

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS TRAMADOL 0,5 mg/kgBB  
DENGAN PETIDIN 0,5 mg/kgBB INTRA VENA DALAM  
PENCEGAHAN MENGGIGIL SETELAH ANESTESI SPINAL  
PADA *TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE***

*Effectivity comparison between intravenous tramadol 0,5  
mg/kgBW with pethidine 0,5 mg/kgBW as prevention of  
shivering after spinal anesthesia in  
transurethral resection of the prostate*

**ANTONIUS LINO**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS TRAMADOL 0,5 mg/KgBB  
DENGAN PETIDIN 0,5 mg/KgBB DALAM PENCEGAHAN  
MENGGIGIL SETELAH ANESTESI SPINAL PADA  
*TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister  
Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

**ANTONIUS LINO**

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

**TESIS****PERBANDINGAN EFEKTIFITAS TRAMADOL 0,5 mg/KgBB  
DENGAN PETIDIN 0,5 mg/KgBB DALAM PENCEGAHAN  
MENGIGIL SETELAH ANESTESI SPINAL PADA  
*TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE***

Disusun dan diajukan oleh :

**ANTONIUS LINO**

Nomor Pokok : P1507210080

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 15 Agustus 2012

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

**Prof. dr. A. Husni Tanra, PhD, SpAn**

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik,

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**Dr. dr. M Ramli A, SpAn-KAP-KMN**

Anggota

Direktur Program Pascasarjana

Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc**

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Menggigil setelah anestesi merupakan keadaan yang sangat tidak nyaman bagi penderita. Di samping memberikan rasa tidak nyaman, menggigil meningkatkan konsumsi oksigen. Menggigil ringan meningkatkan konsumsi oksigen yang setara dengan latihan ringan, sedangkan menggigil berat meningkatkan konsumsi oksigen 100-600 %. Menggigil menginduksi terjadinya arterial hipoksemia, asidosis laktat, meningkatkan respon stres, meningkatkan tekanan intraokuler, dan tekanan intrakranial (Javaherforoosh, 2009; Adithi, 2007; Atashkhoyi, 2008).

Menggigil harus dicegah karena dengan meningkatnya kebutuhan oksigen dan produksi karbon dioksida, tubuh akan melakukan kompensasi berupa peningkatan laju nadi, tekanan darah dan *cardiac output*. Keadaan ini sangat tidak menguntungkan bagi pasien dengan gangguan fungsi kardiovaskular dan pulmonal seperti *cardiac arrhythmia*, gagal jantung, infark miokardium dan hipertensi, terutama pada pasien usia lanjut (Adithi, 2007; Tsai, 2008).

Anestesi spinal merupakan teknik yang sering dipilih untuk TURP, namun sering menimbulkan efek menggigil sebagai respon pengaturan suhu

akibat hipotermia. Insiden menggigil setelah anestesi spinal pada TURP mencapai hingga 50%. (Yao, 2008)

Beberapa metode non farmakologi maupun farmakologi digunakan untuk mencegah terjadinya menggigil. Metode non farmakologi seperti penggunaan penghangat elektrik, penghangat udara, blanket, menghangatkan ruang operasi, menghangatkan cairan infus. Metode farmakologi menggunakan ketanserin, nefopam, petidin, alfentanil, doxapram, tramadol, klonidin telah uji dalam beberapa penelitian (Adithi, 2007).

Opioid merupakan obat yang paling sering dan paling efektif untuk menangani menggigil paska anestesi, dimana petidin paling efektif dibanding opioid lainnya. Namun petidine dapat menyebabkan sedasi, euphoria, mual, muntah dan depresi ventilasi sebagaimana morphine (Kose, 2008).

Jalur neurotransmitter penyalur sinyal dari pusat pengatur suhu (hipotalamus) ke otot skelet (efektor) belum jelas dimengerti, tetapi kemungkinan melibatkan beberapa tingkat integrasi informasi dan sejumlah neurotransmitter. Serotonin (5-hydroxytryptamine[5-HT]) merupakan golongan amine yang berperan sebagai neurotransmitter yang ditemukan di otak dan medula spinalis (Atashkhoyi, 2008; Tsai, 2008).

Tramadol merupakan opioid kerja sentral, bekerja menghambat penyatuan kembali norepinefrin dan 5-hydroxytryptamin dan memfasilitasi pelepasan 5-HT. Efek samping pemberian tramadol adalah mual, muntah,

pusing, sakit kepala, mengantuk, berkeringat, mulut kering, efek ini nampaknya berhubungan dengan dosis. Tidak seperti opioid lain, tramadol tidak menyebabkan depresi nafas atau kardiovaskuler pada dosis yang direkomendasikan (Tsai, 2008; Bhattacharya, 2003)

Penelitian yang dilakukan oleh Javaherforoosh dkk, terhadap 90 pasien ASA 1 dan 2 yang menjalani seksio sesaria menyimpulkan bahwa tramadol 1 mg/kgbb efektif mencegah terjadinya menggigil setelah anestesi spinal dibandingkan kontrol. Penelitian yang dilakukan oleh Saha dkk, juga menemukan tramadol 1 mg/kgbb efektif menurunkan insiden dan derajat menggigil pada pasien yang menjalani *open* kolesistektomi maupun laparoskopi kolesistektomi.

Mohta dkk (2009) membandingkan tramadol 1,2, dan 3 mg/kgBB dengan petidin 0,5 mg/kgBB yang diberikan pada pasien yang menjalani anestesi umum dan menyimpulkan bahwa ketiga dosis tramadol efektif dibandingkan dengan petidin dalam pencegahan terjadinya menggigil, namun insiden mual dan muntah ditemukan 30 % pada penggunaan tramadol.

Penelitian ini bertujuan membandingkan efektifitas tramadol 0,5 mg/kgBB dengan petidin 0,5 mg/kgBB yang paling sering digunakan untuk mencegah terjadinya menggigil, setelah anestesi spinal pada TURP.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah tramadol 0,5 mg/kgBB lebih efektif dibandingkan petidin 0,5 mg/kgBB dalam pencegahan menggigil setelah anestesi spinal pada TURP?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Membandingkan efektifitas tramadol 0,5 mg/kgBB dengan petidin 0,5 mg/kgBB dalam pencegahan menggigil setelah anestesi spinal pada TURP

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan kejadian menggigil pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB dengan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB
- b. Membandingkan derajat menggigil pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB dengan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB
- c. Membandingkan efek samping pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB dengan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB

#### **D. Hipotesis**

1. Kejadian menggigil pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB
2. Derajat menggigil pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB
3. Efek samping pada kelompok tramadol 0,5 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan kelompok petidin 0,5 mg/kgBB

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan tambahan informasi ilmiah tentang efektifitas tramadol 0,5 mg/kgBB dalam mencegah terjadinya menggigil setelah anestesi spinal pada TURP
2. Dapat diaplikasikan sebagai alternatif pencegahan menggigil setelah anestesi spinal
3. Dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya tentang peranan tramadol dalam pencegahan menggigil pada berbagai jenis pembedahan lainnya

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Mekanisme Pengaturan Suhu

Sistem pengaturan suhu sama dengan fisiologi sistem kontrol lain sebagai mekanisme *feed back negative*. Tempat-tempat khusus pengatur suhu adalah hipotalamus, yang mengintegrasikan sinyal afferent dari sel-sel suhu sensitif yang ditemukan di jaringan termasuk otak, spinal cord, *central core tissue*, pernafasan, gastrointestinal dan permukaan kulit. Proses informasi pengaturan suhu melalui tiga tahap yaitu: (1) penerima suhu afferent (reseptor); (2) pusat pengatur; dan (3) respon efferent (efektor) (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

##### 1. Reseptor Afferent Suhu

Sel-sel tubuh yang sensitif terhadap suhu terdapat di medulla spinalis, permukaan kulit, dan anterior hipotalamus sendiri (*area preoptica*). Sel-sel suhu anterior hipotalamus mendeteksi suhu dari darah arteri karotis interna (Collins, 1996; Sessler, 2009).

Informasi suhu dingin ditransmisikan ke area preoptik hipotalamus oleh serabut 'A' delta dengan kemampuan menyalurkan impuls suhu maksimal 25-30°C, sedangkan informasi panas ditransmisikan oleh serabut 'C' tidak

bermielin dengan kemampuan menyalurkan impuls suhu maksimal 45-50°C. Semua informasi afferent suhu disalurkan melalui traktus spinotalamikus di anterior spinal cord. Beberapa neurotransmitter juga terlibat dalam pengaturan suhu. Jika otak monyet yang bersuhu normal diberikan cairan otak monyet yang sudah didinginkan, maka akan timbul demam, sedangkan jika diberikan cairan otak monyet yang sudah dihangatkan, maka akan timbul hipotermia (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

## 2. Pusat Pengatur

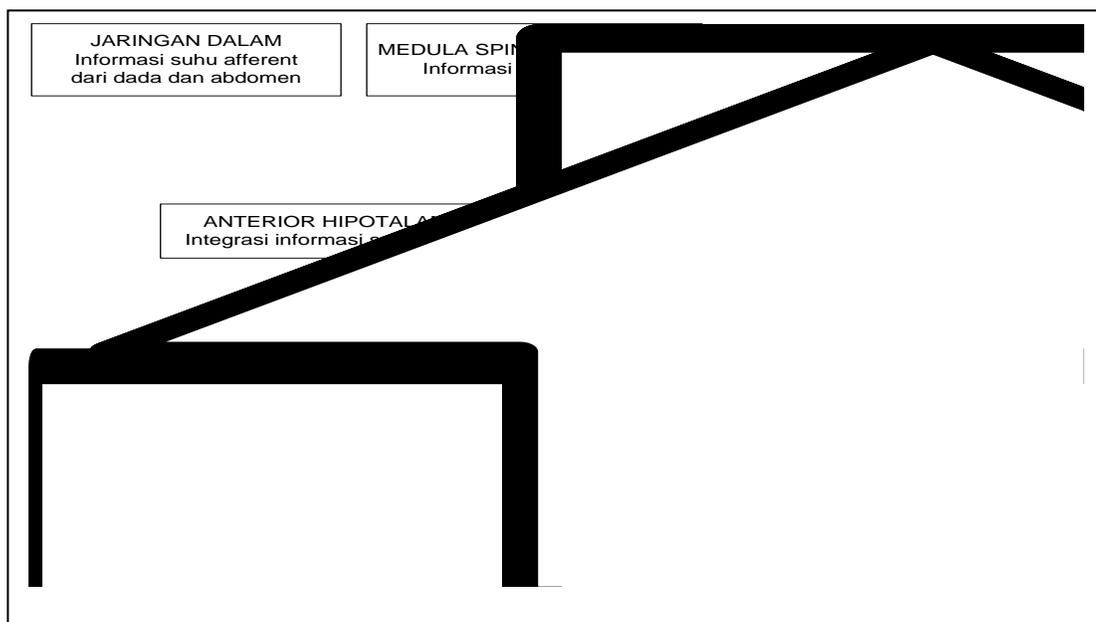
Hipotalamus sebagai pusat pengatur suhu diketahui oleh Aronsohn dan Sachs tahun 1985. Hipotalamus mengatur suhu dengan mengaktifkan atau menghambat mekanisme pengeluaran panas. Hipotalamus anterior berperan menggabungkan informasi suhu afferent, sedangkan hipotalamus posterior mengatur penyaluran respon ke efektor (Luginbuehl, 2005). Perubahan suhu darah yang dirasakan *end-organ* sensitif permukaan kulit, medula spinalis dan jaringan dalam tubuh dikumpulkan di area preoptik anterior hipotalamus, kemudian dibandingkan dengan ambang suhu panas dan dingin, dan akhirnya hipotalamus posterior mengatur mekanisme pembentukan dan pelepasan panas berdasarkan *set point* pada suhu oral sekitar 36,9°C untuk mengatur suhu tubuh. Peningkatan suhu darah memicu mekanisme pelepasan panas, dimana peningkatan suhu sebesar 0,1°C akan meningkatkan aliran darah kulit sebesar 15 cc/menit, sehingga dilepaskan

energi 1 kal/detik melalui keringat. Bagaimana tubuh menentukan ambang suhu, belum sepenuhnya dimengerti, kemungkinan melibatkan *inhibisi potensial postsinaptic* di neuron hipotalamus, yang dimodulasi oleh norepinephrin, dopamine, 5-HT (serotonin), acetylcholin, prostaglandin E1, dan neuropeptides (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

Respon pengaturan suhu ditentukan oleh suhu rata-rata tubuh yang meliputi permukaan kulit, medulla spinalis, hipotalamus, bagian lain dari otak dan jaringan dalam dari perut dan dada. *Interthreshold range* diartikan sebagai suhu antara berkeringat dan vasokonstriksi yang tidak memicu respon pengaturan suhu yaitu  $0,2^{\circ}\text{C}$  dan null zone antara berkeringat dan menggigil adalah  $0,6^{\circ}\text{C}$ . Variasi ambang suhu harian berkisar  $0,5-1^{\circ}\text{C}$  yang dipengaruhi oleh latihan fisik, menstruasi, nutrisi, infeksi, hipo dan hipertiroiditis, obat (termasuk alkohol, sedative, dan nikotine) dan adaptasi panas/dingin. Wanita memiliki *set-point* lebih tinggi dibandingkan pria. Pengaturan suhu dan ambang menggigil masih terjaga baik hingga usia 80 tahun (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005).

Secara normal respon terhadap dingin (penurunan suhu  $0,1-0,2^{\circ}\text{C}$  dibawah suhu normal  $37^{\circ}\text{C}$ ) adalah vasokonstriksi yang akan mencegah pelepasan panas, sedangkan respon terhadap panas (suhu diatas  $38^{\circ}\text{C}$  atau sekitar  $1^{\circ}\text{C}$  diatas core temperature normal) adalah vasodilatasi, yang akan mengaktifkan mekanisme pelepasan panas. Penurunan core temperature  $0,4-0,6^{\circ}\text{C}$  dibawah  $37^{\circ}\text{C}$  akan mengaktifkan *nonshivering termogenesis*.

Anestesi umum menghambat mekanisme pengaturan suhu sentral, dimana dibutuhkan penurunan core temperature sampai  $2,5^{\circ}\text{C}$  dibawah  $37^{\circ}\text{C}$  atau sekitar  $34,5^{\circ}\text{C}$  untuk mengaktifkan pusat pengatur suhu sebagai respon terhadap suhu dingin, dibandingkan yang tidak dianestesi (Sessler, 2009).



Gambar 1. Ilustrasi jalur pengaturan suhu dengan informasi afferent diintegrasikan ke anterior hipotalamus dan pencetusan respon efferent posterior hipotalamus (Luginbuehl, 2005)

### 3. Respon Efferent (Efektor)

Mekanisme utama pengaturan suhu adalah pelepasan atau penyimpanan panas. Hambatan mekanisme pelepasan panas merupakan usaha penting untuk menjaga atau meningkatkan suhu. Peningkatan laju metabolisme merupakan mekanisme buruk melawan dingin. Respon

sesungguhnya merupakan reaksi yang kompleks antara kulit dan core temperature dan dipengaruhi oleh beberapa faktor lain. Respon efferent (perubahan tingkah laku, vasokonstriksi, vasodilatasi, menggigil, *termoregulation non shivering*, dan berkeringat) dimediasi menurut interpretasi pusat akan perangsangan afferent (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005).

### **B. Peranan Neurotransmitter Dalam Pengaturan Suhu**

Teori monoamine pengaturan suhu dicetuskan oleh Feldberg dan Myers (1963), yang menduga bahwa terdapat keseimbangan norepinephrine dan serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) di preoptik anterior hipotalamus yang mengatur *set-point*. Awalnya, respon khusus pengaturan suhu didemonstrasikan pada kucing dengan penyuntikan langsung neurotransmitter adrenergik dan serotoninergik ke dalam intracerebroventrikuler. Monoamine menunjukkan efek yang berlawanan, dimana 5-HT menyebabkan menggigil dan vasokonstriksi yang akan meningkatkan core temperature, sedangkan norepinephrin dan epinephrin menurunkan suhu normal kucing, dan melemahkan kemampuan 5-HT menginduksi hipertermia (Sessler, 2002).

Neurotransmitter memodulasi *input* sinaptik pada neuron sensitif suhu dan sensitifitas suhu. Aliran sinyal suhu dari sensor panas atau dingin yang mengandung neurotransmitter tertentu diintegrasikan di hipotalamus dimana

*set-point* sistem pengatur suhu dimanipulasi. Hal ini sangat rumit, karena ambang pengaturan suhu ditentukan oleh banyak modulasi suhu dan *nonthermal input* di semua tingkat sistem pengaturan suhu, yang tidak semuanya termasuk golongan monoaminergik. Akan tetapi, keseimbangan antara *input* serotonin dan norepinephrin bertanggung jawab pada modifikasi adaptasi pengaturan suhu baik singkat maupun lama terhadap ambang menggigil (Sessler, 2009).

Norepinephrin yang dimikrodialisa ke dalam preoptik babi menurunkan suhu, dimana penurunan ini dapat dihambat dengan pemberian  $\alpha_2$  adreno reseptor antagonis (yohimbine dan rauwolscine). Alpha<sub>2</sub> adreno reseptor agonist (klonidin) menurunkan core temperatur sesuai dosis, sedangkan alpha<sub>1</sub>, beta<sub>1</sub> dan beta<sub>2</sub> adreno reseptor agonis dan antagonis tidak signifikan mempengaruhi suhu inti. Peningkatan suhu *ambient* hingga 40<sup>0</sup>C secara selektif merangsang pelepasan norepinephrin di rostral hipotalamus kucing, sedangkan penurunan suhu 20<sup>0</sup>C menekan pelepasan norepinephrin di preoptik anterior hipotalamus tikus (Sessler, 2009).

Serotonin mempengaruhi jalur produksi dan pelepasan panas dengan respon pengaturan suhu yang berbeda-beda pada berbagai tempat di hipotalamus. Penyuntikan 5-HT ke dalam preoptik kucing akan mencetuskan hipotermia akibat vasodilatasi, sedangkan jika disuntikkan ke dalam rostral hipotalamus kucing, akan mencetuskan hipertermia akibat tercetusnya menggigil. Pada otak tengah tikus, 5-HT menghambat seluruh unit sensitif

panas dan dingin, sebaliknya pada medula oblongata tikus merangsang unit-unit sensitif suhu.

Modulasi *input* berlawanan dari neuron noradrenergik dan serotoninergik di batang otak bawah memodifikasi komposisi sinyal suhu kulit pada level hipotalamus, yang akan mengarahkan (*shifting*) ambang respon pengaturan suhu. Dalam keadaan fisiologis yang berbeda, seperti adaptasi saat dingin atau panas, *interthreshold range* (ambang suhu antara berkeringat dan menggigil) akan melebar atau menyempit. Contohnya, pada babi yang beradaptasi terhadap dingin, *input* serotoninergik akan lebih dominan sehingga terjadi pelebaran *interthreshold zone* dengan rata-rata suhu 38<sup>0</sup>C (dibandingkan dengan 39<sup>0</sup>C jika *input* norepinephrin dominan). Hal ini juga terjadi pada manusia, tetapi *interthreshold zone* -nya hampir dua kali dengan ambang menggigil sekitar lebih rendah 1<sup>0</sup>C dari 35,4<sup>0</sup>C. Meskipun dipengaruhi oleh berbagai faktor, tetapi banyak dilaporkan bahwa sistem monoaminergik otak berpengaruh terhadap pengaturan suhu (Luginbuehl, 2005).

Racemic tramadol dan enantiomernya menekan pengikatan 5-HT dan merangsang 5-HT *efflux* di raphe nukleus dorsal. Nucleus raphe magnus adalah pusat anti menggigil yang merangsang mekanisme penghilangan panas dan menghambat termogenesis selama adaptasi dingin. Serotonin adalah neurotransmitter utama pada raphe nuclei, tetapi setengah dari sel raphe yang terproyeksi ke spinal cord bukan serotoninergik. Terdapat juga

sejumlah norepinephrin di nukleus raphe magnus dan sekitar 10% dari sel serotoninergik nukleus raphe magnus bersifat  $\alpha_2$ -adrenoreseptor (Sessler, 2009; Sajedi, 2008).

Hambatan menggigil oleh nukleus raphe magnus disebabkan oleh hambatan proyeksi transmisi sel kornu dorsalis presinap ke unit hipotalamus oleh *second pathway descending*. Aktivasi postsinap unit noradrenergik di regio subcoeruleus menghambat unit respon panas di area antara anterior dan posterior hipotalamus, dan di posterior hipotalamus itu sendiri. Proyeksi regio subcoeruleus lainnya menurun ke pons dan medulla, dan motor neuron dan group sel preganglion otonom, efferent ke kornu dorsalis medulla spinalis yang menghambat input suhu kutaneus, tetapi dugaan ini masih kontroversial. Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa terminal descendens 5-HT dari locus coeruleus membuat hubungan rapat dengan motor neuron, terutama melalui *cord internuntials* (Sessler, 2002).

### **C. Menggigil**

Menggigil merupakan mekanisme yang digunakan tubuh untuk meningkatkan core temperature sebagai tambahan akan proses *termogenesis non shivering*, yang merupakan refleks cepat yang diatur oleh hipotalamus, sebagai fenomena akibat meningkatnya sensitivitas terhadap suhu dingin. Secara khusus, menggigil menunjukkan berbagai tingkatan intensitas. Kontraksi otot dapat terlihat pada otot wajah, terutama pada otot

masseter yang meluas ke daerah leher, dada dan perut serta ekstremitas. Terjadi kontraksi otot yang singkat dan cepat tanpa diikuti kejang sekitar 4-10 siklus tiap menit (Collins, 1996; Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

Impuls dari reseptor suhu dingin yang dominan di kulit dan medula spinalis akan mencapai pusat motorik menggigil di dorsomedial hipotalamus sehingga mengaktifkan pusat menggigil dan menstimulasi motor neuron anterior medula spinalis. Awalnya terjadi peningkatan tonus otot rangka seluruh tubuh, selanjutnya jika tonus terus meningkat hingga melewati ambang normal maka akan timbul menggigil. Pada kondisi panas, pusat ini dihambat oleh impuls sensitif panas regio preoptik talamus (Collins, 1996).

Menggigil merupakan komplikasi tersering setelah anestesi, dengan insiden bervariasi tergantung zat yang digunakan. Pada penggunaan anestetik inhalasi bervariasi antara 60-70%. Namun jika dipremedikasi narkotik insidensinya menurun 30%. Tingkat keparahan proses ini dipengaruhi oleh premedikasi dan suhu lingkungan, yang mana dengan makin rendahnya suhu ruangan maka reaksinya akan makin berat. Tingkat kedalaman anestesi sangat penting, yang mana pasien tidak akan menggigil jika tercapai anestesi stadium pembedahan. Hilangnya panas selama anestesi juga berperan penting (Collins, 1996).

## 1. Derajat menggigil

Derajat menggigil secara klinis dapat dibagi dari skala 0-4 (Collins, 1996), yaitu sebagai berikut: tidak menggigil (0); tremor ringan intermiten pada otot leher dan rahang atau fasikulasi minimal pada wajah (1); disertai tremor pada dada (2); tremor menyeluruh yang intermiten (3); kekakuan menyeluruh dari otot(4)

## 2. Efek fisiologis menggigil

Menggigil hanya meningkatkan produksi panas 50-100%, yang masih tidak efektif dibandingkan produksi panas melalui latihan fisik. Menggigil dianggap memiliki pengaruh buruk, karena dengan meningkatnya aktivitas otot, maka kebutuhan oksigen juga meningkat hingga 200-400%, yang akan mengakibatkan hipoksia dan berbahaya bagi pasien kondisi fisik buruk seperti gangguan jantung dan anemia. Peningkatan kebutuhan oksigen jantung berbahaya bagi pasien gangguan jantung dan geriatri, yang mana dapat terjadi aritmia, infark dan gagal jantung sebagai komplikasi setelah operasi. Pada menggigil derajat ringan konsumsi oksigen sama dengan yang dibutuhkan saat kerja ringan, sedangkan pada derajat lebih tinggi, maka konsumsi oksigen dapat mencapai lima kali lipat. Ventilasi akan meningkat akibat peningkatan kebutuhan metabolisme, namun *cardiac output* tidak meningkat sejalan dengan kebutuhan metabolisme, sehingga pasien dengan

cadangan kardiopulmonal terbatas tidak dapat mengkompensasi peningkatan metabolisme. Saat terjadi menggigil, kelarutan oksigen dalam sel darah merah meningkat diikuti penurunan tekanan partial oksigen arterial ( $PO_2$ ) hingga 75 mmHg pada pasien yang bernapas dengan oksigen ruangan, sehingga terjadi hipoksia akibat kegagalan perfusi oksigen ke jaringan. Pasien mengalami metabolik asidosis dengan pH arteri kurang dari 7,3. Pernapasan semenit meningkat 4 kali diatas nilai basal yaitu rata-rata 25 L/mnt pada mereka yang beratnya 70 kg. Mahaj menemukan peningkatan tekanan intraokuler 5-8 mmHg diatas nilai sebelum induksi (Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

Vasokonstriksi akibat hipotermia akan menurunkan tekanan parsial oksigen jaringan, sehingga infeksi luka meningkat, yang akan memperlambat penyembuhan luka, sehingga masa rawat rumah sakit lebih lama. Hipotermia juga menghambat koagulasi; meningkatkan insiden iskemik jantung dan terjadinya  $PaO_2$  dibawah 80 mm Hg; mempengaruhi metabolisme obat dan memperlama kerja obat (Luginbuehl, 2005).

Metode tersering yang digunakan untuk mengatur suhu tubuh adalah dengan mencegah kehilangan panas dengan penyalimutan, mengatur suhu ruang operasi sekitar  $72^{\circ}F$  ( $22^{\circ}C$ ), suhu ruang pemulihan sekitar  $75^{\circ}C$  ( $23,5^{\circ}C$ ). Menggigil akan terhenti 5-10 menit setelah pemberian meperidine intravena (Collins, 1996).

### 3. Menggigil Setelah Anestesi Spinal

Menggigil merupakan akibat kombinasi rangsang dingin dari core temperatur dan kulit, yang memicu mekanisme produksi dan penyimpanan panas (Collins, 1996). Anestesi spinal menurunkan ambang vasokonstriksi dan menggigil di atas level blok sekitar  $0,6^{\circ}\text{C}$  dan *interthreshold range* melebar dua kali lipat (Ozaki et al., 1994). Ambang vasokonstriksi  $1^{\circ}\text{C}$  lebih rendah pada pasien 60-80 tahun dibandingkan 30-50 tahun, tetapi walaupun jarak ambangnya pendek, kerusakan dan gambaran gangguannya sama dengan yang terjadi pada anestesi umum, sehingga diduga keterlibatan kontrol sentral lebih banyak daripada perifer. Mekanisme bagaimana pemberian anestesi lokal mengganggu pusat pengatur suhu belum diketahui, tetapi hal ini proporsional dengan ketinggian blok. Perubahan pengaturan suhu akibat anestesi spinal tidak disebabkan oleh penyerapan sistemik lokal anestesi (Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

Pada anestesi spinal pengaturan suhu masih baik tetapi tidak efektif sebagai akibat gangguan jalur afferent dan efferent yang menghambat vasokonstriksi dan menggigil pada daerah yang terblok. Dengan demikian sistem pengaturan suhu tidak mampu mengkompensasi tubuh bagian bawah yang paralisis, serta diperburuk oleh gangguan intrinsik dan faktor lain, termasuk peningkatan umur dan penyakit penyerta. Anestesi spinal biasanya menjangkau sebagian besar massa otot, sehingga penurunan core

temperature bisa lebih berat, sedangkan produksi panas hanya sedikit mengalami penurunan (Sessler, 2009). Penurunan core temperature akan mencetuskan vasokonstriksi dan menggigil pada daerah yang tidak terblok jika pengatur suhu tidak terganggu berat seperti oleh umur atau sedasi, sehingga relatif tidak efektif dan tidak efisien untuk mengatasi hipotermia.

Pada anestesi spinal terjadi penghambatan *input* suhu ke hipotalamus dari bagian tubuh yang terblok (informasi dari sensor dingin di kaki yang normal tidak mencapai hipotalamus, sehingga berpotensi terbaca bersuhu panas), dan banyaknya dermatome yang terblok secara proporsional menghambat pengaturan suhu pusat sehingga terjadi kehilangan panas terus-menerus hingga pulihnya kembali fungsi simpatis dan vasokonstriksi. Meskipun telah terjadi vasokonstriksi, penurunan core temperature terus berlanjut dan tidak dapat dicegah karena massa otot yang tidak terblok sangat sedikit, sehingga jika core temperature mencapai ambang menggigil akan terjadi menggigil. Pada siklus ini, hipotermia bisa lebih berat daripada yang terjadi pada anestesi umum (Luginbuehl, 2005; Sessler, 2009).

Dibandingkan anestesi umum, anestesi spinal menurunkan resiko hipotermia khususnya pada bedah minor dan jika pasien diselimuti dengan baik. Pada operasi besar, dengan anestesi spinal hipotermia bisa lebih berat daripada anestesi umum, dan pemulihan suhu tubuh ke kondisi normal memanjang (Luginbuehl, 2005).

Orang tua dengan anestesi spinal, mudah mengalami hipotermia

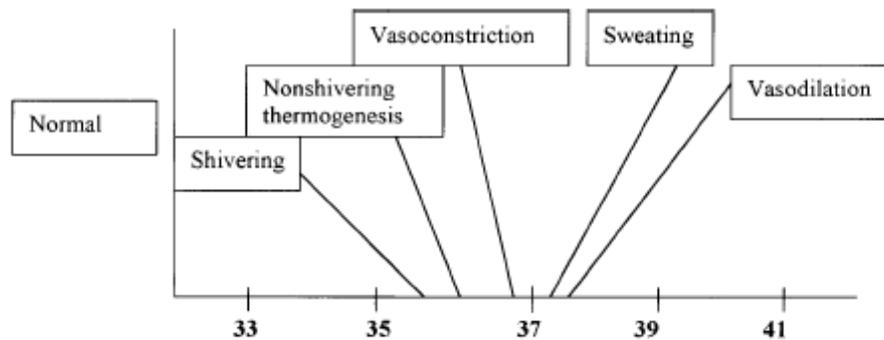
karena core temperature yang rendah tidak merangsang respon proteksi autonom (Vassilieff, 1995). Ambang vasokonstriksi dan menggigil yang telah turun, diperberat dengan penambahan obat-obat *adjuvant* dan peningkatan umur. Respon terhadap dingin yang terjadi tidak efektif dan pasien tidak merasa jika sedang hipotermia. Karena pemantauan core temperature jarang dilakukan saat anestesi spinal, maka hipotermia sering tidak terdeteksi (Sessler, 2009; Vassilieff, 1995).

Semua mamalia dan burung mempunyai reseptor suhu spinal, sehingga muncul teori yang menyatakan bahwa injeksi obat anestesi lokal dingin mencetuskan dingin akibat perangsangan sensor suhu lokal. Sesuai teori ini, insiden menggigil pada wanita hamil dilaporkan lebih tinggi jika diberikan obat anestesi dingin dibandingkan yang hangat.

Tidak semua menggigil yang tampak (seperti tremor) merupakan proses pengaturan suhu, karena menggigil bisa juga disebabkan oleh nyeri dan aktivasi sistem nervus simpatis, sehingga sering terjadi menggigil dengan intensitas rendah seperti saat melahirkan (Sessler, 2009).

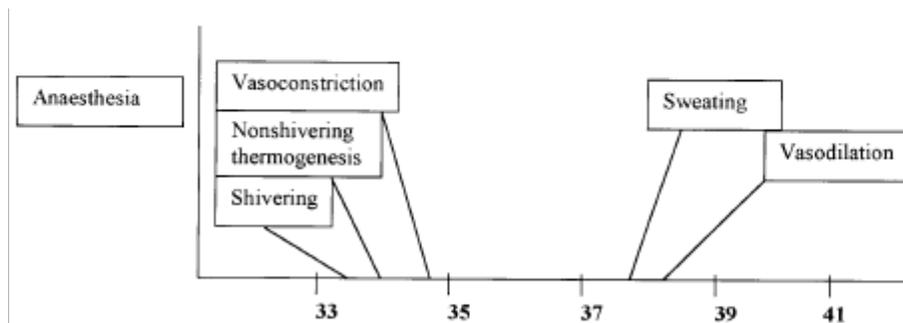
Karena suhu kulit berperan 20% dan tubuh bagian bawah berperan 10% terhadap respon pengaturan suhu, maka menggigil dapat diatasi dengan pemanasan atau penyalimutan kulit, disamping terapi farmakologis seperti meperidin 25 mg intravena atau epidural dan clonidine 75 µg intra vena. Penyalimutan dianjurkan pada bagian kulit wajah, leher, dan dada bagian atas, yang memiliki banyak reseptor suhu. (Collins, 1996; Sessler,

2009). Gambar 2 memperlihatkan ambang termoregulasi pada orang yang tidak dianestesi.



Gambar 2. Ambang termoregulasi pada orang yang tidak dianestesi (Bhattacharya, 2003)

Gambar 3 memperlihatkan ambang vasodilatasi, berkeringat, vasokonstriksi, dan menggigil pada orang yang teranestesi.



Gambar 3. Ambang termoregulasi pada orang yang dianestesi (Bhattacharya, 2003)

#### 4. Menggigit pada Transurethral Resection of the Prostat (TURP)

Sembilan puluh persen laki-laki akan menderita pembesaran kelenjar prostat terutama pada usia 49-90 tahun, dan 20% diantaranya membutuhkan intervensi pembedahan. *Transurethral resection of prostat* (TURP) adalah salah satu operasi urologi tersering, untuk melepaskan sumbatan kandung kencing oleh pembesaran kelenjar prostat. Reseksi dilakukan dengan irigasi cairan yang bersifat isotonik atau mendekati isotonik, berionisasi lemah, tidak toksik dan jernih. Beberapa jenis cairan irigasi yang masih digunakan diantaranya glisin, mannitol, glukosa, cytal (campuran glisin 2,7% dan mannitol 0,5% ) dan cairan urea. Lama waktu reseksi transurethral harus tidak melewati 2 jam karena akan terjadi penyerapan cairan irigasi berlebihan sehingga akan mengakibatkan hipotermia dilusional, kejang, bahkan gagal jantung. TURP dilakukan untuk pembesaran prostat berukuran kurang dari 40 sampai 50 ml sehingga operasi dapat diselesaikan selama paling maksimal 2 jam, sedangkan jika lebih dari 80 ml harus dilakukan *open prostatectomy*. Setelah operasi dilakukan irigasi kandung kencing dengan NaCl 0,9% untuk membersihkan bekuan darah dan mencegah sumbatan saluran kateter. Komplikasi yang sering terjadi antara lain perdarahan, perforasi, hipotermia, sepsis dan TURP sindrom. Marrero menunjukkan insiden TUR-P sindrom akan meningkat jika: ukuran prostat lebih dari 45 gr, lama operasi lebih dari

90 menit, pasien sudah hiponatremia sebelumnya, dan jumlah cairan irigasi 30 liter atau lebih (Gill, 1999; Kirson, 2006; Yao, 2008)

Dyer menyatakan kehilangan panas lebih besar jika menggunakan anestesi umum dibandingkan anestesi spinal. Menggigil perioperatif selama anestesi spinal merupakan komplikasi yang sering terjadi pada TURP karena vasodilatasi perifer akibat blok simpatis dan irigasi cairan dingin, disamping kehilangan panas akibat anestesi regional lebih besar dibandingkan anestesi umum. Penggunaan cairan irigasi pada suhu kamar menyebabkan suhu tubuh turun antara  $1\text{--}2^{\circ}\text{C}$  per jam. Kira-kira setengah dari pasien TURP menjadi hipotermi dan menggigil pada akhir pembedahan (Yao, 2008; Gravenstein, 1997). Tewari A (2006) menemukan insiden menggigil setelah propilaksis clonidine tablet 150 mg adalah 2 (5%), dibandingkan 16 (40%) pada propilaksis *starch* tablet.

Anestesi bisa dilakukan dengan teknik regional atau umum, tergantung penyakit penyerta dan keinginan pasien. Anestesi regional lebih menguntungkan dibandingkan anestesi umum karena status mental pasien bisa dievaluasi dengan baik dan TURP syndrome bisa diketahui lebih awal. Tingkat blok optimal di T9. Absorpsi cairan irigasi ditentukan oleh beberapa faktor diantaranya: teknik operasi (TURP atau *thermotherapy*), tekanan hidrostatik cairan (ketinggian letak kantong cairan irigasi), jumlah sinus vena yang terbuka, tekanan vena perifer, lama operasi, dan pengalaman ahli bedah. Gejala perforasi kandung kencing adalah nyeri bahu pada pasien

yang sadar, sedangkan gejala TURP sindrome yang terjadi karena penyerapan berlebihan cairan ke intravaskuler, hiponatremia, dan hipotonisitas adalah mual-muntah, gangguan penglihatan, perubahan status mental, koma, kejang, hipertensi, angina bahkan kolap kardiovaskuler. Penghangatan cairan irigasi hingga 37<sup>0</sup>C disamping memperjelas visualisasi endoskopi juga mengurangi insidens hipotermi dan menggigil. Menggigil setelah TURP akibat hipotermia sangat tidak diharapkan karena akan memicu perdarahan post operasi dan penyumbatan kateter oleh bekuan darah (Gill, 1999; Yao, 2008; Gravenstein, 1997).

#### **D. Petidin**

Opioid merupakan obat yang paling sering dan paling efektif untuk menangani menggigil paska anestesi, dimana petidin paling efektif dibanding opioid lainnya (Kose, 2008).

Beberapa penelitian telah menunjukkan efek dari opioid untuk menangani menggigil paska anestesi. Opioid mengatasi menggigil dengan jalan menurunkan ambang vasokonstriksi dan ambang menggigil. Petidine mengurangi ambang menggigil dua kali lebih besar dibandingkan ambang vasokonstriksi dan menginhibisi menggigil . Petidine menstimulasi reseptor  $\kappa$  dan reseptor  $\mu$  dan lebih dominan sebagai reseptor agonis  $\kappa$ , sedangkan alfentanil, morphinee dan fentanyl pada reseptor agonis  $\mu$ . Petidine menjalankan efek anti menggigil dengan mengaktivasi reseptor  $\mu$  di

hipotalamus dan reseptor  $\kappa$  di medulla spinalis.. Reseptor agonis  $\kappa$  yang lain seperti butophanol kemungkinan memiliki efek anti menggigil yang sama dengan petidine. Seperti yang diperlihatkan pada penelitian sebelumnya, efek anti menggigil petidine tidak berhubungan dengan efek analgetik (Pamela, 1987; Mohammadi, 2006; Tahereh,2007).

Tampaknya bahwa efek anti menggigil petidine disebabkan kerjanya 10% pada reseptor  $\kappa$ . Hipotesis ini didukung oleh bukti yang mengindikasikan bahwa dosis medium dari naloxone menghambat efek anti menggigil petidine hanya pada kondisi tertentu (Gill, 1999; Mohammadi, 2006).

Petidine kurang lebih 1/10 kali poten dari morphine, dimana 80 – 10 mg IM setara dengan morphine 10 mg IM. Durasi kerja dari petidine adalah 2 hingga 4 jam, membuatnya agonis opioid dengan kerja lebih singkat dibanding morphine. Pada dosis analgesik yang setara, petidine menyebabkan sedasi, euphoria, mual, muntah dan depresi ventilasi sebagaimana morphine. Berbeda dengan morphine, petidine diabsorpsi dengan baik di traktus gastrointestinal, namun demikian, jika diberikan secara oral hanya setengah yang efektif dibandingkan diberikan secara IM (Gill, 1999).

Petidine dimetabolisme di hati, dengan 90% dari obat mengalami demetilasi ke bentuk normeperidin dan hidrolisis ke bentuk asam meperidin. Normeperidin kemudian mengalami hidrolisis menjadi asam normeperidin. Eksresi melalui urin merupakan rute eliminasi yang utama dan bergantung

pada pH. Sebagai contoh, jika pH urin  $< 5$ , sebanyak 25% petidine diekskresikan tanpa perubahan bentuk. Karena itu, asidifikasi dari urin dapat dipertimbangkan sebagai usaha untuk mempercepat eliminasi petidine. Penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan akumulasi dari normeperidin.

Normoperidin memiliki eliminasi waktu paruh 15 jam ( $< 35$  jam pada pasien dengan kerusakan ginjal ) dan dapat dideteksi pada urin selama 3 hari setelah pemberian. Manifestasi toksisitas normeperidin berupa myoclonus dan kejang sering terjadi pada pemberian jangka panjang petidin sebagai pasien-kontrol analgesia, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Pamela, 1987; Mohammadi, 2006).

Efek samping dari petidin serupa dengan morfin, pada dosis terapeutik petidin dihubungkan dengan hipotensi orthostatik. Hipotensi orthostatik disebabkan karena petidin mengganggu refleksi sistem saraf simpatis. Petidine, berbeda dengan morphine, sangat jarang menyebabkan bradikardi tetapi menyebabkan peningkatan denyut jantung, menyerupai atropin. Dosis besar dari petidine mengakibatkan penurunan kontraktilitas miokard (Tahereh, 2007; Koay, 1991).

Petidine mengakibatkan gangguan ventilasi dan bahkan lebih bersifat depresan ventilasi dibanding morphine. Petidine dapat melewati plasenta dan konsentrasi petidine pada darah umbilicus pada kelahiran dapat melebihi konsentrasi plasma maternal. Petidine menyebabkan retensi urin dan

konstipasi yang lebih kurang dibanding morphine (Adithi, 2007; Gill, 1999; Tahereh, 2007).

### **E. Tramadol**

Tramadol, kombinasi R dan L enantiomer merupakan analgesik yang mempunyai farmakologi kompleks. Aksi kliniknya diperantarai oleh penghambatan pengambilan norepinefrin oleh enantiomer L. R-tramadol juga menghambat pengambilan 5-hydroxytryptamin (serotonin, 5-HT), memfasilitasi pelepasan 5-HT, dan mengaktifkan reseptor opioid  $\mu$  (Bhattacharya, 2003).

Norepinefrin merupakan mediator kontrol termoregulasi utama. Penyuntikan norepinefrin intraventrikel menurunkan temperature inti dan kecepatan metabolik pada primata. Respon ini diturunkan oleh pemberian pretreatmen  $\alpha$ -reseptor bloker phentolamin. Norepinefrin juga berperan penting terhadap termoregulasi perifer pada sistem vaskuler dan metabolisme lemak coklat (Bhattacharya, 2003; Dewitte, 1998).

Efek 5-HT terhadap kontrol termoregulasi masih kontroversial. Obat ini menyebabkan hipotermia pada binatang dan manusia, sehingga diperkirakan menghambat kontrol termoregulasi. Kombinasi  $\alpha$ -1 adrenergik dan agonis 5-HT 1a urapidil menekan menggigil yang diinduksi dingin pada manusia. Namun, antagonis reseptor 5-HT ketanserin menghambat menggigil, respon yang normalnya dihubungkan dengan penurunan kontrol dan kecenderungan hipotermi. Sindrom serotonin dikarakteristik oleh hipertermia ekstrim.

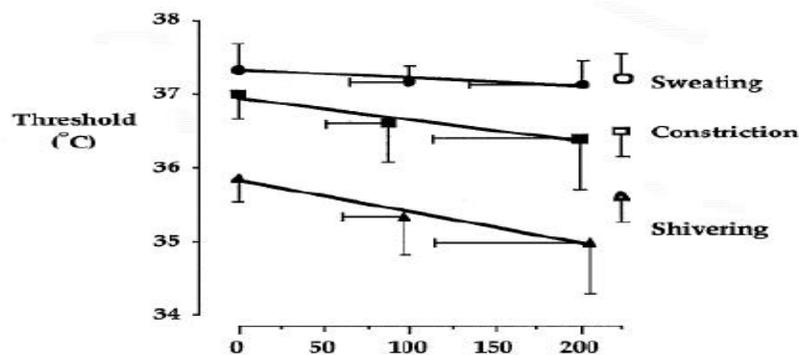
Hasil metabolisme tramadol, mono-o-desmethyltramadol memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor  $\mu$ . Pada percobaan hewan, metabolit tramadol ini enam kali lebih poten dalam menghasilkan analgesia dan afinitasnya 200 kali lebih kuat terhadap reseptor  $\mu$  dibandingkan tramadol sendiri.

Efek samping tramadol mirip dengan opioid, namun tramadol kurang menyebabkan depresi nafas dibandingkan morpin dan pada dosis terapi tidak mempunyai efek bermakna terhadap laju jantung, fungsi ventrikel kiri, dan *cardiac index*. Kejang pernah dilaporkan pada pemberian tramadol rutin dan pemberian harus hati-hati pada pasien yang mendapat serotonin reuptake inhibitor untuk mencegah terjadinya serotonin sindrom (Dewitte, 1998).

Tramadol dimetabolisme oleh demethylasi, glukoronidasi atau suplhation di hati, tapi hanya mono-o-desmethyltramadol yang aktif. Metabolisme ini tergantung enzim sitokrom cyp450 isoenzim. Kurang lebih 95% tramadol dan metabolitnya diekskresi di ginjal. Harus hati-hati diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal karena waktu paruh memanjang. Opioid yang mengaktifkan reseptor  $\mu$  seperti fentanyl sedikit meningkatkan ambang berkeringat dan menurunkan ambang vasokonstriksi dan menggigil. Pada keadaan ini, penghambatan termoregulasi yang diinduksi opioid mirip dengan yang dihasilkan oleh anestetik volatile. Meperidin, menurunkan ambang menggigil dua kali seperti ambang vasokonstriksi. Aksi

anti menggigil ini tampaknya di perantari oleh aktivitas pada reseptor  $\kappa$  (Dewitte, 1998).

Berlawanan dengan ajuvan anestesi pada umumnya, tramadol sedikit menurunkan ambang berkeringat. Tramadol juga menurunkan ambang vasokonstriksi dan menggigil, yang konsisten dengan efek anti menggigilnya, seperti terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Pemberian tramadol menurunkan ambang berkeringat, ambang vasokonstriksi dan ambang menggigil (Witte, 1998).

Agan anestesi volatile dan intravena, opioid dan agonis  $\alpha_2$  sentral meningkatkan ambang berkeringat dan menurunkan ambang vasokonstriksi dan menggigil, dengan demikian meningkatkan interthreshold range kurang lebih 5 sampai 20 kali. Tramadol tidak memiliki aktivitas anti menggigil yang serupa dengan meperidin. Hal ini sesuai dengan selektifitas reseptor  $\mu$  terhadap  $\kappa$  yaitu 20 : 1 (Dewitte, 1998).

## F. KERANGKA TEORI

