Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, M.Kes, Sp.An-KIC selaku pembimbing II dan Bapak Dr. dr. Arifin Saweng, MPH, selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO, Bapak Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR dan Bapak dr. Muhammad Rum, Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

Makassar, November 2022

Peneliti

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dany Surya Putra

NIM : C135171006

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 November 2022

Yang membuat pernyataan

   
Dany Surya Putra



## ABSTRAK

DANY SURYA PUTRA. *Perbandingan Efektivitas antara Ivabradine 5 mg dan Bisoprolol 5 mg dalam Menjaga Kestabilan Hemodinamik pada Tindakan Laringoskopi Intubasi* (dibimbing oleh Syafri Kamusi Arif dan Syamsu Hilal Salam).

Tindakan laringoskopi intubasi dapat menyebabkan komplikasi berupa peningkatan tekanan darah dan laju jantung dan dapat merugikan pasien dengan faktor penyulit kardiovaskular, peningkatan tekanan intrakranial dan anomali pembuluh darah. Berbagai prosedur dilakukan untuk menstabilkan fluktuasi hemodinamik selama tindakan laringoskopi intubasi. Salah satunya dengan pemberian agen beta-bloker (bisoprolol). Pemberian bisoprolol pada beberapa penelitian dapat menyebabkan efek samping seperti hipotensi dan bradikardi. Salah satu obat yang dianggap dapat menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi dengan efek minimal adalah dengan pemberian *ivabradine* yang bekerja dengan mengatur depolarisasi diastolik. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan efektivitas pemberian *ivabradine* 5 mg dan bisoprolol 5 mg dalam menjaga hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi. Uji klinis acak tersamar ganda dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama Juli-Agustus 2022. Sampel penelitian adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah menggunakan SPSS 25. Analisis menggunakan uji-T berpasangan, Mann-Whitney dan Wilcoxon dengan tingkat kepercayaan 95% ( $p < 0.005$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan tekanan arteri rerata dan penurunan laju jantung setelah selesai induksi (T2-TO) yang lebih besar pada kelompok bisoprolol ( $p < 0.05$ ). Tekanan arteri rerata dan laju jantung pada T1-TO, T3-TO, T3-T2 tidak ada perubahan yang signifikan secara statistik. Pemberian *ivabradine* 5 mg lebih efektif dibandingkan bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan.

Kata kunci: bisoprolol, *ivabradine*, laringoskopi, intubasi



## ABSTRACT

DANY SURYA PUTRA. *The Comparison of the Effectiveness Between Ivabradine 5 mg and Bisoprolol 5 mg in Maintaining Hemodynamic Stability in Laryngoscopy Intubation* (supervised By Syafri Kamsul Arif and Syamsu Hilal Salam)

Laryngoscopy intubation can cause complications in the form of the increase of blood pressure and heart rate. This can be detrimental to patients with cardiovascular complications, the increase of intracranial pressure, and vascular anomalies. Various procedures are performed to stabilize hemodynamic fluctuations during laryngoscopy intubation, one of which is the administration of beta-blocking agents (Bisoprolol). In some studies, the administration of bisoprolol can cause side effects such as hypotension and bradycardia. One drug considered to maintain hemodynamic stability in laryngoscopy intubation with minimal effects is the administration of ivabradine, which works by regulating diastolic depolarization. To compare the effectiveness between ivabradine 5 mg and bisoprolol 5 mg in maintaining hemodynamic stability in laryngoscopy intubation, double-blind randomized clinical trial was conducted at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from July to August 2022. The sample was the entire population that met the inclusion and exclusion criteria. The data were processed using SPSS 25. The analysis used paired T-test, Mann-Whitney, and Wilcoxon with a 95% confidence level ( $p < 0.005$ ). The results show that there is a significant decrease in mean arterial pressure and decrease in heart rate after induction (T2-T0) in the bisoprolol group ( $p < 0.05$ ). The mean arterial pressure at T1-T0, T3-T0, T3-T2 does not statistically significant. Ivabradine 5 mg is more effective than bisoprolol 5 mg in maintaining the stability of mean arterial pressure and heart rate in laryngoscopy intubation.

Keywords: bisoprolol, ivabradine, laryngoscopy intubation



## DAFTAR PUSTAKA

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR PUSTAKA .....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis Penelitian .....	5
1.4 Tujuan Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II .....	7
TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Laringoskopi dan Intubasi.....	7
2.1.1 Persiapan Laringoskopi dan Intubasi .....	7
2.1.2 Respon Fisiologi Laringoskopi dan Intubasi .....	14
2.2 Bisoprolol.....	16
2.2.1 Mekanisme Kerja.....	16
2.3 Ivabradine .....	19
2.3.1 Mekanisme Kerja Ivabradine.....	20
2.3.2 Farmakodinamik.....	22
2.3.3 Farmakokinetik .....	23
2.3.4 Kontraindikasi.....	23
2.3.5 Dosis .....	23
2.3.6 Efek Samping.....	24
2.4 Fluktuasi Hemodinamik.....	24
2.5 Kerangka Teori .....	27
2.6 Kerangka Konsep.....	28
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	29

3.1	Desain Penelitian .....	29
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	29
3.4	Perkiraan besar sampel .....	29
3.5	Kriteria Penelitian .....	30
3.5.1	Kriteria inklusi .....	30
3.5.2	Kriteria eksklusi .....	31
3.5.3	Kriteria drop out.....	31
3.6	Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik .....	31
3.7	Metode Kerja .....	32
3.7.1	Alokasi subjek.....	32
3.7.2	Prosedur Penelitian .....	32
3.8	Alur Penelitian .....	34
3.9	Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel.....	35
3.9.1	Identifikasi variabel .....	35
3.9.2	Klasifikasi variabel .....	35
3.10	Definisi Operasional .....	35
3.11	Kriteria Obyektif.....	37
3.12	Pengolahan dan Analisis Data .....	38
3.13	Jadwal Penelitian .....	38
3.14	Personalia Penelitian.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN .....		40
BAB V PEMBAHASAN.....		48
BAB VI.....		53
A.	Kesimpulan .....	53
B.	Saran .....	53
DAFTAR PUSTAKA .....		55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	39
Tabel 2 Karakteristik Sampel Penelitian.....	40
Tabel 3 Perbandingan Tekanan Arteri Rerata Antarwaktu pada Kelompok Ivabradine ..	41
Tabel 4 Perbandingan Tekanan Arteri Rerata Antarwaktu pada Kelompok Bisoprolol...	42
Tabel 5 Perbandingan Laju jantung Antarwaktu pada Kelompok Ivabradine .....	43
Tabel 6 Perbandingan Laju jantung Antarwaktu pada Kelompok Bisoprolol .....	44
Tabel 7 Perbandingan Perubahan Tekanan Arteri Rerata dan Laju jantung Antarkelompok .....	46

## **DAFTAR GAMBAR**

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

Gambar 2 : Laringoskop rigid

Gambar 3 : Beberapa jenis bilah laringoskop

Gambar 4 : Pipa endotrakhea (Endotracheal tube/ETT)

Gambar 5 : Persarafan sensoris dari saluran nafas.

Gambar 6. Struktur Ivabradine

Gambar 7. Mekanisme kerja ivabradine untuk menurunkan denyut jantung.

Gambar 8. Inhibisi kanal HCN oleh ivabradine.

Gambar 9. Kerangka teori penelitian

Gambar 10. Kerangka Konsep

Gambar 11. Alur Penelitian

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

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

Peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung saat tindakan laringoskopi dan intubasi ini dapat merugikan pasien, terutama pasien-pasien yang memiliki faktor penyulit kardiovaskular, peningkatan tekanan intrakranial, dan anomali pembuluh darah otak.<sup>2</sup> Peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung dianggap memiliki konsekuensi yang kecil dalam individu yang sehat tetapi bisa merugikan pada pasien yang memiliki faktor resiko. Respon ini bervariasi dengan kedalaman anestesi, durasi dan kesulitan selama laringoskopi dan intubasi, dan faktor-faktor pasien tertentu termasuk riwayat diabetes dan penyakit kardiovaskular.<sup>3</sup> Selama tindakan laringoskopi dan intubasi, peningkatan tekanan darah berkisar 40-50% dan peningkatan laju jantung berkisar 20%, hal ini berhubungan dengan pelepasan katekolamin oleh kelenjar adrenergik.<sup>4-6</sup>

Kestabilan hemodinamik merupakan prioritas utama selama tindakan operatif. Komplikasi fluktuasi hemodinamik perioperatif telah umum dikaitkan

dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>7,8</sup> Berbagai tindakan perioperatif yang dilakukan dapat menyebabkan respon stres terhadap tubuh sehingga dapat mengakibatkan respon fisiologis tubuh seperti takikardi, hipertensi, dan aritmia. Perfusi jaringan yang terganggu dan oksigenasi seluler, disfungsi jantung atau keduanya merupakan komplikasi perioperatif yang sebaiknya diidentifikasi dan ditangani dengan cepat.<sup>7,8</sup>

Pembedahan non-jantung dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular utama dan angka kematian kejadian jantung sebesar 1%. Oleh karena itu, morbiditas dan mortalitas kardiovaskular perioperatif adalah target yang harus dipantau dan dipertahankan. Takikardi atau denyut jantung yang cepat akan menyebabkan penggunaan oksigen miokard meningkat sehingga menyebabkan waktu perfusi diastolik menurun.<sup>9</sup> Selain itu, tekanan darah akan meningkat dan dapat mengakibatkan induksi aritmia ventrikel. Oleh karena itu disimpulkan bahwa secara umum, instabilitas hemodinamik perioperatif dikaitkan dengan luaran klinis postoperatif yang buruk.<sup>10</sup> Fluktuasi besar dalam tekanan darah untuk durasi yang pendek dapat menyebabkan efek samping yang besar, fluktuasi minimal dengan durasi yang lama juga dikaitkan dengan hasil yang merugikan yaitu kerusakan organ vital dan berakhir dengan kerusakan organ vital<sup>9-11</sup>

Pilihan teknik premedikasi dan anestesi dapat memengaruhi respons stres neurohormonal dengan memodulasi jalur patofisiologis. Oleh karena itu, manajemen perioperatif yang memadai dipandu oleh pemantauan hemodinamik yang efektif dan tepat waktu dapat membantu mengurangi risiko komplikasi akibat fluktuasi hemodinamik dan dengan demikian berpotensi memperbaiki luaran klinis

pascaoperatif pasien.<sup>12,13</sup> Sejauh ini telah banyak prosedur yang digunakan dalam menstabilkan fluktuasi hemodinamik perioperatif seperti pemberian analgesia regional dan topikal untuk memblokir impuls yang berbeda; penggunaan lidokain intravena dan anestesi inhalasi untuk memodifikasi respon pada tingkat sistem saraf pusat, serta penggunaan agen-agen seperti  $\beta$ -adrenergic receptor blocker,  $\alpha$ -adrenergic agonists, calcium channel blockers, and intravenous nitroglycerine. Salah satu agen yang paling sering digunakan untuk menjaga kestabilan hemodinamik perioperatif adalah beta-blocker seperti penelitian Sapio PL, et al tahun 2013 dan Arora V, et al tahun 2019 yang menunjukkan peranan ajuvan beta bloker dalam anestesi umum.<sup>14,15</sup>

Bisoprolol adalah beta bloker kardioselektif yang mekanisme kerjanya dikaitkan dengan hambatan reseptor beta-1 ( $\beta_1$ ). Penelitian Nair tahun 2004 menyimpulkan bahwa penggunaan premedikasi bisoprolol oral sebagai beta bloker kerja panjang efektif dalam menurunkan perdarahan intraoperatif dan meningkatkan kondisi lapang pandang selama operasi.<sup>16</sup> Penelitian serupa yang dilakukan oleh Amr dkk, menjelaskan bahwa dengan pemberian premedikasi atenolol oral pada pasien yang akan menjalani operasi tulang belakang akan dapat menurunkan kebutuhan sodium nitroprusside disertai penurunan perdarahan intraoperatif.<sup>17</sup>

Hanya saja, berdasarkan penelitian Sapio PL, et al tahun 2013 dan Arora V, et al tahun 2019 pada pasien yang menjalani tindakan pembedahan, disebutkan bahwa beta-blocker dapat menyebabkan efek samping seperti hipotensi, bradikardi, dan luaran klinis yang buruk selama periode perioperatif. Salah satu obat yang

digadangkan dapat menangani fluktuasi hemodinamik perioperatif pada beberapa literatur terbaru dan menggantikan peran beta-blocker adalah Ivabradin.<sup>14,15</sup>

Ivabradin adalah agen terapeutik yang menghambat kanal  $I_f$ , yang mengatur depolarisasi diastolik, oleh karena itu dapat menginduksi penurunan detak jantung tanpa memengaruhi waktu konduksi (atrioventrikular dan intraventrikular) atau repolarisasi ventrikel.<sup>18</sup> Ivabradin diindikasikan untuk pengobatan gejala angina pektoris stabil kronis pada pasien dengan irama sinus normal atau pasien yang tidak dapat menggunakan beta-blocker. Oleh karena itu, dikatakan bahwa Ivabradin dapat menjadi terapi alternatif dari beta-blocker karena efeknya yang bersifat kronotropik negatif tanpa efek yang signifikan terhadap tonus vaskuler dan kontraktilitas, serta efek samping yang lebih minimal.<sup>19</sup> Pada penelitian Rajesh K, et al pada tahun 2016 yang melibatkan 50 orang pasien dan menggunakan plasebo dan ivabradine sebagai agen untuk mencegah perubahan hemodinamik pada pasien yang diberikan tatalaksana laringoskopi dan intubasi endotrakeal, didapatkan bahwa ivabradine memberikan efek penurunan denyut jantung yang baik, sedikit penurunan tekanan darah, proteksi yang baik terhadap respon kardiovaskuler abnormal selama periode perioperatif, respon yang baik pada saat intubasi, dan efek samping yang minimal atau hampir tidak ada. Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan bahwa ivabradine adalah agen pilihan yang sederhana, aman, ekonomis, mudah digunakan, dan dapat menstabilkan hemodinamik selama tindakan laringoskopi, intubasi, serta selama periode perioperatif hingga pascaoperatif.<sup>20</sup>

Sejauh ini masih sedikit literatur yang membahas mengenai penggunaan

perioperatif ivabradine, oleh karena itu kami tertarik untuk menguji pemberian bisoprolol 5 mg dan ivabradine 5 mg sebagai premedikasi per oral sebelum prosedur laringoskopi dan intubasi untuk mengetahui perbandingan efektivitas keduanya dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian Ivabradine 5 mg lebih efektif dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi dibandingkan dengan Bisoprolol 5 mg?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Pemberian Ivabradine 5 mg lebih efektif dibandingkan Bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

- Tujuan Umum  
Membandingkan efek Ivabradine 5 mg dengan Bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi.
- Tujuan Khusus
  1. Menilai penggunaan Ivabradine 5 mg pada peningkatan tekanan arteri rerata tindakan laringoskopi dan intubasi.
  2. Menilai penggunaan Bisoprolol 5 mg pada peningkatan tekanan

arteri rerata tindakan laringoskopi dan intubasi.

3. Membandingkan penggunaan Ivabradine 5 mg dan Bisoprolol 5 mg pada peningkatan tekanan arteri rerata tindakan laringoskopi intubasi.
4. Menilai penggunaan Ivabradine 5 mg pada peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi dan intubasi.
5. Menilai penggunaan Bisoprolol 5 mg pada peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi dan intubasi.
6. Membandingkan penggunaan Ivabradine 5 mg dan Bisoprolol 5 mg pada peningkatan laju jantung tindakan laringoskopi intubasi.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

- Memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan Bisoprolol dalam menjaga kestabilan hemodinamik dalam prosedur laringoskopi intubasi dan Ivabradine sebagai obat alternatif dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi dan intubasi.
- Dapat menjadi tambahan ilmu pengetahuan baru bahwa Ivabradine 5 mg dapat digunakan sebagai teknik alternatif dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi dan intubasi. Selanjutnya diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Laringoskopi dan Intubasi**

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

##### **2.1.1 Persiapan Laringoskopi dan Intubasi**

Untuk melakukan tindakan laringoskopi dan intubasi dibutuhkan beberapa persiapan. Persiapan tersebut meliputi penilaian saluran nafas dan persiapan dari peralatan yang akan dipakai baik laryngoscope ataupun Endotracheal tube (ETT) yang akan dipakai. Penilaian saluran nafas merupakan langkah awal agar sukses dalam melakukan manajemen saluran nafas. Beberapa manuver dapat dilakukan untuk menilai kesulitan saat melakukan tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea. Untuk menghindari mortalitas dan morbiditas, seorang ahli anastesi harus dapat melakukan ventilasi (dengan atau tanpa intubasi).<sup>1</sup>

Penilaian kesulitan laringoskopi direk meliputi :<sup>21</sup>

1. Pembukaan mulut: Pembukaan mulut lebih besar dari 4 sentimeter antara gigi seri menghasilkan 0 poin sedangkan jarak di bawah menghasilkan 1

poin.

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

Penilaian kesulitan intubasi meliputi :<sup>1,22</sup>

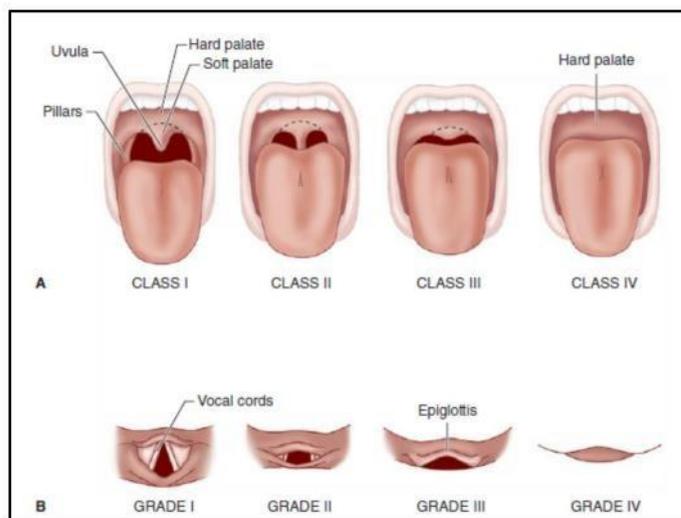
1. Pembukaan mulut : Pada dewasa diharapkan jarak antara gigi seri atas dan

bawah 3 cm atau lebih

2. Klasifikasi Mallampati : merupakan tes yang sering dilakukan untuk memeriksa ukuran lidah di dalam rongga mulut. Semakin besar lidah menghalangi pandangan terhadap struktur faring, maka kemungkinan kesulitan intubasi akan semakin besar.
3. Jarak Thyromental : jarak antara mental dan superior thyroid notch diharapkan lebih dari 3 jari
4. Lingkar leher : lingkar leher lebih dari 27 inchi diduga akan kesulitan dalam visualisasi glotis.

Klasifikasi Mallampati:<sup>1,22</sup>

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



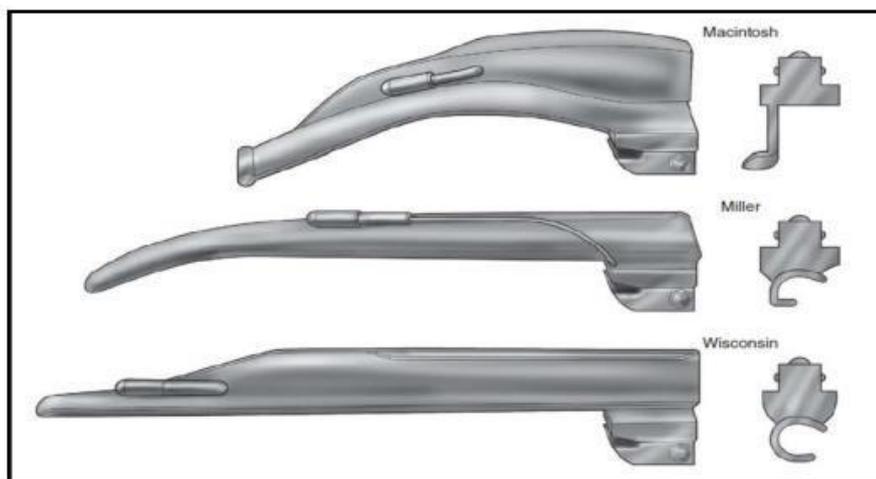
Gambar 1 : A : Klasifikasi Mallampati B : Penilaian visualisasi laring<sup>1</sup>

Laringoskop Intubasi endotrakhea biasanya dilakukan dengan menggunakan laringoskop rigid. Penggunaan laringoskop rigid disukai karena kemudahannya, tingkat kesuksesan yang tinggi, dan dapat memberikan visualisasi yang baik. Selain itu laringoskop dapat juga dipergunakan untuk melakukan pemeriksaan pada laring. Gagang (handle) dari laringoskop rigid biasanya berisi baterai untuk menghidupkan bola lampu (bulb) yang terdapat pada ujung bilah (blade), ataupun pada ujung dari gagang tersebut. Bilah yang sering digunakan pada laringoskop adalah bilah Macintosh dan bilah Miller.<sup>23</sup>

Bilah Macintosh adalah bilah yang lengkung yang ujungnya diletakkan pada vallecula (ruang antara dasar lidah dan epiglotis). Bilah Macintosh memberikan visualisasi yang cukup baik terhadap orofaring dan hipofaring, dan juga dapat memberikan ruang yang cukup untuk masuknya pipa endotrakhea dengan kemungkinan yang kecil terjadinya trauma pada epiglotis. Ukuran bilah ini dibuat dari mulai bilah no.1 sampai no.4, dimana kebanyakan orang dewasa memakai bilah no. 3. Bilah Miller adalah bilah yang lurus yang ujungnya diletakkan dibawah epiglotis. Dengan bilah ini, epiglotis dapat diangkat untuk bisa melihat vocal cords. Bilah Miller memberikan paparan yang baik terhadap glotis, namun memberikan ruang yang lebih kecil untuk bisa melewati orofaring dan hipofaring. Ukuran bilah ini dibuat dari bilah no. 1 sampai no. 4, dimana kebanyakan orang dewasa memakai bilah no. 2 ataupun no. 3.<sup>23</sup>



Gambar 2 : Laringoskop rigid<sup>1</sup>



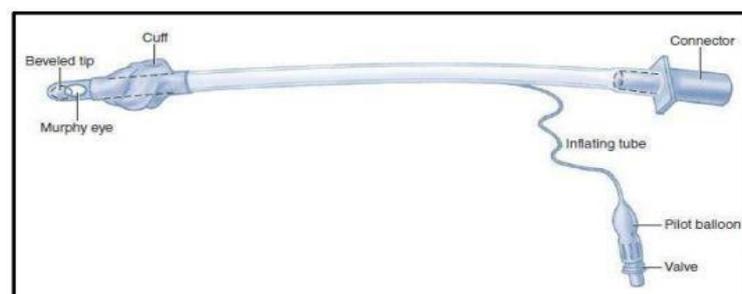
Gambar 3 : Beberapa jenis bilah laringoskop<sup>1</sup>

Pipa endotrakhea (Endotracheal Tube/ETT) biasanya terbuat dari polyvinyl chloride (PVC). Panjang dari ETT diberi tanda dalam satuan centimeters. Sedangkan ukuran diameter dalam (ID) dari ETT dalam satuan millimeters atau bisa juga dengan skala French (diameter luar ETT dalam satuan millimeters dikali tiga). Tahanan terhadap aliran udara, utamanya bergantung pada diameter dari ETT, namun dapat juga dipengaruhi oleh panjang dari ETT dan kelengkungannya. Pilihan diameter yang dipakai adalah dengan memperhitungkan antara penggunaan ukuran ETT yang besar agar aliran udara lebih maksimal, atau menggunakan ETT

dengan ukuran yang lebih kecil agar mengurangi risiko trauma pada saluran nafas. Pada kebanyakan kasus, ETT yang digunakan pada wanita adalah ETT dengan diameter internal 7.0 mm atau 7.5 mm, dan pada pria digunakan ETT dengan diameter internal 8.0 mm.<sup>1,22</sup>

ETT pada dewasa biasanya memiliki valve pada sistem inflasi cuff, balon pilot, selang inflasi dan cuff. Valve berfungsi untuk mencegah keluarnya udara inflasi pada cuff. Balon pilot berguna untuk memperkirakan tekanan yang ada pada cuff. Selang inflasi menghubungkan valve dengan cuff. Dengan dikembangkannya cuff, maka terjadilah tracheal seal. Dan dengan adanya tracheal seal tersebut, akan mencegah terjadinya aspirasi dan akan memudahkan untuk memberikan ventilasi tekanan positif.<sup>1,22</sup> Terdapat dua macam cuff pada ETT: high pressure (low volume), dan low pressure (high volume). ETT cuff yang high pressure sering menyebabkan iskemik pada mukosa trakhea dan kurang sesuai bila digunakan untuk intubasi jangka lama.

ETT cuff yang low pressure sering menyebabkan aspirasi, ekstubasi spontan, dan nyeri tenggorokan oleh karena daerah mukosa yang kontak dengan cuff lebih luas. Namun, karena insidensi yang rendah terjadinya iskemik pada mukosa trakhea maka ETT cuff yang low pressure lebih sering digunakan.<sup>1</sup>



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

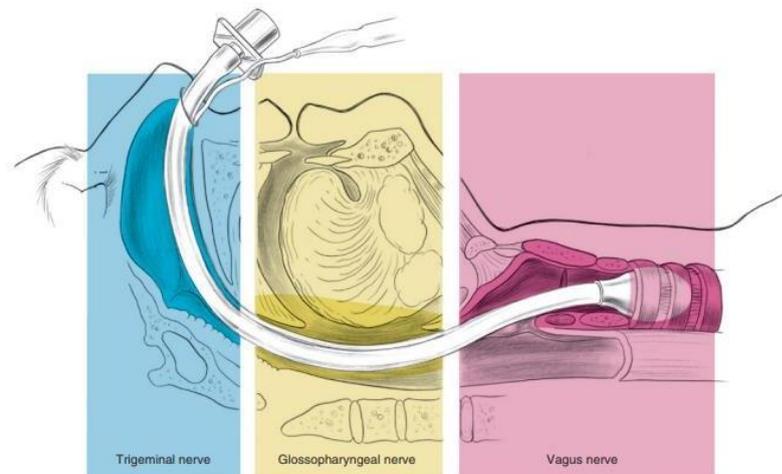
Intubasi orotrakhea dilakukan dengan cara laringoskop dipegang dengan tangan kiri, mulut pasien dibuka dengan cara mendorong gigi premolar pada mandibula pasien dengan ibu jari kanan. Bilah laringoskop dimasukkan ke dalam sisi kanan mulut pasien, dengan berhati-hati agar tidak terkena gigi pasien. Lidah pasien disisihkan ke sisi kiri dengan menggunakan sayap (flange) pada bilah, sehingga dapat memberikan lapangan pandang yang baik untuk memasukkan dan menempatkan ETT. Saat mencapai dasar lidah, dan terlihat epiglotis, maka ujung dari bilah lengkung diletakkan pada vallecula dan ujung dari bilah lurus menekan epiglotis ke dasar lidah sehingga epiglotis akan tertutupi oleh bilah lurus. Kemudian tangan kiri mengangkat gagang laringoskop dengan arah menjauhi pasien untuk menampakkan vocal cords. ETT dipegang dengan tangan kanan seperti memegang pensil dan kemudian dimasukkan ke dalam vocal cord. Cuff ETT diletakkan kira-kira 2 cm setelah melewati vocal cord. Kemudian laringoskop ditarik dan dikeluarkan dari mulut secara perlahan-lahan agar tidak merusak gigi. Cuff dikembangkan secukupnya sehingga tidak terjadi kebocoran udara saat dilakukan ventilasi positif. Setelah tindakan intubasi, untuk memastikan intubasi trakhea berhasil, maka dilakukan inspeksi dan auskultasi pada thoraks dan epigastrium, serta dilakukan pemasangan capnograph. Adanya CO<sub>2</sub> pada capnograph merupakan konfirmasi berhasilnya intubasi trakhea. Jika suara pernafasan hanya terdengar pada satu sisi thoraks saja, maka kemungkinan ETT telah masuk ke bronkus dan harus ditarik sampai udara terdengar di kedua sisi thorak. Kemudian ETT difiksasi untuk menjaga agar tidak bergeser.<sup>1</sup>

### **2.1.2 Respon Fisiologi Laringoskopi dan Intubasi**

Laringoskopi dan intubasi merupakan noxious stimuli yang melalui jalur nyeri (pain pathway) akan menghasilkan respon neuroendokrin. Jalur aferen dibawa oleh nervus glossofaringeus dari jalur trakeo bronkhial melalui nervus vagus yang akan mengaktifasi sistem simpatis. Aktifasi sistem simpatis akan melepaskan katekolamin dari medula adrenal.<sup>1,24,25</sup>

Stimulasi jalan nafas atas karena tindakan laringoskopi dan intubasi akan menyebabkan peningkatan aktifitas simpatis sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Peningkatan tekanan darah berkisar 40-50% dan peningkatan laju jantung berkisar 20%. Peningkatan tekanan arteri rerata saat intubasi berkorelasi dengan peningkatan katekolamin plasma terutama noradrenalin. Efeknya terjadi sekitar 30 detik setelah intubasi, puncaknya pada menit ke 3, dan berlangsung selama kurang dari 10 menit sesudahnya.<sup>4-6</sup>

Tindakan laringoskopi dan intubasi trakea mengakibatkan peningkatan tonus simpatis yang secara klinis dapat dilihat dengan meningkatnya respon kardiovaskular berupa tekanan darah dan laju jantung.<sup>4</sup> Mekanisme respon kardiovaskular terhadap intubasi merupakan reflek simpatis terhadap stimulasi mekanik pada laring dan trakea.<sup>5,6,26</sup>



Gambar 5 : Persarafan sensoris dari saluran nafas.<sup>27</sup>

Peningkatan aktivitas simpatis juga berkorelasi positif dengan kadar katekolamin plasma, tetapi hemodinamik lebih cepat pulih dibandingkan kadar katekolamin plasma.<sup>5</sup> Tekanan darah dan laju jantung naik dalam waktu 5 detik setelah laringoskopi kemudian mencapai puncak dalam waktu 1-2 menit dengan kenaikan tekanan arteri rerata berkisar 50-70 mmHg. Perubahan tekanan darah dan laju jantung direkomendasikan tidak boleh melebihi 20% dari nilai dasar, terutama pada penderita dengan riwayat atau memiliki resiko iskemia jantung.<sup>5,6</sup> Kenaikan nadi berperan menyebabkan terjadinya iskemia miokard dibandingkan tekanan darah karena kenaikan laju jantung dapat meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium dan menurunkan hantaran oksigen miokardium, walaupun kenaikan tekanan darah meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium dan meningkatkan hantaran oksigen miokardium tetapi pada kondisi tertentu seperti terjadinya sklerotik pada arteri koronaria, hantaran oksigen ke otot miokardium juga terganggu.<sup>28,29</sup>

## **2.2 Bisoprolol**

Bisoprolol adalah beta-bloker kardioselektif yang mekanismenya dikaitkan dengan hambatan reseptor beta-1 ( $\beta_1$ ). Bisoprolol merupakan  $\beta_1$  selektif kuat, dan lebih kardioselektif dibandingkan dengan metoprolol. Pada manusia, bisoprolol selektivitas 2x lipat lebih tinggi dari atenolol. Dosis 10 mg setara dengan atenolol 100 mg. Obat ini memiliki waktu paruh distribusi 2-6 jam dan dengan demikian memiliki durasi aksi panjang sekitar 24 jam. Bisoprolol bersifat 50% lipofilik sehingga dimetabolisme oleh hati, dan 50% hidrofilik sehingga diekskresikan oleh ginjal.<sup>30</sup>

Reseptor  $\beta_1$  terutama terdapat di jantung, usus, jaringan ginjal yang mensekresi renin, bagian-bagian mata yang bertanggung jawab untuk produksi aqueous humor, jaringan adiposa dan sampai pada tingkat yang terbatas yaitu jaringan bronkial. Reseptor beta-2 ( $\beta_2$ ) mendominasi pada otot bronkus dan pembuluh darah halus, saluran pencernaan, rahim, jaringan pankreas yang mensekresi insulin dan sampai tingkat yang terbatas yaitu jantung dan arteri koroner besar.<sup>31</sup>

### **2.2.1 Mekanisme Kerja**

Menurut definisi, beta bloker adalah penghambat reseptor beta. Secara struktural, beta bloker ini menyerupai katekolamin. Beta bloker adalah inhibitor kompetitif, yang mekanismenya tergantung pada rasio konsentrasi beta bloker dengan konsentrasi katekolamin di jalur beta-adrenoseptor:<sup>31</sup>

1. Blokade/hambatan dari reseptor  $\beta_1$  jantung menyebabkan penurunan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan kecepatan kontraksi jantung.

Denyut jantung dikalikan dengan tekanan darah sistolik (yaitu, Produk Tekanan Laju atau Rate Pressure Product (RPP) berkurang saat istirahat dan selama latihan, dan hal ini tercermin dalam kebutuhan oksigen miokard yang berkurang.

2. Efek anti aritmia beta bloker adalah depresi dari fase 4 depolarisasi diastolik. Beta bloker efektif dalam menghilangkan aritmia yang diproduksi oleh peningkatan katekolamin. Jalur impuls maksimum yang melalui nodus atrioventrikular (AV) berkurang dan tingkat konduksi diperlambat.
3. Beta bloker menurunkan aktivitas sistem renin angiotensin dengan menghambat keluarnya renin dari sel jukstaglomerular ginjal.
4. Beta bloker mengganggu aktivitas vasokonstriktor dari saraf simpatis. Tindakan ini sebagian bertanggung jawab untuk efek antihipertensi dari beta bloker.

Mekanisme kerja bisoprolol antara lain(1) penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung, (2) hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomerular ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II, (3) efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan aktivitas neuron adrenergik perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin.<sup>30</sup>

Agen kardioselektif dapat memicu bronkospasme pada pasien yang rentan, dan ini tidak berbeda dari obat non kardioselektif. Bila bronkospasme terjadi pada pasien yang mendapat obat kardioselektif, maka pasien akan merespon stimulant beta-2 ( $\beta_2$ ) seperti albuterol (salbutamol). Beta bloker tidak boleh diberikan kepada

pasien dengan asma bronkial atau bronkitis kronis parah atau emfisema. Bisoprolol adalah yang beta bloker paling kardioselektif yang tersedia dan lebih aman daripada metoprolol untuk pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pada manusia, obat memiliki dua kali lipat lebih tinggi beta1-selektivitas dari atenolol.<sup>31</sup> Hipoglikemia merangsang peningkatan pelepasan katekolamin, yang pada akhirnya akan meningkatkan glukosa darah. Pemulihan dari hipoglikemia mungkin akan tertunda dengan penggunaan obat beta bloker selektif. Insiden hipoglikemia lebih tinggi pada pasien diabetes tergantung insulin yang juga mendapat beta bloker non selektif. Glikolisis dan lipolisis di otot rangka dimediasi terutama oleh  $\beta$ 2-reseptor. Sekresi insulin dimediasi oleh  $\beta$ 2. Glukosa-sulfonilurea yang menstimulasi insulin dihambat oleh beta-bloker. Beta-bloker dapat meningkatkan glukosa darah 1,0-1,5 mmol/L.<sup>31</sup>

Berikut berbagai efek penggunaan beta bloker pada pembuluh darah :<sup>31</sup>

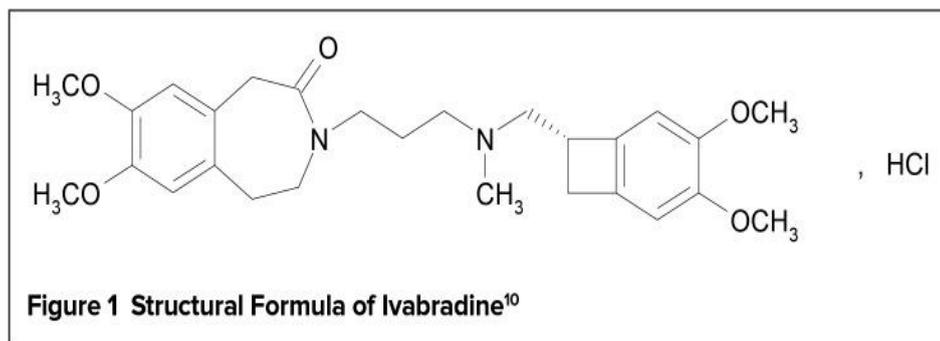
1. Hiperagregasi trombosit akibat peningkatan katekolamin dapat dinormalkan dengan penggunaan beta bloker. Tahap kedua dari agregasi platelet, yang diinduksi oleh adenosin difosfat, katekolamin, kolagen, atau trombin juga dapat dihapuskan atau dihambat. Beta bloker juga mampu memblokir serotonin yang dilepaskan dari trombosit dan menghambat ikatan platelet dengan kolagen.
2. Beta bloker dapat meningkatkan aterosklerosis dengan menurunkan tingkat HDL. Beta bloker tidak menurunkan kolesterol total serum. Bisoprolol yang merupakan  $\beta$ 1 selektif, tidak secara signifikan menurunkan HDL-C.
3. Beta bloker menurunkan kekuatan dan kecepatan kontraksi jantung,

penurunan RPP dan karena itu mengurangi stres hemodinamik pada dinding arteri.

4. Beta bloker meningkatkan waktu perfusi diastolik koroner dan aliran darah koroner karena bradikardia memperpanjang waktu pengisian diastolik sehingga meningkatkan pasokan darah koroner sementara mengurangi kebutuhan oksigen miokard serta pengurangan stres hidrolik di koroner

### 2.3 Ivabradine

Ivabradine atau 3-[3-[[[(7S)-3,4-dimethoxy-7-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienyl]methyl-methylamino]propyl]-7,8-dimethoxy-2,5-dihydro-1H-3-benzazepin-4-one atau C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> adalah agen kardiotonik yang menghambat kanal I funny (If). Struktur kimia dari ivabradine mengandung dua cincin: satu benzazepinone dan satu benzosiklobutana yang berhubungan dengan rantai azapentana.<sup>32</sup>



Gambar 6. Struktur Ivabradine<sup>33</sup>

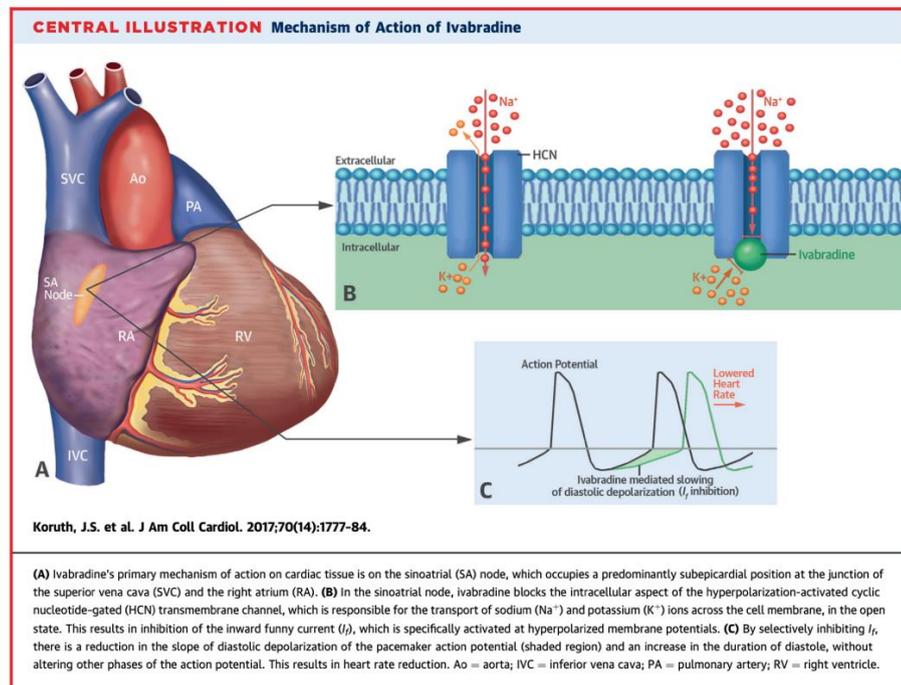
Ivabradine menghambat aktivitas pacemaker dari nodus sinoatrial. Prinsip kerja Ivabradine adalah menurunkan depolarisasi spontan sehingga memperpanjang waktu interval antara aksi potensial di nodus sinoatrial sehingga menurunkan detak jantung. Ivabradine adalah obat penurun denyut jantung murni

yang bekerja khusus pada nodus sinoatrial dengan menghambat secara selektif nukleotida siklik yang teraktivasi melalui hiperpolarisasi (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide/HCN) dengan memasuki dan berikatan ke situs saluran intraseluler tanpa mempengaruhi arus ion jantung lainnya.<sup>34</sup> Secara umum, ivabradine digunakan untuk pengobatan angina pektoris dan gagal jantung di orang dewasa dengan denyut jantung yang meningkat dan irama sinus.<sup>9</sup>

### **2.3.1 Mekanisme Kerja Ivabradine**

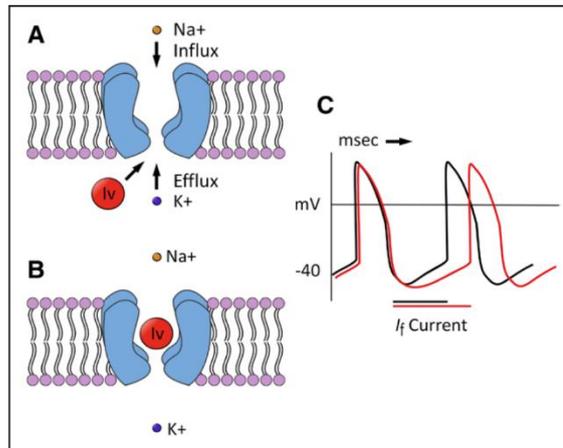
Ivabradine adalah obat selektif yang disintesis dengan tujuan utama menurunkan denyut jantung. Agen ini adalah senyawa organik yang digunakan dalam bentuk hidroklorida. Kapasitas nodus sinoatrial sangat unik karena secara spontan menyebabkan diastolik lambat dengan depolarisasi, mendorong tegangan membran menjauh dari tingkat hiperpolarisasi pada satu aksi potensial menuju ambang untuk memulai potensial aksi berikutnya. Aktivitas aksi potensial secara terintegrasi dipengaruhi oleh beberapa kanal ion yang memengaruhi depolarisasi diastolik spontan, salah satunya adalah kanal  $I_f$ .<sup>35</sup>

Kanal  $I_f$  adalah kanal yang diaktivasi dengan proses hiperpolarisasi  $Na^+/K^+$  yang diregulasi oleh sistem saraf otonom. cAMP secara langsung memodulasi HCN dengan meningkatkan pembukaan kanal selama fase diastol dan dengan demikian depolarisasi menjadi lebih cepat sehingga dapat meningkatkan denyut jantung.<sup>32,33</sup>



Gambar 7. Mekanisme kerja ivabradine untuk menurunkan denyut jantung.<sup>36</sup>

Kanal  $I_f$  memiliki aktivasi kinetik yang lambat dan kemampuan permeabilitas campuran terhadap ion natrium dan kalium. Ketika kanal terbuka, aliran masuk utama adalah depolarisasi yang dikontrol oleh ion natrium dalam kondisi fisiologis normal. Aktivitas pacu jantung dikendalikan oleh miosit sinoatrial. Kanal  $I_f$  dihambat secara selektif and spesifik tergantung dosis ivabradine yang diberikan. Dalam kinerjanya, inhibisi dapat secara selektif menurunkan denyut jantung dan juga menurunkan takikardi akibat stimulasi simpatis. Aksi selektif ivabradine tidak memengaruhi konduksi ventrikel, repolarisasi ventrikel, dan kontraktilitas jantung.<sup>33,35</sup>



Gambar 8. Inhibisi kanal HCN oleh ivabradine.<sup>37</sup>

Pada gambar di atas diilustrasikan bahwa ivabradine menghambat (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide/HCN. Kanal HCN normal menyebabkan fase diastolik I terjadi seperti pada gambar (A), sedangkan ivabradine (Iv) menghambat bagian ion dengan cara yang bergantung pada arus yang melewati kanal (B), sehingga berdampak pada melambatnya depolarisasi diastolik (merah) dan denyut jantung (C).<sup>37</sup>

### 2.3.2 Farmakodinamik

Ivabradine bersifat dose-dependent dalam menurunkan denyut jantung. Penurunan denyut jantung yang besar terjadi pada subyek dengan denyut jantung dengan baseline yang lebih tinggi. Ivabradine dapat menurunkan denyut jantung sebanyak 10 denyut per menit baik saat istirahat atau saat beraktivitas, dalam dosis yang direkomendasikan. Pada dosis yang lebih tinggi, ivabradine dapat menyebabkan efek plateau.<sup>38</sup> Menurut beberapa hasil penelitian, penggunaan ivabradine tidak direkomendasikan pada pasien yang target denyut jantungnya di atas 60 denyut per menit.<sup>33</sup>

### **2.3.3 Farmakokinetik**

Ivabradine secara dominan dimetabolisme di hati dan usus oleh enzim sitokrom P450 (CYP) 3A4. Metabolit aktif ivabradine adalah N-desmethyl ivabradine (S-18982), yang bersirkulasi di plasma pada konsentrasi 40% dan juga dimetabolisme oleh CYP3A4. Waktu paruh distribusi ivabradine adalah 2 jam dan waktu paruh efektifnya adalah 12 jam. Ivabradine diekskresikan melalui feses dan urin.<sup>33</sup>

Sebanyak 70% berikatan ke protein plasma dan volume distribusinya stabil pada 100 l. Konsentrasi rata-rata Ivabradine di plasma adalah 10 ng/ml. Sejauh ini belum banyak penelitian yang membahas mengenai interaksi ivabradine dengan obat lain. Beberapa obat yang pernah diteliti tidak semuanya memiliki atau hanya memiliki interaksi minim yang diamati dalam berbagai macam senyawa termasuk senyawa sedang atau lemah inhibitor CYP3A4 seperti omeprazole, lansoprazole, karbamazepin, fenitoin, dan Hypericum perforatum.<sup>32</sup>

### **2.3.4 Kontraindikasi**

Kontraindikasi ivabradine adalah pada pasien dengan gagal jantung akut dekompensata, gangguan hati yang berat, tekanan darah di bawah 90/50 mmHg, denyut jantung di bawah 60 denyut per menit sebelum pemberian Ivabradine, atau pasien yang bergantung pada pacemaker. Ivabradine juga dikontraindikasikan pada pasien yang menggunakan obat-obatan yang dapat menghambat CYP3A4.<sup>33,36</sup>

### **2.3.5 Dosis**

Dosis terapeutik ivabradine berkisar antara 2.5 – 7.5 mg yang diberikan dua

kali sehari pada pasien dengan angina pectoris atau gagal jantung.<sup>17</sup> Pada sebuah penelitian Perioperative CardioproTectioN With Ivabradine in Non-cardiac Surgery (PROTECTIN) yang sedang dilakukan oleh Pinto et al di Geneva yang masih dalam fase keempat, menggunakan dosis bervariasi dari 2.5 – 7.5 mg dua kali per hari dari pagi hari di hari operasi hingga hari kedua pasca operasi yang disesuaikan dengan denyut jantung pasien. Pada percobaan klinis ini, Ivabradine digerus dan dimasukkan ke dalam kapsul.<sup>19</sup>

### **2.3.6 Efek Samping**

Efek samping Ivabradine yang paling sering terjadi adalah bradikardia, atrial fibrilasi. Sedangkan efek samping non kardiovaskuler yang sering didapatkan pada pasien adalah gangguan penglihatan. Gangguan penglihatan disebabkan oleh ikutnya terjadi aktivasi hiperpolarisasi pada kanal Ih di retina.<sup>36</sup> Selain itu, Ivabradine juga berpotensi untuk bersifat teratogenik dan penggunaan pada perempuan usia produktif harus dalam pengawasan ketat. Pada sebuah percobaan yang dinamakan Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial (SHIFT), efek samping yang sering terjadi adalah gagal jantung, bradikardia simptomatik dan asimptomatik, atrial fibrilasi, phosphene, dan penglihatan kabur.<sup>36,39</sup>

## **2.4 Fluktuasi Hemodinamik**

Kestabilan hemodinamik adalah kondisi fisiologis yang terjadi karena aliran darah dan perfusi yang adekuat hingga ke organ sehingga respon tubuh berupa stres hemodinamik tidak terjadi. Fluktuasi hemodinamik dapat menyebabkan respon

stres hemodinamik yang menyebabkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, yang akan berdampak langsung terhadap luaran klinis dari pasien.<sup>8,10</sup> Pemeliharaan perfusi jaringan adalah suatu kewajiban dari kacamata anestesi selama periode perioperatif. Ketidakstabilan hemodinamik perioperatif dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular. Menariknya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa komplikasi jantung perioperatif berhubungan dengan ketidakstabilan hemodinamik intraoperatif, daripada hipertensi intraoperatif akut saja.<sup>8</sup>

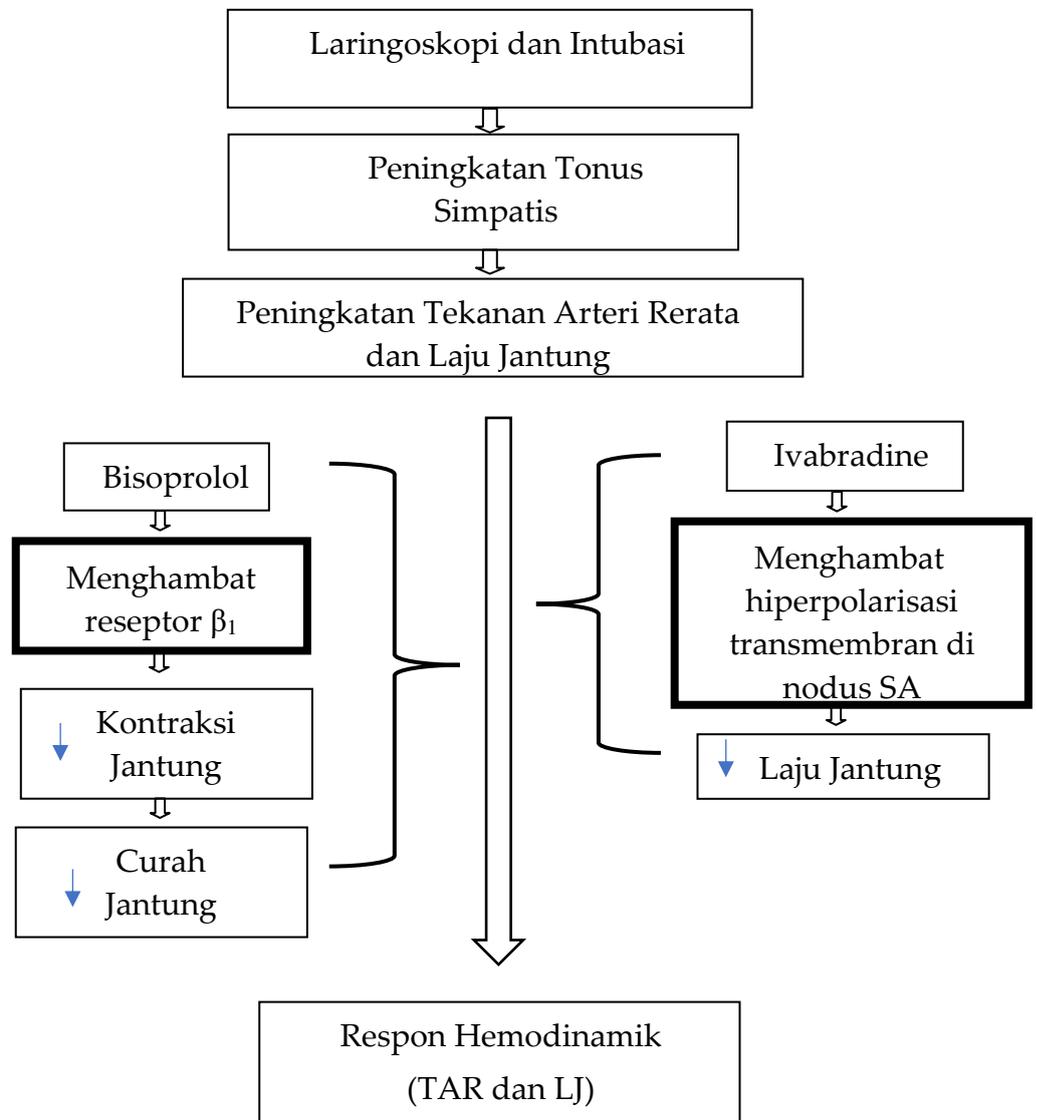
Takikardi atau denyut jantung yang cepat akan menyebabkan konsumsi oksigen miokard meningkat sehingga menyebabkan waktu perfusi diastolik menurun. Selain itu, tekanan darah akan meningkat dan dapat mengakibatkan induksi aritmia ventrikel.<sup>9</sup> Secara umum, instabilitas hemodinamik perioperatif dikaitkan dengan luaran klinis postoperatif yang buruk. Fluktuasi besar dalam tekanan darah untuk durasi yang pendek dapat menyebabkan efek samping yang besar, fluktuasi minimal untuk durasi yang lama juga dikaitkan dengan hasil yang merugikan yaitu kerusakan organ vital dan berakhir dengan kerusakan organ vital.<sup>10,11</sup> Hingga saat ini, belum ada definisi universal terkait hipotensi selama anestesi berlangsung. Hanya saja berdasarkan beberapa penelitian, penurunan 40% pada Tekanan Arteri Rerata (TAR) dan episode TAR <50 mmHg selama operasi dikaitkan dengan kejadian jantung pada pasien berisiko tinggi. Bahkan episode singkat TAR intraoperatif <55 mmHg dikaitkan dengan cedera ginjal akut dan cedera miokard setelah operasi non-kardiak.<sup>40</sup>

Pada pasien dengan hipertensi kronis yang menjalani operasi non-jantung elektif, nilai TAR yang umumnya ditargetkan yaitu lebih tinggi dari 70 mmHg

mungkin masuk akal, idealnya disesuaikan dengan kondisi klinis dan jenis operasi yang dilakukan. Bahkan tekanan sistolik, tekanan diastolik, dan TAR ditemukan memiliki kemampuan diskriminatif yang sebanding untuk mengevaluasi risiko cedera organ, oleh karena itu TAR adalah penentu utama perfusi organ.<sup>11,40</sup> Komplikasi fluktuasi hemodinamik yang paling ditakutkan karena mengancam jiwa adalah penyakit kardiovaskular dan penyakit serebral. Pada tahun 1951, King et al mengemukakan bahwa respon stres simpatik terhadap laringoskopi dan intubasi endotrakeal dapat menyebabkan fluktuasi hemodinamik. Pada tahun 1977, serangkaian penelitian menyimpulkan bahwa respons stres pada pasien yang dianestesi mungkin lebih berbahaya pada pasien hipertensi, insufisiensi miokard, atau penyakit serebrovaskular atau yang bisa disebut dengan pasien-pasien berisiko tinggi.<sup>8</sup>

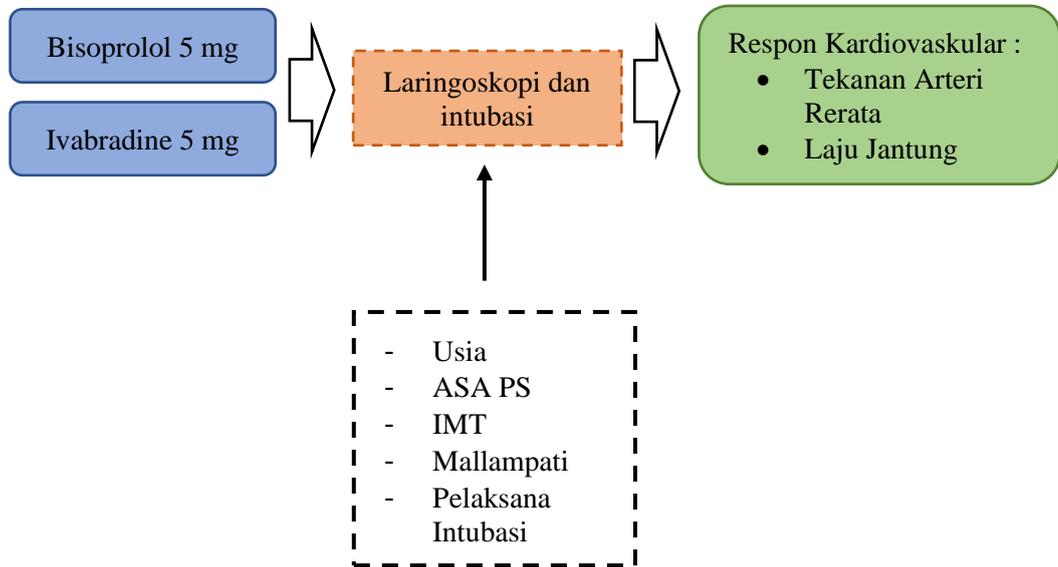
Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan fluktuasi hemodinamik selama periode operatif seperti prosedur manipulasi jalan napas, luaran klinis kardiovaskuler berupa Perioperative Myocardial Ischemia (PMI), dll. Penatalaksanaan perioperatif untuk menjaga kestabilan hemodinamik adalah kunci utama anestesi. Beberapa strategi yang digunakan adalah berupa pemberian medikasi seperti beta-blocker,  $\alpha_2$  agonis, calcium channel blocker, analgesik, hingga teknik seperti meminimalisir periode laringoskopi hingga kurang dari 15 detik. Salah satu metode alternatif yang diperkenalkan adalah penggunaan agen kardiotonik yaitu ivabradine yang dianggap dapat bekerja secara efektif untuk menjaga kestabilan hemodinamik dengan efek samping yang minimal.<sup>8</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka teori penelitian

## 2.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

-  Variabel Independen
-  Variabel Antara
-  Variabel Kendali
-  Variabel Dependen

Gambar 10. Kerangka Konsep