

**PENGARUH PEMBERIAN DEXMEDETOMIDINE
INTRAVENA TERHADAP KEBUTUHAN OBAT UNTUK
PEMELIHARAAN ANESTESI DAN KONDISI KLINIS
PADA PASIEN KRANIOTOMI**

TESIS

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister
Program Studi Kedokteran Keluarga
Minat Utama: Ilmu Biomedik**



Oleh :

Muhammad Husni Thamrin

S501008046

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2012

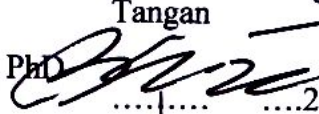

commit to user

**PENGARUH PEMBERIAN DEXMEDETOMIDINE
INTRAVENA TERHADAP KEBUTUHAN OBAT UNTUK
PEMELIHARAAN ANESTESI DAN KONDISI KLINIS PADA
PASIEEN KRANIOTOMI**

TESIS

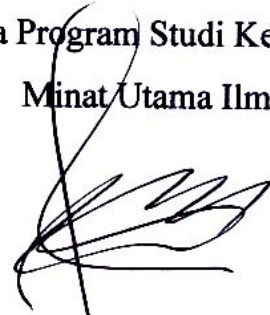
oleh
Muhammad Husni Thamrin
S501008046

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing			
Pembimbing I	Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD NIP. 19551021 199412 1001	2012
Pembimbing II	Mulyo Hadi Sudjito, dr, SpAn KNA NIP 19510917 197903 1 002	2012

Telah dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal2012

Ketua Program Studi Kedokteran Keluarga
Minat Utama Ilmu Biomedik


Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, MM
NIP. 1962 1022 199503 1001



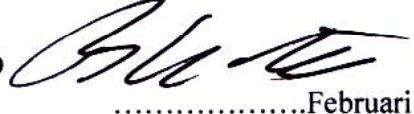
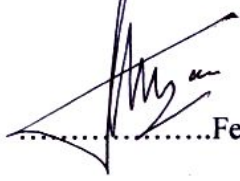
**PENGARUH PEMBERIAN DEXMEDETOMIDINE
INTRAVENA TERHADAP KEBUTUHAN OBAT UNTUK
PEMELIHARAAN ANESTESI DAN KONDISI KLINIS PADA
PASIE KRANIOTOMI**

TESIS

oleh


**Muhammad Husni Thamrin
S501008046**

Tim Penguji

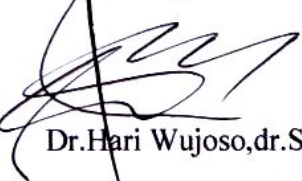
Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Ketua	Prof. Dr.Didik Tamtomo. dr. MM. Mkes. PAK NIP.194803131976101001	Februari 2012
Sekretaris	Prof. DR. Harsono Salimo, dr, SpA(K) NIP 19441226 197310 1 001	Februari 2012
Anggota Penguji	Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD NIP. 19551021 199412 1001	Februari 2012
	Mulyo Hadi Sudjito, dr. Sp.An KNA NIP. 19510917 197903 1 002	Februari 2012

**Telah dipertahankan di depan penguji
Dinyatakan telah memenuhi syarat
Pada tanggal.....2012**



Direktur PPS UNS

Prof.Dr.Ir Ahmad Yunus, MS
NIP.1961 0717 198601 1001

Ketua Program Studi MKK


Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM
NIP. 1962 1022 199503 1001

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul :” **Pengaruh Pemberian Dexmedetomidine Intravena Terhadap Kebutuhan Obat untuk Pemeliharaan Anestesi dan Kondisi Klinis Pada Pasien Kraniotomi**” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
2. Publikasi atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan Tesis) saya tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan Tesis ini, maka Prodi Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan Prodi Kedokteran Keluarga UNS. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 2012

Muhammad Husni Thamrin

commit to user

S501008046

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan usulan tesis dengan judul ” **Pengaruh Pemberian Dexmedetomidine Intravena Terhadap Kebutuhan Obat untuk Pemeliharaan Anestesi dan Kondisi Klinis Pada Pasien Kraniotomi**”.

Usulan Tesis ini merupakan persyaratan untuk mencapai derajat magister. terselesaikannya Usulan Tesis tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Pror.Dr.Ravik Karsidi, Drs, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof.Dr.Ir Ahmad Yunus, MS selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr, SpPD-KR FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret.
5. Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD selaku pembimbing metodologis yang dengan kesabarannya meneliti proposal penelitian ini sehingga menjadi lebih baik.

commit to user

6. Putu Suriyasa, dr, MS, PKK, SpOK, selaku Sekretaris Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. Marthunus Judin, dr, SpAn, KAP selaku Kepala SMF Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM. Terima kasih telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
8. Mulyo Hadi Sudjito dr, SpAn KNA selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
9. Mulyo Hadi Sudjito, dr, SpAn KNA selaku pembimbing substansi yang telah memberikan banyak waktu dan tenaganya untuk pembuatan proposal penelitian ini.
10. Rekan-rekan residen anestesi yang telah mendukung.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan proposal penelitian ini yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, untuk itu kritik dan saran dari pembaca kami harapkan sehingga lebih sempurna.

Surakarta, Januari 2012

Muhammad Husni Thamrin
commit to user

Muhammad Husni Thamrin. S501008046. 2012 *Pengaruh Pemberian Dexmedetomidine Intravena Terhadap Kebutuhan Obat Untuk Pemeliharaan Anestesi Dan Kondisi Klinis Pada Pasien Kraniotomi*. TESIS. Pembimbing I: Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD. Pembimbing II: Mulyo Hadi Sudjito, dr, SpAn KNA. Anestesiologi dan Terapi Intensif. Fakultas Kedokteran. Program Pasca Sarjana. Program Studi Magister Kedokteran Keluarga. Universitas Sebelas Maret.

ABSTRAK

Penggunaan obat pemeliharaan anestesi (Sevoflurane dan Fentanyl) pada operasi bedah saraf dengan dosis lebih dapat merugikan pada pasien Kraniotomi. Dexmedetomidine memiliki kemampuan dalam mengurangi kebutuhan obat pemeliharaan tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai apakah penambahan Dexmedetomidine intravena ($1\mu\text{g}/\text{Kg}$ dosis *loading* dan $0.5\mu\text{g}/\text{Kg}$ dosis *maintenance*) mempengaruhi penggunaan Sevoflurane dan Fentanyl sebagai obat pemeliharaan anestesi serta kondisi klinis pasien kraniotomi.

Penelitian dilakukan di dalam kamar operasi RSUD DR. Moewardi Surakarta. Desain penelitian *Randomized Control Trial Double Blind*, 32 pasien anak dan dewasa (ASA II dan III, usia 6-85 tahun) yang menjalani operasi Kraniotomi dilakukan randomisasi untuk masuk dalam dua kelompok yaitu Grup I (yang ditambahkan Plasebo) dan Grup II (yang ditambahkan Dexmedetomidine) dari awal premedikasi dan selama pemeliharaan. Tatalaksana neuro anestesi standar diterapkan pada penelitian ini. Sevoflurane sebelum insisi kulit, saat irisan pertama, sebelum membuka duramater dan saat menutup duramater dalam $50\%/50\%/\text{O}_2/\text{air bar}$ dan Fentanyl intravena selama pemeliharaan dicatat. Parameter kondisi klinis pasien adalah *Slack Brain* dan cepatnya waktu pemulihan pasca anestesi (waktu ekstubasi, waktu membuka mata dan waktu mampu mengikuti perintah sederhana) dicatat. Prosedur anestesi dan efek samping selama dan pasca operasi dicatat. Data penelitian diolah dengan *SPSS.18 for Windows*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Penggunaan Sevoflurane sebelum irisan pertama, saat irisan pertama, sebelum membuka duramater dan saat menutup duramater lebih rendah pada Grup II dibanding Grup I dan berbeda signifikan secara statistik ($p=0.051$, $p=0.000$, $p=0.035$, $p=0.000$). Penggunaan Fentanyl selama pemeliharaan anestesi tidak berbeda signifikan secara statistik ($p=0.642$). pada pasien yang diberikan tambahan Dexmedetomidine angka kejadian *slack brain* dua kali lebih besar dibanding plasebo namun tidak berbeda signifikan secara statistik ($p=0.414$). Waktu ekstubasi yang cepat lebih banyak pada grup II dibanding grup I (75% dan 56%), OR = 2.33, ($p=0.264$). Waktu membuka mata yang cepat lebih banyak pada grup II dibanding grup I (75% dan 50%), OR = 3.00, $p=0.144$. dan Waktu pasien dapat mengikuti perintah sederhana yang cepat lebih banyak pada grup II dibanding grup I (75% dan 43.8%), OR = 3.85, $p=0.72$.

Kata Kunci: Dexmedetomidine, Sevoflurane, Fentanyl, *slack brain*, *recovery time*, Kraniotomi.

Muhammad Husni Thamrin. S501008046. 2012. *Effect of Intravenous Dexmedetomidine Against Drug Requirements for Maintenance of Anesthesia and Clinical Conditions In Patients Undergoing craniotomy*. Supervisor I: Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M. Sc, PhD. Supervisor II: Mulyo Hadi Sudjito, dr, SpAn KNA. Anesthesiology and Intensive Therapy. Faculty of Medicine. Graduate Program. Master of Family Medicine. Sebelas Maret University.

ABSTRACT

The Use of drugs for maintenance of anesthesia (sevoflurane and Fentanyl) in neurosurgical with higher dose can be harmful in patients undergoing craniotomy. Dexmedetomidine has the ability to reduce the need for maintenance medications. The purpose of this study was to assess whether the addition of Intravenous Dexmedetomidine ($1\mu\text{g} / \text{kg}$ loading dose and $0.5\mu\text{g} / \text{kg/ hour}$ maintenance dose) influences the use of sevoflurane and Fentanyl as the maintenance anesthetic drugs and clinical conditions of patients craniotomy.

The study was conducted at the operating room General Hospital DR. Moewardi Surakarta. Design of this study was Double Blinded Randomized Control Trial, 32 children and adult patients (ASA II and III, age 6-85 years) who underwent craniotomy surgery randomized into two groups: Group I (who added placebo) and Group II (which was added Dexmedetomidine) from the initial premedication and during maintenance. Standard treatment of neuro anesthesia was applied in this study. Sevoflurane before skin incision, when the first incision, before opening the duramater and when closing the duramater in 50% / 50% / O₂/air bar and Fentanyl intravenously for the maintenance were recorded. Parameters of the patient's clinical condition is Slack Brain and rapid post-anesthesia recovery time (time of extubation, eye opening time and time were able to follow simple commands) were also recorded. Anesthesia procedure and side effects during and after surgery were recorded. The research data then processed by SPSS.18 for Windows.

The results showed that the use of sevoflurane before the first incision, when the first incision, before opening the dura mater and when closing the dura mater was lower in Group II than Group I and differ statistically significant ($p=0.0051$ $p=0.0000$ $p=0.0035$ $p=0.0000$). Use of Fentanyl during maintenance of anesthesia did not differ statistically significant ($p=0.0642$). The Dexmedetomidine patients have two times greater incidence of slack brain than placebo but not different significant statistically ($p=0.0414$). Patients with rapid extubation times more in group II than group I (75% and 56%), OR = 2.33, ($p=0.0264$). Time to open the eyes much more rapid in group II than group I (75% and 50%), OR = 3.00, $p=0.0144$. and the time patients to follow simple commands more quickly in group II than group I (75% and 43.8%), OR = 3.85, $p=0.072$.

Keywords: Dexmedetomidine, sevoflurane, Fentanyl, slack brain, recovery time, craniotomy.

commit to user

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS DAN HAK PUBLIKASI TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	V
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN DAN KATA SULIT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	3
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Bidang Akademik.....	4
1.4.2. Manfaat Bidang Pelayanan.....	4
1.4.3. Manfaat Bidang Kedokteran Keluarga.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6

commit to user

2.1. Kraniotomi.....	6
2.2. Proteksi Serebral.....	9
2.3. Sevoflurane.....	10
2.3.1. Pengaruh Sevoflurane terhadap otak.....	11
2.4. Fentanyl.....	11
2.5. Fisiologi reseptor α_2	13
2.6. Mekanisme Aksi Dexmedetomidine.....	15
2.6.1. Farmakodinamik Dexmedetomidine.....	19
2.6.2. Farmakokinetik Dexmedetomidine.....	22
2.7. Kerangka Konsep.....	23
2.8. Hipotesis.....	23
BAB III. METODE PENELITIAN.....	24
3.1. Desain penelitian.....	24
3.2. Tempat dan waktu.....	25
3.3. Populasi.....	25
3.4 Sampel.....	25
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	25
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	25
3.4.3. Besar Sampel.....	26
3.5. Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
Variabel Bebas.....	26
Variabel Tergantung.....	26
3.6 Definisi operasional dan Cara Pengukuran.....	27

commit to user

Penambahan Dexmedetomidine.....	27
Penambahan Plasebo.....	27
Kadar Volum % Sevoflurane.....	28
Total Penggunaan Fentanyl.....	29
Kondisi Lapangan Operasi sesaat membuka duramater.....	29
Kecepatan Pulih Sadar.....	30
3.7. Alur penelitian.....	31
3.8. Jalannya Penelitian.....	32
3.9. Alat dan Obat.....	35
3.10. Perijinan Penelitian.....	36
3.11. Pengolahan Data.....	37
3.12 Jadwal Kegiatan dan Organisasi Penelitian.....	37
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1. Hasil Penelitian.....	38
4.2. Deskripsi variabel Karakteristik Umum	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1. Kesimpulan.....	49
5.2. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Hubungan <i>ICP</i> dan Mortalitas pada pasien trauma kepala.....	7
Tabel 2.2. Keuntungan dan Kekurangan sebagai agen Anestesi Tunggal pada Operasi.....	12
Tabel 4.1. Data demorafik Jenis Kontinum pada kedua kelompok	39
Tabel 4.2. Hasil Analisa <i>Chi Square</i> untuk Jenis Kelamin antara dua kelompok.....	39
Tabel 4.3.. Hasil Analisa <i>Chi Square</i> untuk Diagnosa antara dua kelompok	40
Tabel 4.4.. Hasil Analisa <i>Chi Square</i> untuk Status ASA antara dua kelompok.....	40
Tabel 4.5. Tes Normalitas Data demografik.....	41
Tabel 4.6. Kadar Konsentrasi Sevoflurane Selama Fase Pemeliharaan.....	41
Tabel 4.7. Hasil Analisa <i>Mann Witney</i> Total Fentanyl Per Jam Selama Fase Pemeliharaan.....	44
Tabel 4.8. Penggunaan Propofol Sebagai <i>Rescue Drug</i>	44
Tabel 4.9. Kondisi klinis Pasien – <i>Slack Brain</i>	45
Tabel 4.10. <i>Recovery</i> Pasca operasi – Waktu untuk Ekstubasi.....	46
Tabel 4.11. <i>Recovery</i> Pasca operasi – Waktu untuk Membuka Mata.....	47
Tabel 4.12. <i>Recovery</i> Pasca operasi – Waktu mengikuti Perintah Sederhana	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patofisiologi Hipertensi Intrakranial yang Tidak Terkontrol....	8
Gambar 2.2. Kaskade Iskemia pada Saraf Manusia.....	9
Gambar 2.3. Struktur Kimiawi Sevoflurane.....	11
Gambar 2.4. Struktur Kimiawi Fentanyl.....	12
Gambar 2.5. Reseptor α_2 -adrenergik.....	13
Gambar 2.6. Struktur Kimiawi Dexmedetomidine.....	15
Gambar 2.7. Sistem Saraf Otonom Yang Dipengaruhi Dexmedetomidine...	16
Gambar 2.8. Kerangka Konsep.....	23
Gambar 3.1. Desain Penelitian.....	24
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	31

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Pernyataan Persetujuan (Informed Consent)
- Lampiran 2. Formulir Penelitian
- Lampiran 3. Formulir Penelitian 2
- Lampiran 4. Gambaran Sebaran Data Data demografik Antara Dua Kelompok
- Lampiran 5. Tes Normalitas Data demografik
- Lampiran 6. Tes Statistik Non-Parametrik Data demografik dengan *Mann Whitney* SPSS.18
- Lampiran 7. Hasil Analisis *Chi-square* Terhadap Variabel Demografik Kategorikal (Jenis Kelamin, Diagnosa, ASA)
- Lampiran 8. Tes Normalitas Variabel kontinum Terhadap Status Perlakuan
- Lampiran 9. Hasil Analisis Uji *Mann Whitney* SPSS.18 terhadap variabel kontinum pada Status Perlakuan
- Lampiran 10. Hasil Analisis *Chi-square* pada Data Kategorikal (*Slack Brain*, Waktu Ekstubasi, Waktu membuka mata, waktu mampu mengikuti perintah sederhana)

DAFTAR SINGKATAN dan KATA SULIT

Balanced Anesthesia	: Teknik anestesi berimbang untuk Trias Anestesi
Cerebral Blood Flow (CBF)	: Aliran Darah Otak
Emergence	:Pengakhiran anestesi (menghentikan pemberian anestesi)
Glasgow Coma Scale (GCS)	: Skala Koma Glasgow
Hiperkarbia	: Jumlah karbon dioksida yang berlebih di jaringan
Hipoksemi	: Jumlah oksigen yang kurang di dalam darah
MAC	: Mean Arterial Pressure
<i>Maintenance</i>	: Pemeliharaan anestesi atau Rumatan
Mean Arterial Pressure(MAP)	:Tekanan rerata arteri
Normokarbi	: Jumlah karbon dioksida yang normal di jaringan
<i>Noxious</i>	: Rangsangan yang menyakitkan
Slack Brain	: Kondisi otak yang kempis.
TIK atau ICP	: Tekanan Intyrakranial atau Intracranial Pressure
TIVA	: Total Intravenous Anesthesia
Vaporizer	:Tabung penguap yang direkatkan ke mesin anstesi berisi zat anestesi yang mudah menguap, juga berfungsi seberapa persen zat uap yang ikut dihirup pasien.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Evolusi praktek bedah saraf memberikan tantangan baru bagi ahli anestesi. Dengan fokus pada prosedur minimal invasif dan operasi otak fungsional, terdapat penekanan pada hasil kerja anestesi berupa kondisi operasi yang optimal, terjaganya fungsi neurokognitif dan pulih sadar yang cepat serta berkualitas tinggi (Dinsmore, 2007).

Anestesi untuk prosedur bedah saraf idealnya harus dapat mengkondisikan lapangan operasi yang optimal, menjaga suplai oksigen otak yang cukup dan sistem hemodinamik yang stabil. Pengakhiran anestesi yang cepat juga diharapkan agar operator dapat melakukan pemeriksaan neurologis yang cepat diakhir prosedur. Dalam praktek kesehariannya di kamar operasi penggunaan obat anestesi baik agen volatil dan intravena ditambah dengan beberapa macam opioid sangat bervariasi. Obat anestesi yang paling sering digunakan selama prosedur bedah saraf salah satunya adalah kombinasi Sevoflurane dan opioid. Agen volatil lebih dipilih oleh beberapa ahli neuroanestesi karena mudahnya pemberian dan dapat diukur diakhir *end-tidal* oleh mesin anestesi (Citerio *et al*, 2009).

Satu penelitian yang membandingkan Sevoflurane dan Fentanyl dengan Propofol dan Remifentanyl tidak ditemukan adanya perbedaan dalam waktu

pengakhiran, kembalinya fungsi kognitif yang cepat, nyeri, mual dan muntah; pada kelompok TIVA lebih banyak terjadi episode hipotensi dan hipertensi (Magni *et al*, 2005).

Pemberian Sevoflurane lebih dari 1,5 MAC dapat mengganggu autoregulasi otak akibat vasodilatasi serebral. Oleh karena itu Fentanyl (opioid dosis 2-3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ BB/jam atau bolus 0,7 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ BB intravena) digunakan sebagai analgetik opioid dan dapat mengurangi konsentrasi Sevoflurane. Namun penggunaan opioid dosis menengahpun dapat menyebabkan efek mual dan muntah diakhir prosedur dan merupakan hal yang merugikan (Citerio *et al*, 2009).

Bedah saraf sering dikaitkan dengan tingginya biaya untuk obat-obatan anestesi yang dibebankan ke pasien dan rumah sakit, akibat banyaknya konsentrasi obat dan kombinasi yang digunakan selama pembiusan sampai dengan operasi selesai.

Dexmedetomidine (α_2 agonist) telah menunjukkan manfaatnya untuk menjaga stabilitas hemodinamik selama operasi tumor intrakranial, menurunkan respons hemodinamik terhadap operasi dan *emergence*. (Tanskanen *et al*, 2006)

Dexmedetomidine merupakan agonis α_2 -adrenoreseptor yang dapat mengurangi respons simpatoadrenal akibat stress. Melindungi pasien dari stimulasi simpatis *noxious* dan perubahan hemodinamik selama pembedahan. Dexmedetomidine memiliki sifat *anesthetic sparing*, meningkatkan stabilitas hemodinamik dan mengurangi gejala intubasi (Gertler *et al*, 2001).

Sudah banyak penelitian tentang Dexmedetomidine sebagai obat pilihan sedasi di unit perawatan intensif pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik, dan Dexmedetomidine sebagai obat tunggal pada operasi awake craniotomy serta kombinasi dengan anestesi lokal pada operasi minimal invasif, operasi otak fungsional. Namun pengaruhnya pada kebutuhan pemeliharaan anestesi (Sevoflurane dan Fentanyl) serta pengaruhnya pada kondisi klinis pasien [(slack brain), kecepatan pulih sadar, dan stabilitas hemodinamik] yang menjalani operasi kraniotomi belum diteliti. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah penambahan Dexmedetomidine intravena pada general anestesi (Sevoflurane dan Fentanyl) lebih efektif (berkurangnya kebutuhan konsentrasi Sevoflurane dan opioid), kondisi lapangan operasi yang baik (slack brain), terjaganya stabilitas hemodinamik dan serta pulih sadar yang cepat untuk pasien).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah penambahan Dexmedetomidine Intravena dapat menurunkan kebutuhan obat untuk pemeliharaan anestesi dan memberikan kondisi klinis yang lebih baik pada pasien kraniotomi ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menganalisa pengaruh pemberian Dexmedetomidine Intravena terhadap kebutuhan obat untuk pemeliharaan anestesi dan kondisi klinis pada pasien kraniotomi.

1.3.2. Tujuan khusus

- a. Menganalisa perubahan kadar konsentrasi sevoflurane pada pasien kraniotomi jika diberikan tambahan Dexmedetomidine.
- b. Menganalisa perubahan total penggunaan Fentanyl pada pasien kraniotomi jika diberikan tambahan Dexmedetomidine.
- c. Menganalisa perubahan kondisi lapangan operasi pada pasien kraniotomi yang diberikan (Sevoflurane dan Fentanyl) dan Dexmedetomidine sebagai ajuvan.
- d. Menganalisa perubahan kecepatan pulih sadar pada pasien kraniotomi yang diberikan (Sevoflurane dan Fentanyl) dan Dexmedetomidine sebagai ajuvan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bidang akademik

Menganalisa kemampuan Dexmedetomidine intravena dalam mengurangi kebutuhan obat untuk pemeliharaan anestesi dan memperbaiki kondisi klinis pasien kraniotomi.

1.4.2. Manfaat bidang pelayanan

Memberikan data mengenai kemampuan Dexmedetomidine intravena untuk membantu memberikan balanced anaesthesia yang lebih baik terutama pada bedah saraf, sehingga ahli anestesi mendapatkan tambahan pilihan obat ajuvan yang dapat memperbaiki kualitas anestesi.

1.4.3. Manfaat bidang Kedokteran keluarga

commit to user

Memberikan tambahan informasi kepada anggota keluarga pasien tentang kemampuan obat Dexmedetomidine untuk meningkatkan kualitas pembiusan dan hasil akhir pasien secara tidak langsung, dan kemampuan Dexmedetomidine dalam mengurangi kebutuhan obat-obatan anestesi lainnya sehingga mengurangi beban biaya rumah sakit dan anggota keluarga pasien.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kraniotomi

Kraniotomi adalah operasi memindahkan bagian tulang kepala untuk dapat mengakses otak. Alat-alat khusus diperlukan untuk mengangkat bagian tulang tersebut (*bone flap*). *Bone flap* untuk sementara waktu dipindahkan, lalu dikembalikan setelah operasi otak selesai dilakukan (Yale Med School, 2011)

Neuroanestesia terus berkembang dan meluas, khusus dimana pengetahuan dan keahlian dokter anestesi langsung mempengaruhi hasil pasien. Evolusi praktek bedah saraf diikuti dengan munculnya tantangan untuk dokter anestesi, kita harus berpikir tidak hanya sebagai anestesi namun juga sebagai ahli bedah saraf dan neurologis. Fokus pada prosedur minimal invasif dan fungsional, ada peningkatan penekanan pada penyediaan kondisi lapangan operasi yang optimal, pelestarian fungsi neurokognitif, minimalisir gangguan dengan monitoring elektrofisiologi dan pulih sadar yang cepat dan berkualitas tinggi (Dinsmore, 2007).

Salah satu kekhasan neuroanestesia selalu tertanam ide tentang pentingnya membangunkan kembali pasien seperti saat menidurkannya. Dengan peningkatan pengenalan pada *awake craniotomy*, makin banyak penekanan terhadap ketrampilan ini. Prinsip-prinsip dasar neuroanaesthesia tetap tidak berubah penyediaan kondisi operasi yang optimal, pemeliharaan tekanan perfusi serebral (*CPP*), dan oksigenasi otak. Namun, meski kemajuan dalam bidang obat dan modalitas pemantauan,

neuroanaesthesia masih dijalankan berdasarkan tradisi dan banyak kontroversi tetap mengenai praktek klinis terbaik (Dinsmore, 2007).

Target ahli anestesi pada operasi bedah saraf :

- a. Kontrol tekanan intrakranial (TIK) dan volume otak
- b. Proteksi otak dari iskemik dan cedera
- c. Perdarahan yang minimal

(Edwards, 1990)

Kenaikan tekanan intrakranial yang meningkat dapat meningkatkan angka mortalitas terutama pada pasien cedera saraf

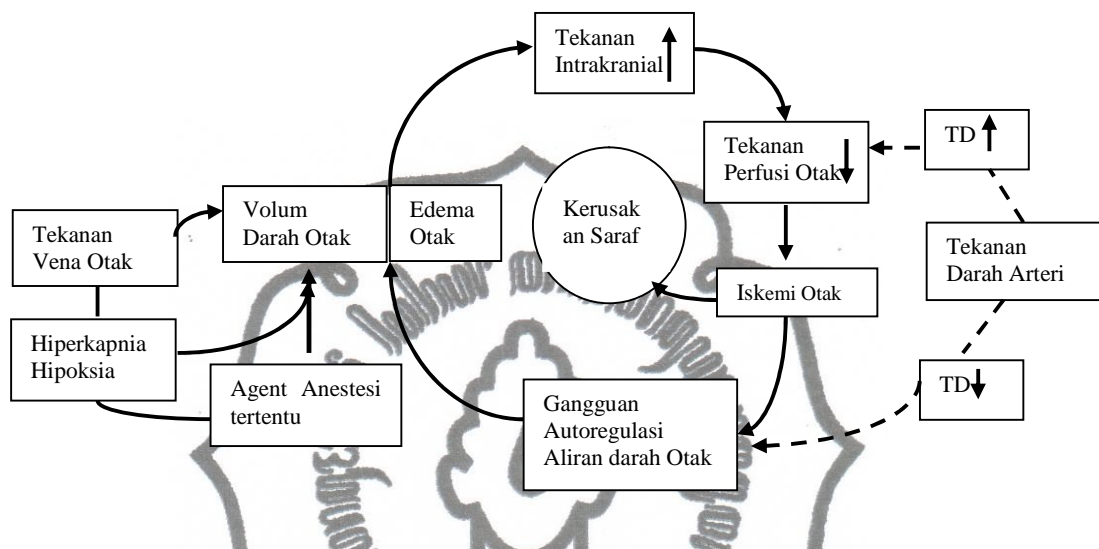
Tabel 2.1. Hubungan TIK dan Mortalitas pada pasien trauma kepala

Rerata TIK (mmHg)	Mortalitas (%)
0 – 20	19
21 -40	28
41-80	79

(Sumber: Miller, 1985)

Hipertensi intrakranial didefinisikan sebagai peningkatan yang menetap pada tekanan intrakranial (TIK) di atas 15 mmHg. Peningkatan yang tidak dapat dikompensasi pada jaringan atau cairan di dalam tulang tengkorak yang kaku menghasilkan peningkatan TIK yang terus menerus. Hipertensi intrakranial dapat disebabkan oleh pelebaran jaringan atau cairan massa, tertekannya tulang tengkorak, absorpsi cairan serebrospinal, atau faktor sistemik. Ketika TIK melebihi 30 mmHg, terjadi penurunan yang progresif dari aliran darah otak, dan terjadi lingkaran siklus iskemia yang bertambah berat: iskemi menyebabkan edema otak yang akan meningkatkan TIK yang akan lebih memperparah iskemi. Jika dibiarkan terus pasien

akan berakhir dengan kerusakan saraf yang parah bahkan bisa terjadi herniasi (Morgan, 2006)



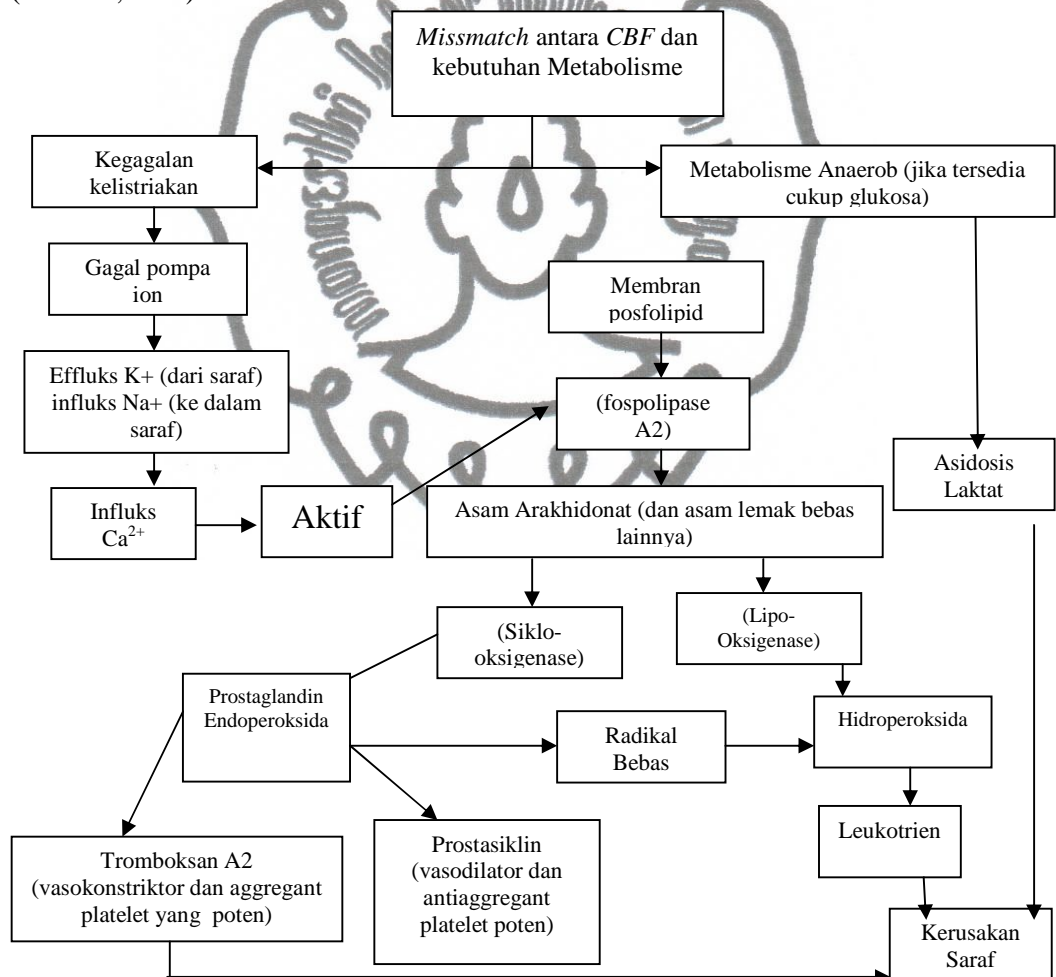
Gambar 2.1. Patofisiologi Hipertensi Intrakranial yang Tidak Terkontrol

(Sumber : Shapiro, 1975)

Karakteristik ideal obat anestesi yang digunakan pada bedah saraf adalah pemeliharaan keseimbangan antara aliran darah otak dan metabolisme, autoregulasi otak yang intact, tidak adanya peningkatan volum darah otak atau peningkatan tekanan intrakranial, neuroproteksi, dan properti antikonvulsan. Anestesi volatil punya dua efek pada pembuluh darah otak. Pada konsentrasi rendah, Halotane, Isoflurane, dan Sevoflurane menyebabkan pembuluh darah otak konstriksi. Dengan peningkatan konsentrasi agen volatil, efek vasodilatasi langsung menjadi dominan, menyebabkan tingginya aliran dan volume darah otak sehingga meningkatkan tekanan intrakranial. Isoflurane dan Sevoflurane (1.0 MAC) bersifat vasoaktif minimal (Gunes, 2009).

2.2. Proteksi Serebral

Proteksi Serebral memberikan manfaat pre-emptif dari intervensi terapi untuk meningkatkan *outcome* neurologis pada pasien yang memiliki resiko terjadinya iskemi serebral. Resusitasi serebral merujuk pada intervensi yang dilakukan setelah kejadian iskemi, dengan tujuan tatalaksana iskemi dan mengurangi cedera saraf (Cottrell,2007).



(Sumber : Cottrell, 2007)

Gambar 2.2. Kaskade Iskemia pada Saraf Manusia

Metode untuk melakukan proteksi otak:

a. Metode dasar (A, B, C)

b. Hipotermia (low normotermia)

c. Farmakologi

1) Anestesi Intravena

2) Anestesi Inhalasi

3) Lidocaine

4) Mannitol, Magnesium

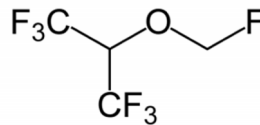
5) Eritropoietin

6) Alfa 2 Agonis (Dexmedetomidine)

(ISNACC-2, 2008)

2.3. Sevoflurane

Sevoflurane adalah methyl isopropyl ether berfluorinasi. Koefisien partisi darah:gas dari Sevoflurane (0.69) menyerupai Desflurane, sehingga memastikan induksi anestesi dan pemulihan yang cepat segera setelah penghentian anestesi. Sevoflurane bersifat nonpunguent, mempunyai bau yang minimal, menciptakan bronkodilatasi serupa seperti Isoflurane, dan menyebabkan derajat iritasi saluran napas yang sangat minimal diantara volatil anestesi lainnya. Metabolisme Sevoflurane tidak menyebabkan pembentukan trifluoroasetat protein hati (seperti terjadi dengan semua volatil anestesi lainnya) sevoflurane tidak membentuk karbon monoksida yang signifikan pada paparan dengan absorben karbon dioksida. (Stoelting, 2006)



Gambar 2.3 Struktur Kimiawi Sevoflurane

(Sumber:Wikipedia,2011)

2.3.1. Pengaruh Sevoflurane Terhadap Otak

Sama seperti Isoflurane dan Desflurane, Sevoflurane menyebabkan peningkatan ringan pada aliran darah otak dan tekanan intrakranial pada normokarbia, walaupun beberapa penelitian menunjukkan penurunan pada aliran darah otak. Konsentrasi tinggi Sevoflurane (> 1.5 MAC) dapat mengganggu autoregulasi CBF, sehingga menyebabkan penurunan CBF selama hipotensi hemoragik. Efek terhadap autoregulasi CBF ini tampak tidak terlalu besar dibandingkan dengan Isoflurane. Sevoflurane juga menurunkan kebutuhan metabolik oksigen (Morgan. 2006)

2.4. Fentanyl.

Fentanyl adalah opioid agonis sintetik derivat-phenylpiperidine yang strukturnya serupa dengan Meperidine. Sebagai analgesik, Fentanyl 75-125 kali lebih poten dibanding Morphine.

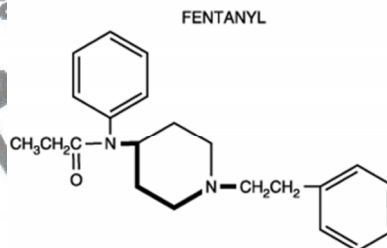
Fentanyl diberikan secara klinis dengan dosis 2-20 µg/ Kg intravena, sebagai ajuvan pada anestesi inhalasi dengan tujuan mengurangi atau menumpulkan respons sirkulasi terhadap laringoskopi langsung saat intubasi, dan akibat stimulasi

pembedahan. Pemberian Fentanyl 1.5-3 μ g/ Kg intravena 5 menit sebelum induksi anestesi mampu mengurangi kebutuhan dosis Isoflurane atau Desflurane dengan 60% Nitrous Oxide untuk memblokir respons sistem saraf simpatis terhadap stimulasi pembedahan. Dosis tinggi Fentanyl 50-150 μ g/ Kg intravena telah digunakan sebagai agen tunggal pada operasi.

Tabel 2.2 Keuntungan dan Kekurangan sebagai agen Anestesi Tunggal pada Operasi

Keuntungan	Kekurangan
Tidak mendepresi miokard secara langsung	Gagal mencegah respons sistem saraf simpatis terhadap nyeri
Tidak memicu pelepasan Histamin	Kemungkinan terjadinya <i>Awareness</i>
Menekan respons stress terhadap pembedahan	Depresi Ventilasi pasca Operasi

(Stoelting, 2006)



Gambar 2.4 Struktur Kimiawi Fentanyl

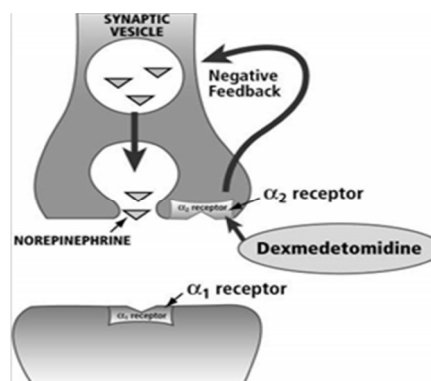
(Sumber : Wikipedia, 2011)

Fentanyl dapat digunakan sebagai obat pilihan ko-induksi, analgetik *maintenance* dan pilihan analgetik pasca operasi pada pasien yang menjalani operasi bedah saraf. Namun pemberiannya pada pasca operasi dapat menjadi masalah jika tidak memperhatikan efek samping yang mungkin terjadi. Tatalaksana analgetik pasca operasi bedah saraf merupakan masalah yang sulit pada tatalaksana nyeri

karena pada pasien ini dapat terjadi sedasi yang berlebihan yang berujung pada hiperkarbi dan hipoksemi, fungsi kognitif dapat terganggu karena area operasi yang terlibat, dan anestesi regional bukan pilihan (ISNACC-4, 2008).

2.5. Fisiologi Reseptor α_2 -Adrenoreseptor

Reseptor adrenergik sebenarnya dibedakan menjadi reseptor α dan β berdasarkan potensinya terhadap katekolamin-katekolamin alamiah dan sintetik pada kondisi fisiologis. Diyakini bahwa aktivasi baik reseptor α - dan β - menghasilkan efek eksitatorik pada beberapa jaringan dan efek inhibitori pada organ yang lain. Lebih lanjut, ditemukan bahwa reseptor α dibagi lagi menjadi subklas yang dapat mengatur pelepasan neurotransmitter. Dari sini, dipastikan bahwa reseptor berlokasi pada celah presinaptik. Bagaimanapun, klasifikasi reseptor-reseptor yang hanya berdasarkan pada lokasinya saja dapat menjadi masalah, karena reseptor α_2 juga ditemukan pada celah postsinaptik dan ekstrasinaptik. Reseptor α_2 presinaptik mungkin yang memiliki tampilan klinis yang paling signifikan, karena mereka mengatur pelepasan norepinefrin dan adenosine trifosfat melalui mekanisme *feedback* negatif (Gertler, et al. 2001).



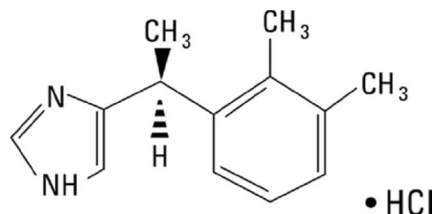
(Sumber: Hayasi, 1993)

Gambar 2.5 Reseptor α_2 -adrenergik

Paling sedikit 3 isoreseptor α_2 telah diperjelas baik oleh ilmu farmakologi (afinitas untuk antagonis α_2 yang berbeda) dan ilmu biologi. Reseptor untuk α_2 ditemukan di sistem saraf pusat dan perifer, trombosit, dan berbagai macam organ seperti hati, pankreas, ginjal, dan mata. Respons fisiologis yang diperantarai oleh α_2 adreno reseptor bervariasi dengan lokasi.

Reseptor α_2 -adrenergik memperantarai efeknya dengan mengaktivasi *guanine-nucleotide regulatory binding proteins (Protein G)*. Protein G yang teraktivasi memodulasi aktivitas selular dengan memberi sinyal sistem second messenger atau dengan memodulasi aktivitas kanal ion.

Sistem second messenger, ketika teraktivasi, akan terjadi inhibisi terhadap adenylate cyclase, dimana selanjutnya terjadi penurunan pembentukan 3,5-cyclic adenosine monophosphate (cAMP). cAMP-dependent kinase yang spesifik memodifikasi aktivitas protein tujuan dengan mengendalikan status fosforilasinya. Modulasi aktivitas kanal ion menuju pada hiperpolarisasi membran sel. Keluarnya potassium melalui kanal ion yang teraktivasi menghiperpolarisasi membran yang eksitabel dan mengakibatkan penekanan depolarisasi neuronal. Stimulasi α_2 -adreno reseptor juga menekan masuknya kalsium ke dalam terminal saraf, yang mungkin bertanggung jawab untuk efek inhibisinya terhadap sekresi neurotransmitter. Dari pandangan anestesiologi, hiperpolarisasi neuronal adalah elemen penting dalam mekanisme aksi dari agonis α_2 -adreno reseptor.

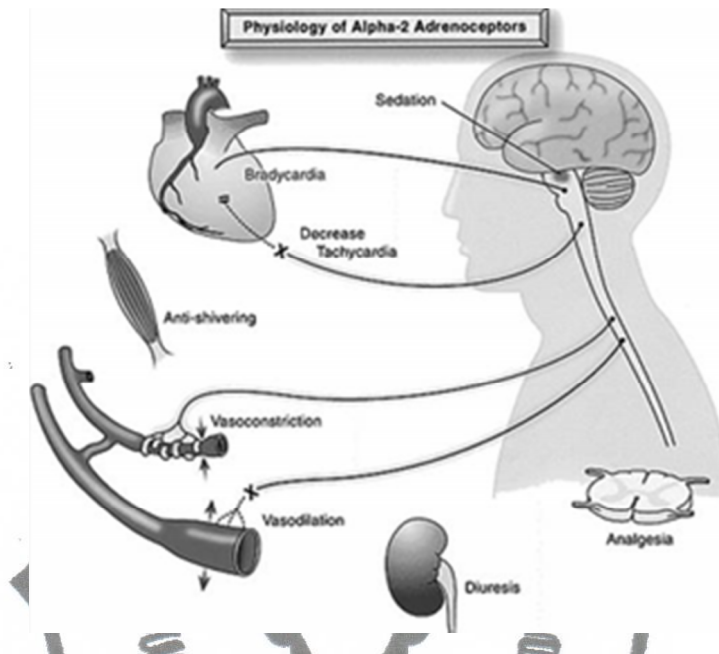


Gambar 2.6 Struktur Kimiawi Dexmedetomidine

(Sumber: Wikipedia, 2010)

2.6. Mekanisme Aksi Dexmedetomidine

Dexmedetomidine, senyawa imidazole, adalah dextroisomer Medetomidine yang aktif secara farmakologis yang menunjukkan sifat agonis α_2 -adrenoseptor yang spesifik dan selektif. Mekanisme aksinya unik dan berbeda dari obat-obat sedasi lainnya, termasuk Clonidine. Aktivasi reseptor di dalam otak dan batang spinal menghambat sinyal neuronal, menyebabkan hipotensi, bradikardi, sedasi dan analgesia. Respons aktivasi dari reseptor pada area yang berbeda meliputi berkurangnya salivasi, berkurangnya sekresi, dan menurunnya motilitas usus dalam traktus gastrointestinal, menurunnya kontraksi vaskular dan otot polos lainnya, inhibisi pelepasan renin, peningkatan filtrasi glomerulus, dan peningkatan sekresi sodium dan air dalam ginjal; penurunan tekanan intraokular; penurunan pelepasan insulin dari pankreas.



Gambar 2.7 Sistem Saraf Otonom yang dipengaruhi Dexmedetomidine

(Sumber : Hayasi, 1993)

Secara umum, aktivasi presinaptik dari α_2 adrenoceptor menghambat pelepasan norepinefrin, mengakhiri penerusan sinyal nyeri. Aktivasi postsinaptik α_2 adrenoseptor di dalam sistem saraf pusat (SSP) menghambat aktivitas simpatis dan dapat menurunkan tekanan darah dan denyut jantung. Jika dikombinasikan, efek-efek ini dapat menghasilkan analgesia, sedasi dan anxiolisis. Dexmedetomidine menggabungkan semua efek-efek ini, sehingga dapat mencegah efek samping dari terapi multi farmaka.

Efek neuroproteksi dari Dexmedetomidine:

- a. Inibisi pembentukan NE akibat iskemi
- b. Mencegah *delayed neuronal death* setelah iskemi fokal
- c. Menurunkan volume iskemi total menjadi 40% dibandingkan dengan plasebo
- d. Mendorong pembuangan *glutamine* oleh metabolisme oksidatif di dalam astrosit

(Huang, 2000)

Mekanisme dari aksi analgesik agonis α_2 belum sepenuhnya dipahami. Beberapa tempat, baik supraspinal dan spinal, memodulasi transmisi sinyal nosiseptik di dalam sistem saraf pusat. Bahkan α_2 adrenoseptor di perifer dapat memperantarai antinosiseptik. Obat dapat beraksi pada tempat-tempat ini untuk mengurangi transmisi nosiseptik, dan menjadi analgesia. Aktivasi di dalam memicu kanal G1-protein-gated potassium menghasilkan hiperpolarisasi membran, menurunkan tingkat penerusan sinyal dari sel neuron di saraf pusat. Ini dipertimbangkan sebagai mekanisme signifikan dari inhibisi aksi neuronal agonis α_2 -adrenoseptor. Aksi fisiologis utama lainnya dari α_2 -adrenoseptor adalah efeknya terhadap penurunan masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga menghambat pelepasan neurotransmiter. Efek ini melibatkan regulasi langsung masuknya kalsium melalui kanal kalsium *N-type voltage-gated* dan independen dari cAMP dan fosforilasi protein. Ini diperantarai oleh protein G_0 . Dua mekanisme ini mewakili dua jalur nyeri yang berbeda: yang pertama, saraf dicegah untuk terjadi penerusan sinyal dan yang kedua, mencegah saraf dari melakukan pemunculan sinyal ke neuron sebelahnya.

Salah satu lokasi dimana terdapat reseptor α_2 yang paling tinggi adalah di *Locus Coeruleus*, nukleus noradrenergik yang dominan di dalam otak dan merupakan modulator kewaspadaan yang penting. Efek hipnotik dan sedatif dari aktivasi reseptor α_2 berkaitan dengan lokasi ini di dalam otak. *Locus Coeruleus* juga merupakan tempat asal dari jalur noradrenergik medulospinal descenden, yang dikenal sebagai modulator neurotransmitter nosiseptik yang penting. Di dalam regio ini di dalam otak, α_2 -adrenergik dan sistem opioid merupakan mekanisme efektor yang biasa dan merupakan indikasi bahwa Dexmedetomidine memiliki tempat aksi di supraspinal.

Penemuan ini menuju pada kesimpulan bahwa efek sedasi dan antinosiseptik utama dari Dexmedetomidine adalah bersumber dari stimulasi α_2 -adrenoseptor di dalam *Locus Coeruleus*. Lebih lanjut, penelitian pada tikus transgenik telah menunjukkan bahwa sub tipe α_{2A} -adrenoseptor bertanggung jawab untuk memancarkan properti sedasi dan analgesik dari Dexmedetomidine. Spesifisitas Dexmedetomidine yang semakin baik untuk α_2 reseptor, terutama untuk sub tipe 2A dari reseptor ini, menyebabkan Dexmedetomidine menjadi agen sedasi dan analgesik yang lebih efektif dibanding Clonidine. Penelitian telah menunjukkan bahwa Dexmedetomidine 8 kali lebih spesifik untuk α_2 -adrenoseptor dibanding Clonidine (rasio aktifitas $\alpha_2:\alpha_1 = 1620:1$ untuk Dexmedetomidine dan $220:1$ untuk Clonidine)

Sebagai tambahan untuk aksi Dexmedetomidine di dalam *Locus Coeruleus* batang otak, telah ditunjukkan stimulasi α_2 -reseptor secara langsung di dalam batang spinal, sehingga menghambat persinyalan neuron nosiseptik. Substansia gelatinosa kornu dorsalis dari batang otak mengandung reseptor yang, ketika terstimulasi,

menghambat persinyalan neuron nosiseptik yang distimulasi oleh serat saraf C dan A δ perifer dan juga menghambat pelepasan substansi P neurotransmitter nosiseptik. Mekanisme spinal inilah yang tampaknya menyebabkan para ahli anestesi mendapatkan kesuksesan menggunakan clonidine sebagai agen yang dimasukkan secara epidural.

2.6.1 Farmakodinamik Dexmedetomidine

Dexmedetomidine adalah sebuah agonis α -adrenoseptor dengan selektifitas terhadap α_2 -adrenoseptor tergantung pada dosis. Penelitian pada binatang yang diberikan dosis rendah sampai menengah (10-300 μ g/Kg) afinitas terjadi selektifitas pada reseptor α_2 dibandingkan dengan α_1 . Pada dosis yang lebih tinggi (>1000 μ g/Kg) atau dalam infus cepat, baik aktifitas α_1 - dan α_2 -adrenoseptor sama-sama terjadi. Mayoritas pasien yang menerima Dexmedetomidine sebagai terapi utama mengalami pengalaman sedasi yang efektif, walaupun mudah dibangunkan, salah satu keunggulan yang unik dari Dexmedetomidine yang tidak terjadi pada obat sedasi lain. Penelitian klinis mengindikasikan bahwa pasien yang diterapi dengan Dexmedetomidine tidak membutuhkan atau hanya membutuhkan sedikit terapi tambahan. Hal ini tampak sangat berbeda dengan pasien yang tidak menerima Dexmedetomidine.

Dexmedetomidine tidak mempunyai efek langsung terhadap jantung. Respons bifasik kardiovaskular telah digambarkan setelah pemberian Dexmedetomidine. Pemberian bolus 1 μ g/Kg Dexmedetomidine awalnya akan terjadi peningkatan sementara tekanan darah dan refleksi penurunan frekuensi denyut jantung, terutama

pada pasien sehat dan berusia muda. Reaksi awal dapat dijelaskan karena stimulasi α_{2B} -adrenoseptor perifer dari otot polos pembuluh darah, hal ini dapat dikurangi dengan infus kecepatan rendah lebih dari 10 menit atau lebih. Namun walaupun sudah diberikan infus dengan kecepatan rendah, tetap saja terjadi peningkatan *mean arterial pressure* lebih dari 10 menit pertama kurang lebih sebanyak 7%, dan penurunan frekuensi denyut jantung antara 16% dan 18%. Respons awal berlangsung lebih dari 5 sampai 10 menit dan diikuti dengan penurunan pada tekanan darah sekitar 10-20% dibawah *baseline* dan stabilisasi denyut jantung, juga dibawah nilai *baseline*; kedua efek ini disebabkan oleh inhibisi dari outflow simpatetik yang melebihi efek stimulasi langsung. Penjelasan lain yang masuk akal untuk penurunan denyut jantung adalah stimulasi presinaptik α_2 -adrenoseptor, menuju pada penurunan pelepasan norepinefrin. Penerapan dosis tinggi tunggal Dexmedetomidine menurunkan pelepasan norepinefrin sebanyak 92% pada relawan dewasa muda. Pelepasan epinefrin juga dikurangi dengan jumlah yang hampir sama.

Reflek baroreseptor tetap terjaga baik pada pasien yang menerima Dexmedetomidine, dan reflek respons denyut jantung terhadap stimulus tekanan tetap terjaga. Hasil ini menggambarkan bahwa respons kardiovaskular terutama tercetus akibat penurunan pada stimulus simpatis pusat.

Dexmedetomidine dapat menghasilkan depresi kardiovaskular, contohnya bradikardia dan hipotensi. Insiden bradikardi postoperatif telah dilaporkan sebanyak 40% pada pasien dewasa sehat yang menjalani pembedahan dan menerima Dexmedetomidine, terutama dosis tinggi. Biasanya, efek temporer ini sukses diterapi

dengan Atropin atau Efedrin dan infus cairan. Terdapat situasi klinis dimana simpatolitik atau aksi bradikardi dari agonis α_2 -adrenoseptor dapat membahayakan (pasien dengan hipovolemia atau pasien dengan stroke volume yang tetap.)

Pada dosis klinis yang efektif, Dexmedetomidine tidak menunjukkan efek depresi pernapasan yang berarti dibanding obat sedasi yang lainnya. Bagaimanapun pemberian bersama Dexmedetomidine dengan agen anestesi lainnya, obat sedasi, hipnosis atau opioid akan memberikan efek tambahan. Walaupun Dexmedetomidine tidak punya efek yang signifikan terhadap sekresi adrenocorticotropin hormone (ACTH) pada dosis terapeutik, respons kortisol terhadap ACTH dapat berkurang setelah penggunaan Dexmedetomidine dosis tinggi atau memanjang. Infus Dexmedetomidine secara terus-menerus pada hewan (anjing) selama 1 minggu mengurangi respons ACTH sebanyak 40% ($p < 0.05$ vs kontrol). Ikatan reseptor untuk Dexametasone tidak dihambat.

Supresi serupa dari pembentukan steroid telah dilaporkan setelah pemberian Etomidate, senyawa imidazole lainnya. Agen imidazole pada konsentrasi rendah dapat menghambat enzim sitokrom P450 mitokondria; 11 B hydroxylase; dan pada konsentrasi tinggi, menghambat aktivitas enzim kolesterol side-chain cleavage. Rasio kadar inhibisi yang disebabkan oleh Etomidate dan Dexmedetomidine ditunjukkan berbanding 100:1, dan tampaknya efek biologis aktivitas inhibisi Dexmedetomidine pada pasien kemungkinan tidak begitu penting secara klinis.

Sel juxtaglomerular pada ginjal berkontribusi dalam mengendalikan pelepasan renin. Pelepasan renin distimulasi oleh mekanisme β -adrenoseptor, sedangkan agonis

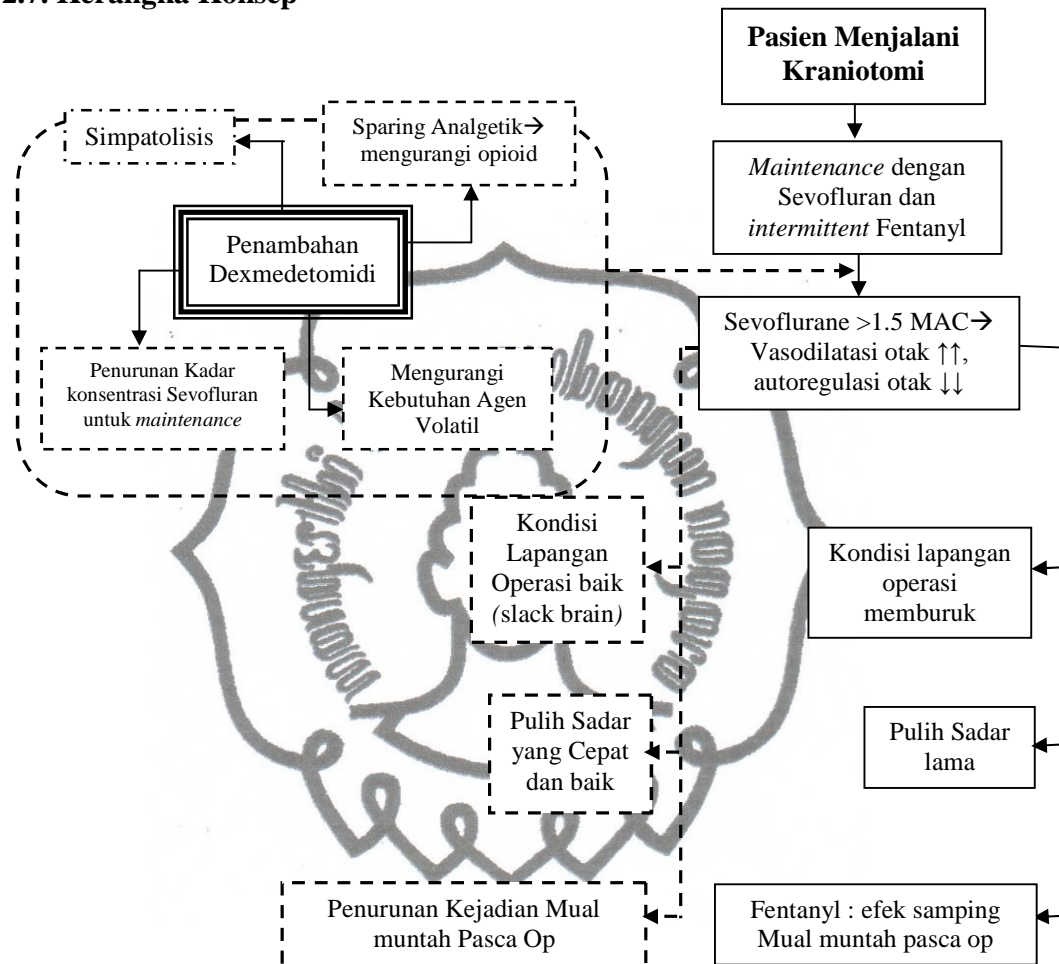
α_2 -adrenoseptor secara langsung menghambat pelepasan renin. Stimulasi α_2 -adrenoseptors pada sel islet secara langsung menghambat pelepasan insulin; efek ini belum terbukti secara klinis, karena hiperglikemia belum pernah dilaporkan signifikan pada pasien yang menerima Clonidine.

2.6.2. Farmakokinetik Dexmedetomidine

Dexmedetomidine melalui hampir seluruh biotransformasi melalui glukoronidasi langsung dan metabolisme sitokrom P450 (hidroksilasi, diperantarai oleh CYP2A6), semua proses hepatic, dengan ekskresi sangat kecil yang tidak berubah di urin dan feses. Walaupun Dexmedetomidine memerlukan dosis untuk memberikan efek, mungkin perlu untuk mengurangi dosis pada pasien dengan gagal ginjal, karena aktivitas metabolisme obatnya berkurang. Metabolit biotransformasi diekskresikan di dalam urin (sekitar 95%) dan di feses (4%). Tidak diketahui apakah obat ini masih memiliki aktivitas intrinsik. Waktu paruh eliminasi kurang lebih 2 jam.

Dexmedetomidine menunjukkan kinetik linear ketika diinfuskan pada dosis rentang yang direkomendasikan yaitu 0.2 – 0.7 $\mu\text{g/kg/ jam}$ untuk tidak lebih dari 24 jam. Volum distribusi tetapnya adalah 118 L, dan ikatan protein rata-rata Dexmedetomidine adalah 94%. Tidak ada kecendrungan jenis kelamin dalam hal profil farmakokinetik, walaupun pada pasien tua, dan farmakokinetik molekul Dexmedetomidine aktif tidak berubah pada pasien gagal ginjal.

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.8 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

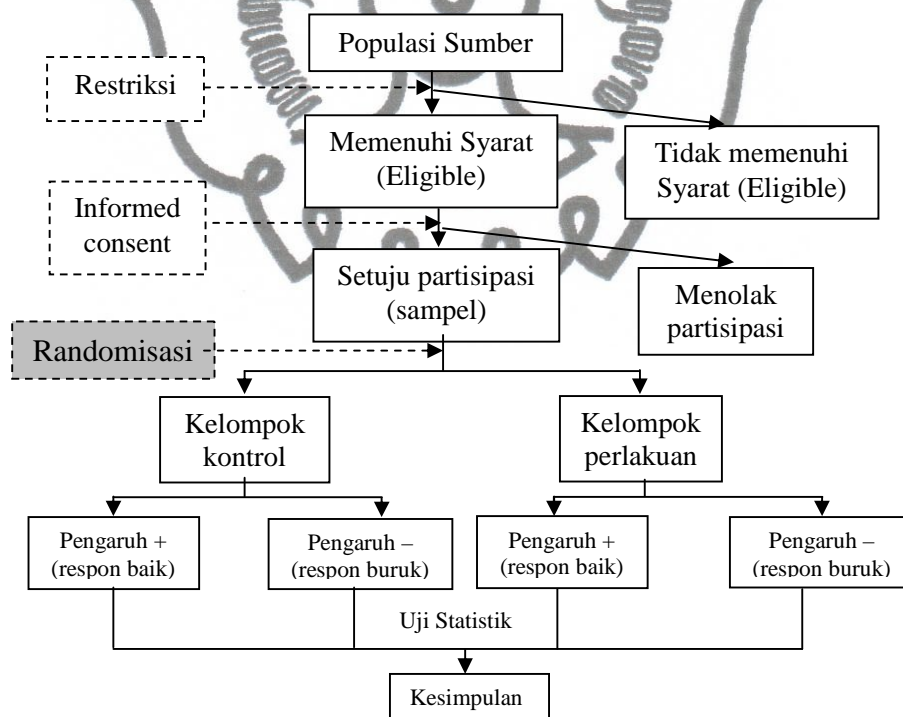
Hipotesis kerja dari penelitian ini adalah penambahan Dexmedetomidine Intravena dapat mengurangi kebutuhan pemeliharaan anestesi (Sevoflurane dan Fentanyl) memberikan kondisi klinis yang lebih baik pada pasien kraniotomi.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis dengan *Randomized Control Trial Double Blind* membandingkan pengaruh penambahan Dexmedetomidine intravena pada pasien operasi bedah saraf yang menggunakan Sevoflurane dan Fentanyl sebagai agen *maintenance* untuk menciptakan kondisi lapangan operasi yang baik, dan pulih sadar yang cepat dan berkualitas tinggi serta penurunan kebutuhan agen *maintenance* tersebut.



Gambar 3.1 Desain Penelitian

3.2. Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di IBS RSDM antara 1 November sampai 31 Desember 2011

3.3. Populasi

1. Populasi sasaran pada penelitian ini adalah pasien bedah dewasa 19-59 tahun ASA I dan II.
2. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien bedah dewasa 19-59 tahun ASA I dan II yang akan menjalani operasi elektif kraniotomi di IBS RSDM Surakarta.

3.4. Sampel

3.4.1 Kriteria inklusi:

- Pasien dijadwalkan untuk operasi kraniotomi elektif
- Pasien dengan status fisik ASA I, dan II
- Usia 19-59 tahun

3.4.2 Kriteria eksklusi:

- Obesitas Morbid ($BMI > 40 \text{ Kg/M}^2$)
- Denyut jantung sebelum operasi $< 45 \text{ x/menit}$
- AV-blok derajat II dan III
- Menggunakan obat antihipertensi dengan Metildopa, Clonidine dan agonis α -adrenergik lainnya

- Kelainan jantung berat (hipertensi tidak terkontrol, gangguan koroner yang berat)
- Hamil
- Alergi terhadap obat-obatan anestesi
- Riwayat gangguan penggunaan obat-obatan atau gangguan psikiatrik
- Menolak menandatangani *consent*

3.4.3 Besar Sampel

Rumus ukuran sampel untuk menguji hipotesis satu sisi tentang dua mean populasi menurut Lemeshow:

$$n = \frac{2\sigma^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}{2}$$

(Sumber: Murti, 2006)

Dengan menggunakan Rumus kalkulator Aplikasi Open Epi dengan mean grup plasebo, mean grup Dexmedetomidine, dan standar deviasi, dengan interval kepercayaan 95%, dengan kuasa penelitian 80% pada penelitian sebelumnya oleh (Isik *et al*, 2006) didapatkan hasil sampel untuk masing-masing grup adalah 16 pasien.

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel Bebas: Penambahan Dexmedetomidine.

Variabel Tergantung:

- Kadar volume% Sevofluran selama fase *maintenance*

- Total penggunaan Fentanyl selama fase *maintenance*
- Kondisi lapangan operasi sesaat setelah membuka *duramater*
- Kecepatan pulih sadar (waktu ekstubasi, waktu membuka mata, dan waktu saat mampu mengikuti perintah sederhana)
- Stabilitas Hemodinamik

3.6 Definisi Operasional dan Cara Pengukuran

Penambahan Dexmedetomidine (Kelompok intervensi)

Definisi: Dexmedetomidine merupakan agonis alfa₂-adrenoseptor. Dexmedetomidine bersifat simpatolisis, sparing anestetik, analgesik, anxiolisis, sedatif. Dexmedetomidine dengan sediaan @ vial Precedex mengandung 100 µg/ml. jika 200 µg diencerkan dalam NaCl 0.9% dengan total larutan 50 ml maka tiap ml larutan mengandung 4µg. Dosis awal yang disarankan 1µg/Kg bolus dalam 10 menit, lalu dilanjutkan 0.5µg/Kg/ jam. Dexmedetomidine akan terus diberikan sampai sesaat penutupan kulit selesai.

Alat ukur: Timbangan mikro

Skala Pengukuran: kontinum (µg/kg)

Penambahan Plasebo (kelompok kontrol)

Definisi: Obat atau prosedur yang diberikan dengan maksud tidak menimbulkan aktifitas spesifik terhadap penyakit atau kondisi yang ditangani, dengan bentuk dan warna yang serupa dengan obat intervensi (Wikipedia, 2011). Pada penelitian ini akan digunakan plasebo berupa NaCl 0.9%. jumlah cairan yang diberikan

disesuaikan dengan total cairan pada pemberian larutan Dexmedetomidine. Jika 200 μ g Dexmedetomidine (precedex^(TM)) diencerkan menjadi total 50 ml larutan dalam NaCl 0.9% maka tiap ml larutan Dexmedetomidine mengandung 4 μ g. dosis awalan untuk dexmedetomidine adalah 1 μ g/ Kg BB intravena bolus perlahan lebih dari 10 menit *via* syringe pump, maka untuk plasebo akan diberikan 0.25 ml/Kg BB intravena NaCl 0.9% bolus perlahan lebih dari 10 menit *via* syringe pump juga. Untuk dosis pemeliharaan Dexmedetomidine diperlukan 0.5 μ g/Kg BB/ jam intravena *via* syringe pump, maka untuk plasebo akan digunakan 0.125ml/Kg BB/ Jam NaCl 0.9% *via* syringe pump sampai kulit selesai ditutup.

Alat ukur: volume larutan

Skala Pengukuran: kontinum (ml)

Kadar volum% Sevofluran

Definisi: Penggunaan Sevofluran untuk *maintenance* operasi untuk mempertahankan pasien tidak bangun selama operasi. Sevoflurane disediakan dalam bentuk cairan yang dapat menguap (volatil) dimasukkan ke dalam mesin *vaporizer* (pengubah dari bentuk cairan ke bentuk uap) agar dapat bercampur dan ikut masuk mengikuti oksigen masuk ke dalam paru-paru via sirkuit gas anestesi dan terjadi ambilan oleh sirkulasi darah paru-paru. Efek anestesiya akan terjadi jika sudah ada kesetimbangan antara jumlah konsentrasi yang ada di alveoli dengan yang ada di jaringan (Otak) disebut MAC. MAC dinyatakan dalam satuan volum% dengan skala nominal (kontinum). Volum % yang disarankan untuk *maintenance* anestesi pada bedah saraf tidak lebih dari 1.5 vol%.

commit to user

Alat Ukur: skala *Vaporizer*

Skala Pengukuran: kontinum (vol%)

Total penggunaan Fentanyl

Definisi : Fentanyl sebagai analgetik opioid untuk *maintenance* selama operasi diberikan dalam dosis yang disarankan (2-3 µg/Kg BB/ jam intravena atau 0.7µg/kg bolus intravena. Semakin banyak total penggunaan Fentanyl maka efek samping berupa mual dan muntah pasca operasi akan semakin tinggi. Namun jika dosis Fentanyl kurang maka pasien akan merasakan nyeri dan berakibat pada peningkatan aliran darah otak serta otak yang bengkak. Diharapkan dengan penambahan Dexmedetomidine akan terjadi penurunan penggunaan Fentanyl sebagai analgetik opioid karena adanya sifat anti nosiseptif dan analgetik dari Dexmedetomidine. Pedoman pemberian Fentanyl berdasarkan pada klinis (hemodinamik). Total penggunaan Fentanyl yang dimaksudkan adalah rerata penggunaan Fentanyl untuk *maintenance* per jamnya dalam satuan µg, bukan total penggunaan sampai operasi selesai karena operasi kraniotomi akan sangat bervariasi dalam hal kesulitan operasi dan waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan operasi.

Alat Ukur: Skala dalam syringe (50 µg/ ml)

Skala Pengukuran: kontinum (µg)

Kondisi lapangan operasi sesaat setelah operator membuka duramater

Definisi : kondisi otak setelah operator membuka duramater. Petugas Anestesi (Residen yang ditunjuk) di kamar operasi akan menanyakan kepada operator (ahli

commit to user

bedah saraf) apakah sudah terjadi *slack brain* atau tidak sesaat setelah operator membuka duramater. Petugas anestesi mencatat hal ini dan terus mempertahankan kondisi ini atau memperbaiki kondisi ini sampai operator menutup kulit.

Alat ukur: *slack brain* (pertanyaan Ya dan Tidak?)

Skala pengukuran: kategorikal (ya/ tidak)

Kecepatan pulih sadar

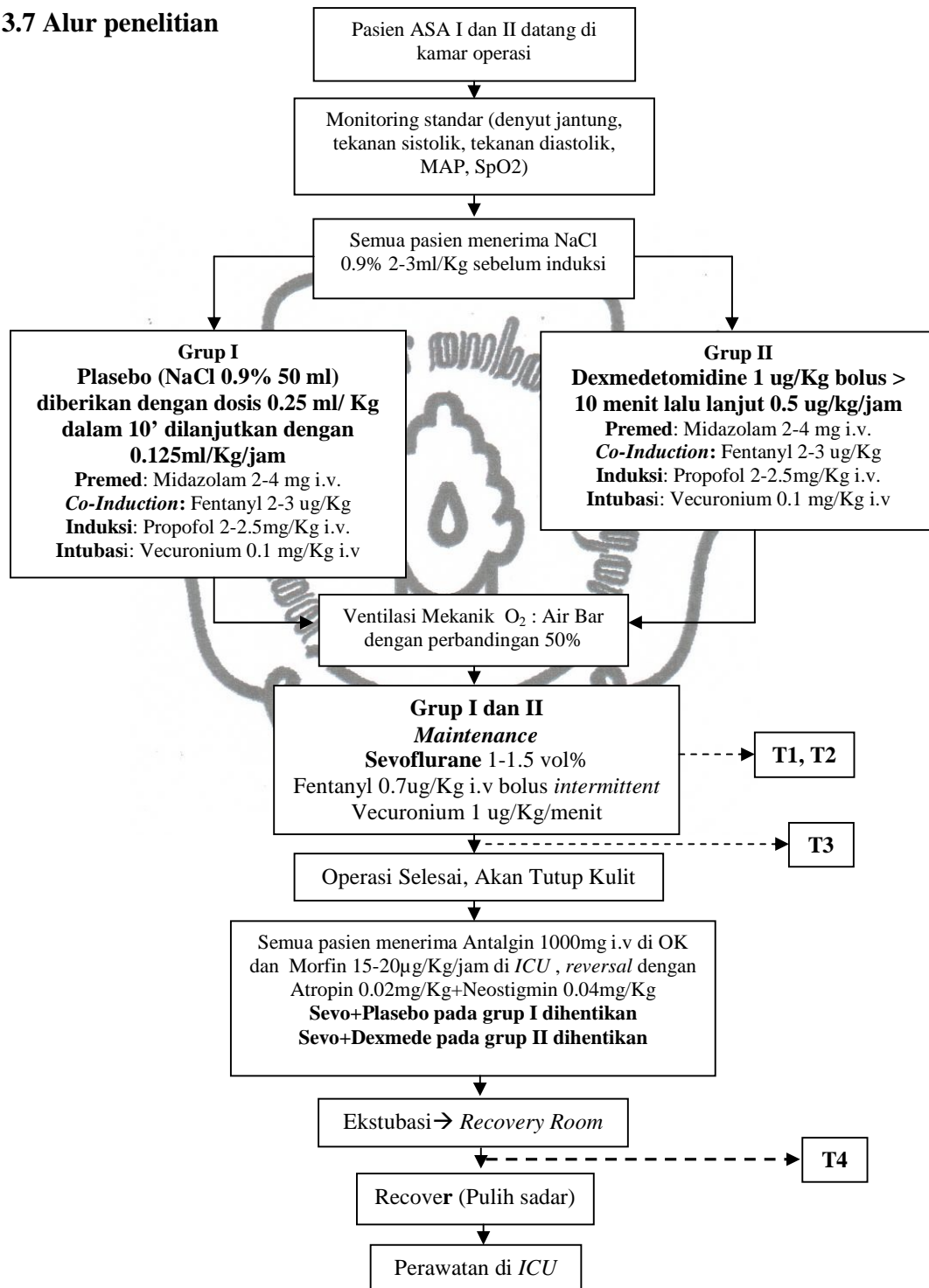
Definisi: pasien pulih sadar jika sudah terjadi perbaikan kesadaran, waktu ekstubasi, mampu membuka mata, dan mampu mengikuti perintah sederhana.

Pengukuran kecepatan pulih sadar dilakukan melalui pemeriksaan fisik dan dicatat waktu saat mulai ekstubasi, saat mampu membuka mata spontan, dan saat mampu mengikuti perintah sederhana.

Alat ukur: Jam

Skala pengukuran: kategorikal (cepat/ tertunda)

3.7 Alur penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian

T1 : Catatan penggunaan kadar konsentrasi Sevoflurane yang digunakan saat sebelum irisan pertama, saat irisan pertama, saat membuka duramater dan saat menutup duramater.

T2: Catatan rerata penggunaan Fentanyl perjamnya mulai saat *maintenance* sampai operasi berakhir

T3 : Skor relaksasi Otak sesaat setelah membuka Duramater menggunakan:

Pertanyaan kepada operator sesaat setelah membuka duramater "Apakah sudah terjadi *slack brain* atau belum?".

T4 : waktu kecepatan pulih sadar (waktu ekstubasi, waktu membuka mata, waktu mampu mengikuti perintah sederhana)

Pada penelitian ini juga dilakukan evaluasi terhadap stabilitas hemodinamik (MAP dan frekuensi rerata denyut jantung)

3.8. Cara Kerja Penelitian

- Pasien yang akan menjalani operasi kraniotomi dijadwalkan untuk operasi kraniotomi baik elektif maupun emergensi di RS DR.Moewardi Surakarta
- Melakukan kunjungan preoperatif di ruang perawatan (pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang) pada pasien tersebut sehingga didapatkan kesimpulan anestesi tentang pasien tersebut (Diagnosa bedah, Diagnosa Anestesi, Problem anestesi yang mungkin dihadapi, dan rencana pemesanan ruang perawatan ICU pasca operasi)

- *Informed consent* dilakukan bersamaan dengan *informed consent* pembiusan dan pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dikelompokkan dalam grup plasebo (grup I) ataupun grup dexmedetomidine (grup II) Randomisasi menggunakan urutan yang sudah di berikan oleh program komputer randomisasi
- Saat Pasien masuk kamar operasi dilakukan pemasangan monitoring standar ASA (ECG, Saturasi Oksigen perifer, *Non Invasive Blood Pressure* menggunakan monitor merek *Solar 8000M-Tram RC 7 ports*, monitoring urin output)
- Sebelum dilakukan premedikasi pasien menerima bolus cairan NaCl 0.9 % 2-3 ml/ Kg berat badan untuk mencegah hipotensi
- Untuk grup I diberikan larutan NaCl 0.9% 50 ml dalam spuit 50 ml (residen anestesi di kamar operasi tidak mengetahui kandungan) dengan dosis 0.25 ml/ kg BB i.v dan dosis maintenance 0.125 ml/ kg BB/ jam i.v, untuk grup II diberikan larutan dexmedetomidine dengan konsentrasi 4 µg/ ml sebanyak 50 ml dalam spuit 50 ml diberikan dengan dosis 1 µg/ Kg BB i.v habis dalam 10 menit dan dilanjutkan dengan dosis 0.5 µg/ Kg BB/ jam i.v dan diawasi dan diantisipasi kejadian atau hipertensi dan bradikardi
- Untuk tambahan premedikasi biasanya masih dibutuhkan penambahan midazolam 2-4 mg intravena dan ko-induksi dengan fentanyl 2-3 µg/Kg BB i.v untuk *blunting* intubasi, diinduksi dengan propofol 2-2.5 mg/Kg BB i.v dan pelumpuh otot vecuronium 0.1 mg/ Kg BB i.v

- Setelah terintubasi koreksi posisi ETT, sambung dengan ET_{CO}₂ dan Fiksasi ETT dengan hipafix *fresh gas flow* diberikan oksigen dan *air bar* dengan perbandingan 50% total 3-4 L per menit (*medium flow*) dengan menggunakan mesin ventilator dari mesin anestesi merek *Datex Ohmeda*
- Baik grup I dan II sama-sama di berikan agen inhalasi Sevoflurane dengan dosis awal 1-1.5 vol% sesuai kondisi klinis dan dicatat konsentrasinya selama fase maintenance (fase saat setelah terintubasi sampai selesai menutup kulit) sesuai dengan alur penelitian yaitu T1 dan penggunaan Fentanyl selama fase maintenance T2
- Saat operator sudah membuka Duramater (pada operasi Tumor otak, SDH, ICH) atau membuka Cranium (pada operasi EDH, V-P Shunt) residen anestesi di kamar operasi menanyakan kepada operator apakah sudah terjadi *slack brain* atau belum, dan hal ini dicatat di status pasien T3, dan pasien dijaga kedalaman anestesi sampai operator selesai menutup kulit dan palebo atau Dexmedetomidine dihentikan pemberiannya.
- Pada fase *recovery* (setelah obat anestesi dihentikan) pasien bisa dilakukan ekstubasi dalam di kamar operasi ataupun ekstubasi sadar di ICU sesuai dengan kriteria *fast track* untuk ekstubasi dalam (Bisri, 2005) dan dicatat waktu yang dibutuhkan oleh pasien untuk dialkukannya ekstubasi, membuka mata dan mampu mengikuti perintah sederhana dalam kategori cepat atau tertunda (batasan 30 menit setelah operasi selesai) T4.

- Lalu pasien dapat ditransfer ke Ruang perawatan pasca operasi (ICU) menggunakan brankart transport standar pasca Craniotomy.
- Data dikumpulkan dan dianalisa sesuai uji statistik yang sesuai pada program SPSS 17 for Windows

3.9 Alat dan obat

Alat:

1. *Endotracheal Tube* (ETT) sesuai ukuran pasien dewasa
2. *Breathing Circuit*
3. Mesin anestesi dengan *Vaporizer* Sevoflurane
4. *Tranfusion set*
5. *Intra vena catheter* 20 G, 18G
6. *Three way stop cock*
7. *Syring pump* merek B-Braun
8. *Disposable Syringe* 50 ml lobang pinggir
9. *Disposable Syringe* 10 ml
10. *Disposable Syringe* 5 ml
11. *Disposable Syringe* 3 ml
12. Kapas alkohol
13. Hipafix^(TM)
14. *Oropharynx airway devices* sesuai ukuran
15. Masker atau cuff sesuai ukuran

16. Plester untuk fiksasi ETT

17. Monitoring set (non invasive: manset cuff, SpO₂, Elektroda dan ECG; invasive jika diperlukan: arterial sistolik dan diastolik, dan CVP jika diperlukan)

Obat :

1. Cairan RL dan NaCl 0,9%
2. Sevoflurane
3. Dexmedetomidine (Precedex kemasan vial 2ml mengandung 100µg/ ml)
4. Fentanyl HCl 100µg per vial
5. Midazolam (sediaan Miloz dari novell @ 5 mg)
6. Propofol konsentrasi 1 % untuk *rescue drug* pada grup I
7. Vecuronium 10 mg per vial, dibutuhkan 2 vial
8. NaCl 0.9% dalam spuit 50ml lobang pinggir terubung dengan extension tube dan three way stop cock.

3.10 Perijinan Penelitian

Ethical clearance

Mendapatkan ijin melakukan penelitian setelah pengkajian oleh tim Komite Medis Rumah sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta dengan prinsip tidak melanggar etika praktek kedokteran dan tidak bertentangan dengan Etika Penelitian pada Manusia.

Ijin Subyek Penelitian

Mendapatkan persetujuan pasien atau keluarga dengan melakukan informed consent. Informed consent dengan batasan: pernyataan setuju terhadap tindakan

commit to user

diagnostik / terapeutik yang bersifat invasif, setelah mendapat penjelasan tentang tujuan, resiko, alternatif tindakan yang akan dilakukan, serta prognosis penyakit jika tindakan itu dilakukan / tidak dilakukan (Wujoso, 2010) merupakan prasarat pasien yang akan diikuti dalam penelitian

3.11 Pengolahan Data

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program SPSS 17 Variabel dari data demografi akan dicari nilai reratanya, perbandingan variabel tersebut pada masing-masing kelompok akan menggunakan Mann Whitney U untuk data peringkat atau ordinal, sedangkan untuk data kontinyu akan menggunakan independent-t test.

3.12 Jadwal Kegiatan dan Organisasi Penelitian

Bulan November 2011 – Februari 2012

KEGIATAN	WAKTU			
	November 2011	Desember 2011	Januari 2012	Februari 2012
Perijinan				
Pelaksanaan penelitian				
Pengolahan data				
Penyusunan laporan penelitian				

BAB V

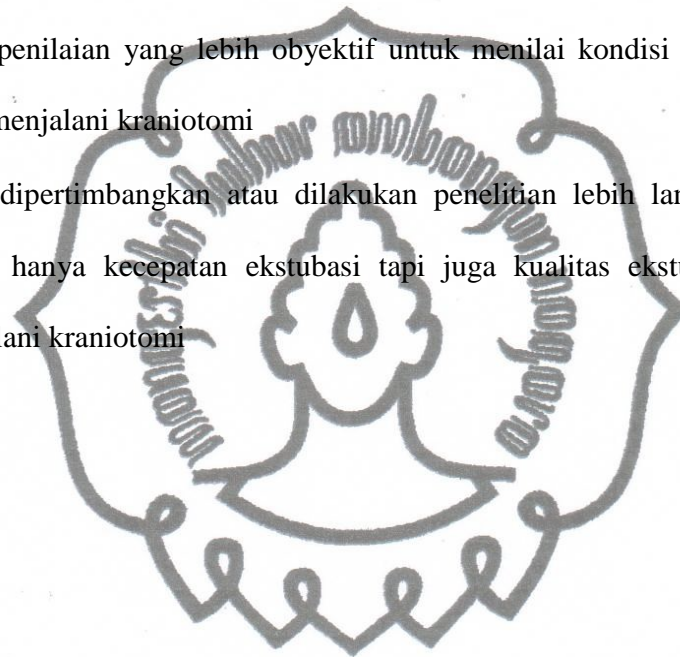
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- Pemberian tambahan Dexmedetomidine 1 $\mu\text{g/Kg}$ dalam 10 menit dilanjutkan dengan 0.5 $\mu\text{g/Kg/jam}$ intravena terbukti mampu mengurangi kebutuhan Sevoflurane selama fase pemeliharaan pada pasien yang menjalani kraniotomi ($p=0.037$; $p=0.000$; $p=0.030$; $p=0.000$).
- Pemberian tambahan Dexmedetomidine 1 $\mu\text{g/Kg}$ dalam 10 menit dilanjutkan dengan 0.5 $\mu\text{g/Kg/jam}$ intravena mampu mengurangi penggunaan Fentanyl selama fase pemeliharaan namun tidak bermakna secara statistik ($p=0.622$).
- Pasien kraniotomi yang ditambahkan Dexmedetomidine 2 kali lebih mungkin mengalami *Slack brain*, namun tidak bermakna secara statistik ($OR=1.97$, $p=0.414$).
- Pemberian tambahan Dexmedetomidine 1 $\mu\text{g/Kg}$ dalam 10 menit dilanjutkan dengan 0.5 $\mu\text{g/Kg/jam}$ intravena memungkinkan pasien yang menjalani kraniotomi 4 kali lebih besar mendapatkan kembali fungsi kognitifnya secara cepat ($OR=3.85$; $p=0.072$).

5.2. Saran:

- Perlu dilakukan pengukuran yang lebih teliti untuk menilai pengaruh Dexmedetomidine terhadap kebutuhan analgetik opioid selama fase pemeliharaan anestesi.
- Perlu penilaian yang lebih obyektif untuk menilai kondisi *slack brain* pasien yang menjalani kraniotomi
- Perlu dipertimbangkan atau dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai bukan hanya kecepatan ekstubasi tapi juga kualitas ekstubasi pasien yang menjalani kraniotomi



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh pemberian Dexmedetomidine Intravena terhadap kebutuhan obat untuk pemeliharaan Anestesi dan kondisi klinis pada pasien Kraniotomi. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari komite etik RS Dr Moewardi Surakarta terhadap 32 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok (kontrol) kelompok yang mendapatkan terapi standar anestesi pada bedah saraf dan ditambahkan Normal Saline sebagai plasebo dan kelompok perlakuan (Dex) kelompok yang mendapatkan terapi standar anestesi pada bedah saraf dan mendapatkan tambahan obat Dexmedetomidine $1\mu\text{g/kg}$ dalam 10 menit dilanjutkan dengan dosis $0.5\mu\text{g/kg/jam}$ intravena.

4.2 Deskripsi Variabel Karakteristik Umum

Deskripsi variabel kuantitatif penelitian baik variabel karakteristik umum, karakteristik klinis dan variabel yang lain dibatasi pada pengungkapan nilai minimum, maksimum, mean dan standar deviasi. Deskripsi variabel kualitatif dalam penelitian ini sebatas pada jumlah frekuensi baik secara nominal maupun relative (persentase). Karakteristik umum yang bersifat kuantitatif meliputi umur (tahun), berat badan (kg), skor GCS, dan durasi operasi (jam). Sedangkan karakteristik umum yang bersifat kualitatif adalah jenis Kelamin, diagnosa (tumor otak atau trauma), dan ASA (keadaan pasien yang akan menjalani operasi). Deskripsi umum responden berdasarkan kelompok kontrol dan kelompok Dex adalah sebagai berikut :

commit to user

Tabel 4.1. Data demorafik Jenis Kontinum pada kedua kelompok

Variabel		N	Mean	Median	SD	Mann Whitney	
						Z	p
Umur (th)	Kontrol	32	30.50	26.00	15.72	-0.547	0.584
	Dex		33.63	34.50	14.06		
BB (Kg)	Kontrol	32	58.56	57.50	14.52	-1.458	0.145
	Dex		54.06	50.00	6.63		
GCS	Kontrol	32	12.31	13.50	3.05	-0.252	0.801
	Dex		12.94	13.50	2.48		
Durasi Op (Jam)	Kontrol	32	3.34	2.75	1.87	-1.361	0.173
	Dex		3.87	3.00	1.55		

Tabel 4.2. Hasil Analisis *Chi Square* untuk Jenis Kelamin antara dua kelompok

		Jenis Kelamin		Total	X ²	p
		Laki-Laki	Perempuan			
Kontrol	n	10	6	16	0.50	0.476
	%	62.5	32.5	100		
Dexmedetomidine	n	8	8	16		
	%	50.0	50.0	100		
Total	n	18	14	32		
	%	56.3	43.8	100		

Sebelum data demorafik diuji statistik untuk melihat perbedaan yang terjadi antara dua kelompok perlakuan maka dilakukan uji normalitas. Pada uji normalitas (tabel 4.5) 4 dari 6 variabel data demorafik menunjukkan nilai $p < 0.050$ ini berarti data kedua kelompok menunjukkan sebaran data yang tidak normal. Data kontinum dengan sebaran yang tidak normal sebaiknya diuji statistik dengan uji *Mann Whitney*. Kita perlu melakukan uji statistik pada data demografik apakah homogen atau tidak atau secara statistiknya tidak berbeda secara statistik. Karena ada beberapa variabel data demografik yang dapat menjadi faktor perancu hasil penelitian, seperti: umur, diagnosa penyakit atau jenis tindakan operasi, status fisik ASA dan lamanya operasi. Dari hasil pada tabel 4.1.

Tampak bahwa variabel umur setelah diuji dengan *Mann Whitney* didapatkan nilai $p = 0.584$, sehingga variabel umur tidak berbeda signifikan secara statistik dan diindikasikan jenis kelamin responden pada kedua kelompok homogen. Begitu juga dengan variabel diagnosa penyakit (tabel 4.3) apakah kraniotomi atas indikasi tumor otak atau trauma menunjukkan nilai ($p=1.000$).

Tabel 4.3..Hasil Analisis *Chi Square* untuk Diagnosa antara dua kelompok

		Diagnosa		Total	OR	X^2	p
		Tumor Otak	Trauma				
Kontrol	n	6	10	16	1.00	0.00	1.000
	%	37.5	62.5	100			
Dexmedetomidine	n	6	10	16			
	%	37.5	62.5	100			
Total	n	12	20	32			
	%	37.5	62.5	100			

Status fisik ASA ($p = 0.280$) pada tabel 4.4, dan lamanya operasi ($p=0.173$) pada tabel 4.1. tidak berbeda signifikan secara statistik dan data dianggap homogen antara dua kelompok. Homogenitas didapatkan karena sudah dilakukan randomisasi di awal pada 32 pasien sebelum masuk ke kedua kelompok.

Tabel 4.4..Hasil Analisis *Chi Square* untuk Status ASA antara dua kelompok

		ASA		Total	OR	X^2	P
		II	III				
Kontrol	n	8	8	16	0.45	1.16	0.280
	%	50.0	50.0	100			
Dexmedetomidine	n	11	5	16			
	%	68.8	31.3	100			
Total	n	19	13	32			
	%	59.4	40.6	100			

Tabel 4.5. Tes Normalitas Data demografik

Status Perlakuan		Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Umur (Th)	Kelompok Kontrol	0.943	16	0.384
	Kelompok Dexmedetomidine	0.931	16	0.253
Berat Badan (Kg)	Kelompok Kontrol	0.908	16	0.108
	Kelompok Dexmedetomidine	0.840	16	0.010
Kode Diagnosa	Kelompok Kontrol	0.621	16	0.000
	Kelompok Dexmedetomidine	0.621	16	0.000
Status Fisik	Kelompok Kontrol	0.644	16	0.000
	Kelompok Dexmedetomidine	.591	16	.000
GCS	Kelompok Kontrol	0.816	16	0.004
	Kelompok Dexmedetomidine	.771	16	.001
Lamanya Operasi (Jam)	Kelompok Kontrol	0.734	16	0.000
	Kelompok Dexmedetomidine	0.876	16	0.033

Tabel 4.6. Kadar Konsentrasi Sevoflurane Selama Fase Pemeliharaan

Variabel		N	Mean (Vol%)	Median (Vol%)	SD	Mann Whitney	
						Z	p
Sevo Pre Insisi Kulit	Kontrol	16	1.74	2.00	0.37	-2.091	0.037
	Dex	16	1.37	1.25	0.53		
Sevo Insisi Kulit	Kontrol	16	1.81	1.75	0.57	-3.711	0.000
	Dex	16	1.05	1.00	0.38		
Sevo Pre Buka Dura	Kontrol	16	1.23	1.00	0.48	-2.167	0.030
	Dex	16	1.00	0.70	0.80		
Sevo Tutup Duramater	Kontrol	16	1.55	1.75	0.50	-3.678	0.000
	Dex	16	0.85	1.00	0.27		

Sebelum data kadar Sevoflurane diuji statistik untuk mengetahui pengaruh perlakuan maka data kadar Sevoflurane perlu diuji distribusi datanya normal atau tidak. Setelah diuji dengan uji Shapiro-Wilk hampir semua data bernilai signifikan kecuali untuk Variabel Sevoflurane sebelum membuka duramater ($p = 0.071$), ini mengindikasikan bahwa distribusi data pada variabel Kadar Sevoflurane tidak normal, dan sebaiknya diuji statistik menggunakan uji *Mann Whitney*. Pada tabel 4.6. Tampak bahwa kadar Sevoflurane saat sebelum irisan kulit pertama kali lebih rendah pada kelompok Dex dengan mean 1.37 ± 0.53 Vol% dibanding kelompok kontrol 1.74 ± 0.37 Vol%, dan jika diuji dengan *Mann Whitney* didapatkan hasil yang signifikan ($p = 0.037$). Pada saat dilakukan irisan kulit pertama kali kadar Sevoflurane pada kelompok kontrol justru meningkat dibanding sebelum irisan dengan mean 1.81 ± 0.57 Vol%, sedangkan pada kelompok Dex sebaliknya dengan mean 1.05 ± 0.38 Vol%, dan pada hasil uji *Mann Whitney* sangat berbeda signifikan ($p = 0.000$). Hal ini membuktikan bahwa Dexmedetomidine memberikan kedalaman anestesi yang lebih baik, mungkin juga dikarenakan properti sparing anestetiknya dan sparing analgetik dari Dexmedetomidine. Pada saat operator membuka duramater, dimana duramater merupakan lapisan tebal dan kuat sebelum mencapai otak dan masih memiliki nosiseptor, pada kelompok Kontrol diperlukan Sevoflurane dengan dosis mean 1.23 ± 0.48 Vol% sedangkan pada kelompok Dex hanya diperlukan dosis 1.00 ± 0.80 Vol%, dan berbeda signifikan secara statistik ($p = 0.030$). Fase akhir dari pendalaman anestesi menggunakan Sevofluran pada pasien Kraniotomi adalah saat operator menutup atau menjahit kembali duramater yang tentunya dapat merangsang nosiseptor.

Pada kelompok Dex menggunakan kadar Sevoflurane yang lebih rendah dibanding kelompok Kontrol dengan mean 0.85 ± 0.27 Vol% dan berbeda signifikan secara statistik ($p= 0.000$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gertler *et al* pada 2001, Gunes *et al* tahun 2009 dan Tansaken *et al* pada tahun 2006; yang menyatakan bahwa tambahan Dexmedetomidine pada operasi Kraniotomi dapat memberikan keuntungan berupa anestesi yang cukup dalam, dan stabilitas hemodinamik yang terjaga selama operasi kraniotomi. Hal ini jika dikaitkan dengan referensi yang ada bahwa penggunaan Sevoflurane kurang dari 1.5 Vol% memberikan efek vasodilatasi serebral yang lebih minimal dan akan mempermudah operator untuk melakukan operasi, sehingga memungkinkan memendeknya durasi operasi. Namun pada data demografik pasien durasi operasi tidak berbeda signifikan secara statistik antara kedua kelompok ($p= 0.173$) pada tabel 4.1., hal ini kemungkinan karena penulis menggunakan satuan jam, dan bukannya menit, sehingga data tidak berbeda signifikan. Dan sebaliknya pada kelompok Dex operator membutuhkan waktu yang lebih lama untuk menyelesaikan operasi dibanding pada kelompok kontrol (mean 3.87 ± 1.55 jam : 3.34 ± 1.87 jam), mungkin juga diakibatkan pada kelompok Dex karena menggunakan sevofluran dengan dosis yang lebih rendah, menghasilkan kondisi otak yang lebih baik selama operasi dan operator menginginkan hasil yang sempurna dan menghabiskan waktu yang lebih lama.

Tabel 4.7. Hasil Analisis *Mann Whitney* Total Fentanyl Per Jam Selama Fase Pemeliharaan

Variabel		N	Mean	Median	SD	<i>Mann Whitney</i>	
						Z	p
Fentanyl	Kontrol	16	48.68	45.00	26.70	-0.493	0.622
Per Jam	Dex	16	41.62	41.00	13.27		

Pada tabel diatas tampak bahwa Dexmedetomidine dapat menurunkan penggunaan Fentanyl selama fase pemeliharaan, yaitu $41.62 \pm 13.37 \mu\text{g/ jam}$ -nya dibandingkan dengan kelompok kontrol $48.68 \pm 26.70 \mu\text{g/ jam}$ -nya. Namun hal ini tidak berbeda signifikan secara statistik ($p= 0.622$). Apabila pengukuran total Fentanyl menggunakan satuan μg saja tanpa dibagi lamanya operasi mungkin hasilnya akan berbeda dan signifikan. Hal ini juga bisa disebabkan karena pada prosedur tetap penatalaksanaan anestesi bedah saraf, opioid dan pelumpuh otot disarankan untuk digunakan secara kontinu atau intermittent dengan waktu yang tetap untuk menghindari *awareness* atau pasien bangun dan merasakan nyeri durante operasi. Jadi walaupun hemodinamik menunjukkan nilai yang stabil dalam, namun opioid tetap diberikan secara intermittent dengan waktu yang tetap.

Tabel 4.8. Penggunaan Propofol Sebagai *Rescue Drug*

Variabel		N	Mean	Median	SD	<i>Mann Whitney</i>	
						Z	p
Propofol	Kontrol	16	59.37	50.00	63.18	-1.939	0.052
Per Jam	Dex	16	21.87	0.00	40.69		

Propofol merupakan obat induksi anestesi, Propofol juga dapat digunakan pada fase pemeliharaan, namun pada penelitian ini jika propofol terus digunakan dan dikombinasikan dengan Dexmedetomidine maka efek samping bradikardia dan hipotensi akan semakin nyata. Sehingga penggunaanya hanya digunakan sesekali untuk membantu atau mempercepat anestesi inhalasi mendalamkan

kedalaman anestesi pasien, untuk mencegah pasien bangun. Karena bila pasien bangun (*awareness*) maka aliran darah otak akan meningkat dan otak akan menjadi bengkak (*swelling*). Propofol baru digunakan jika dengan penggunaan Sevoflurane dosis mendekati 2 Vol% kedalaman anestesi tidak juga tercapai maka Propofol 0.5-0.7 mg/ Kg BB i.v bolus dapat diberikan. Propofol yang digunakan untuk tujuan ini kita sebut sebagai *rescue drug*. Pada tabel diatas tampak bahwa kelompok kontrol memerlukan lebih banyak Propofol sebagai *rescue drug* dibanding kelompok Dex dengan mean berurutan 59.37 ± 63.18 dan 21.87 ± 40.69 mg/ jam-nya. Dengan hasil uji statistik didapatkan $p = 0.052$. nilai signifikansi sebenarnya akan menjadi signifikan jika propofol yang dihitung tidak dibagi lamanya operasi. Dari gambaran diatas maka jelaslah bahwa Dexmedetomidine dapat mengurangi Obat induksi lainnya (Propofol) untuk menjaga kedalaman anestesi pada pasien kraniotomi.

Tabel 4.9. Kondisi klinis Pasien – *Slack Brain*

		Slack Brain		Total	OR	X^2	p
		YA	TIDA K				
Kontrol	n	11	5	16	1.97	0.66	0.414
	%	68.8	31.3	100			
Dexmedetomidine	n	13	3	16			
	%	81.3	18.8	100			
Total	n	24	8	32			
	%	75.0	25	100			

Pada tabel diatas data *slack brain* di kategorikan menjadi Ya dan Tidak. Hal ini didapatkan sesaat operator membuka duramater dan melihat kondisi otak. Atau pada operasi EDH dan V-P Shunt maka kriteria *slack brain* didapatkan sesaat operator membuka kranium dan melihat kondisi otak dibawah duramater.

commit to user

Pada tabel 4.9 diatas tampak pada kelompok Dex lebih banyak terjadi *slack brain*

dibanding kelompok kontrol (13 pasien = 81.3% dan 11 pasien = 68.8%). Data ini jika dianalisis menggunakan *Chi square* tidak signifikan ($p= 0.414$), namun pasien kraniotomi yang diberikan tambahan Dexmedetomidine akan mengalami kejadian *slack brain* 2 kali lebih besar dibanding tanpa diberikan tambahan Dexmedetomidine (OR: 1.97). *Slack Brain* yang tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok adalah hal yang baik, ini mengindikasikan bahwa petugas anestesi di kamar operasi telah berusaha tetap menciptakan kondisi *slack brain* dengan segala terapi standar anestesi bedah saraf. Walaupun dengan menggunakan tambahan Propofol mungkin.

Tabel 4.10. *Recovery* Pasca operasi – Waktu untuk Ekstubasi

		Ekstubasi		Total	OR	X^2	P
		Cepat	Tertunda				
Kontrol	n	9	7	16	2.33	1.25	0.264
	%	56.3	43.8	100			
Dexmedetomidine	n	12	4	16			
	%	75.0	25	100			
Total	n	21	11	32			
	%	65.6	34.4	100			

Pasien yang menjalani kraniotomi dan diberikan tambahan Dexmedetomidine akan mempunyai kemungkinan 2 kali lebih cepat diekstubasi dibanding yang tidak diberikan (OR= 2.33). Ekstubasi yang cepat lebih banyak didapatkan pada kelompok Dexmedetomidine dibanding kelompok kontrol (12 pasien = 75% dibanding 9 pasien = 56.3%). Namun hasil ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p= 0.264$). beberapa penelitian menyebutkan bahwa antara anestesi inhalasi dan intravena tidak didapatkan perbedaan kecepatan bangun pada pasien yang menjalani kraniotomi. Hanya hal yang patut diperhitungkan adalah kejadian pada saat anestesi melakukan ekstubasi, yaitu

pasien yang diberikan tambahan Dexmedetomidine mempunyai sekret atau saliva yang lebih kering dibanding kelompok kontrol dan hal ini dapat mengurangi resiko batuk pasca ekstubasi, dimana batuk pada pasien pasca kraniotomi merupakan hal yang dapat menyebabkan peningkatan MAP, *bulging otak* atau membengkak, dan perdarahan pasca operasi yang sangat dihindari pada pasien pasca kraniotomi.

Tabel 4.11. *Recovery* Pasca operasi – Waktu untuk Membuka Mata

		Buka Mata		Total	OR	X^2	<i>P</i>
		Tertunda	Cepat				
Kontrol	n	8	8	16	3.00	2.13	0.144
	%	50.0	50.0	100			
Dexmedetomidine	n	4	12	16			
	%	25.0	75.0	100			
Total	n	12	20	32			
	%	37.5	62.5	100			

Membuka mata pasca operasi kraniotomi merupakan hal yang sangat penting baik bagi operator maupun bagi ahli anesthesi. Operator dapat menilai skor GCS, mengevaluasi komplikasi yang mungkin terjadi, bagi anesthesi membuka mata mengidentifikasi perbaikan kognitif dan indikasi keberhasilan proteksi serebral selama operasi berlangsung. Pasien yang diberikan tambahan dexmedetomidine mempunyai kemungkinan membuka mata 3 kali lebih cepat dibanding yang tidak diberikan (OR= 3.00). Walaupun pada kelompok Dexmedetomidine lebih banyak frekuensi membuka mata yang cepat namun hal ini tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol ($p= 0.144$).

Tabel 4.12. Recovery Pasca operasi – Waktu mengikuti Perintah Sederhana

		Menurut		Total	OR	X^2	p
		Tertunda	Cepat				
Kontrol	n	9	7	16	3.85	3.24	0.072
	%	56.3	43.8	100			
Dexmedetomidine	n	4	12	16			
	%	25	75	100			
Total	n	13	19	32			
	%	40.6	59.4	100			

Tabel yang terakhir ini merupakan penilaian pengaruh obat Dexmedetomidine terhadap cepatnya kemampuan kognitif pasien yang telah menjalani kraniotomi. Walaupun pra operasi terdapat beberapa pasien yang mempunyai GCS dibawah 15 (penurunan kesadaran), hal ini tetap dinilai karena sebaran data perancu sudah dianggap merata akibat randomisasi yang dilakukan di awal operasi. Pasien yang diberikan tambahan Dexmedetomidine mempunyai kemungkinan 4 kali lebih banyak untuk kembalinya fungsi kognitif berupa mampu mengikuti perintah sederhana (OR= 3.85). namun tidak berbeda signifikan secara statistik ($p= 0.072$). mungkin akibat jumlah sampel yang kurang atau karena alat pengukur yang kurang sensitif.