

Dexmedetomidine dan Natrium Laktat Hipertonik pada Bedah Transfenoid Makroadenoma Hipofisis dengan Hiponatremia

MM. Rudi Prihatno, Agus Budi Setyawan)**

^{*)}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Soedirman–Rumah Sakit Margono Purwokerto, ^{**)}Departemen Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Soedirman–Rumah Sakit Margono Purwokerto

Abstrak

Makroadenoma hipofisis merupakan salah satu tumor sellar yang banyak ditemukan di Indonesia. Tumor Sellar memiliki variabilitas histologis yang besar dan mewakili sekitar 10 - 15% dari semua neoplasma intrakranial, dari adenoma hipofisis yang ada mewakili 95% lesi dan merupakan penyebab sekitar 25% dari semua reseksi bedah untuk tumor susunan saraf pusat (SSP). Salah satu tatalaksana makroadenoma hipofisis adalah dengan melakukan upaya intervensi melalui pendekatan transsfenoid. Seorang laki-laki berusia 64 tahun yang mengalami kecelakaan dan menjalani tindakan pembedahan ortopedi. Pasca dilakukan prosedur bedah ortopedi, pasien dirawat di ruang rawat intensif selama 16 hari karena mengalami gangguan ketidakseimbangan elektrolit berkepanjangan, serta didiagnosa menderita tumor di area hipofisis setelah menjalani pemeriksaan CT-scan. Pasien kemudian direncanakan dilakukan pembedahan melalui pendekatan transphenoid. Pembedahan berlangsung selama 360 menit. Selama pembedahan kondisi hemodinamik stabil, penggunaan opioid minimal dan pasien pulih sadar dengan cepat. Pasien di rawat di ruang perawatan intensif selama 24 jam dan dipindahkan ke ruang perawatan umum. Keluhan yang menyertai pasien pascaoperasi adalah gangguan bernafas melalui hidung kanan dan pusing. Tidak ada gangguan keseimbangan elektrolit yang berlebihan pasca operasi. Penggunaan dexmedetomidine sebagai adjuvan anestesi inhalasi akan mengurangi penggunaan opioid, sedangkan cairan natrium laktat hipertonik pada kasus ini sebagai upaya untuk mempertahankan keseimbangan elektrolit serta membantu dalam proses pembedahan.

Kata kunci: dexmedetomidine, makroadenoma hipofisis, natrium laktat hipertonik

JNI 2018;7 (2): 96–102

Dexmedetomidine and Hypertonic Sodium Lactate in Surgical Transphenoid Macroadenoma Hypophyse with Hyponatremia

Abstract

Macroadenoma pituitary is one of the most common sellar tumors found in Indonesia. Sellar tumors have great histologic variability and represent about 10-15% of all intracranial neoplasms, of existing pituitary adenomas representing 95% of lesions and account for about 25% of all surgical resections for CNS tumors. One of the management of pituitary macroadenoma is by making intervention through transsfenoid approach. A 64-year-old man who had an accident and underwent orthopedic surgery. After orthopedic surgery, the patient was admitted to the intensive care unit for 16 days due to prolonged electrolyte imbalance, and was diagnosed with a tumor in the pituitary area after undergoing a CT scan. The patient then planned surgery through a transphenoid approach. Surgery procedure lasted for 360 minutes. During surgicall, patient in stable hemodynamic conditions, minimal opioid use and the patient recovers consciously quickly. The patient was admitted to the intensive care unit for 24 hours and transferred to the general ward. Complaints that accompany the patient are breathing problems through the right nose and dizziness. There is no electrolyte excessive imbalance postoperative. The use of dexmedetomidine as an adjuvant of inhaled anesthesia will reduce the opioids requirement, while hypertonic lactic sodium liquid in this case as an attempt to maintain electrolyte balance and assist in the process of surgery.

Key words: dexmedetomidine, pituitary macroadenoma, hypertonic sodium lactate

JNI 2018;7 (2): 96–102

I. Pendahuluan

Makroadenoma hipofisis merupakan salah satu tumor sellar yang banyak ditemukan di Indonesia. Tumor Sellar memiliki variabilitas histologis yang besar dan mewakili sekitar 10–15% dari semua neoplasma intrakranial, dari adenoma hipofisis yang ada mewakili 95% lesi dan merupakan penyebab sekitar 25% dari semua reseksi bedah untuk tumor susunan saraf pusat.^{1,2} Adenoma hipofisis dapat diklasifikasikan menurut ukurannya yaitu adenoma mikro (<10mm), adenoma makro (>10mm) dan adenoma raksasa (>40mm). Permasalahan yang sering timbul pada pasien dengan tumor hipofisis seringkali akibat gangguan hormonal yang mempengaruhi kerja ginjal, sehingga mempengaruhi diuresis dan osmolaritas tubuh akibat adanya ketidakseimbangan elektrolit. Teknik pembedahan makroadenoma hipofisis ada 2 cara, yaitu melalui pendekatan kraniotomi dan melalui nasal. Berdasarkan status fungsionalnya adenoma pituitari diklasifikasikan sebagai *non-secreting adenoma pituitary* (NSPA) atau sebagai *secreting adenoma pituitary* (SPA) dengan subtype yang berbeda tergantung pada hormon yang disekresikan (hormon prolaktin/pertumbuhan dan lain sebagainya).¹⁻³

Indikasi pembedahan mikroskopis atau endoskopik transphenoid pada dasarnya hampir sama. Pasien dengan adenoma nonfungsional menjalani pembedahan saat adenoma mulai memberikan efek pada struktur massa disekitarnya yang ditandai dengan sakit kepala, atau disebabkan oleh hipopituitarisme. Sebaliknya, pasien yang mengalami sindrom hormonal, seperti akromegali atau penyakit *Cushing* dapat langsung dilakukan reseksi bedah transsphenoid.² Terkecuali pada kasus prolaktinoma, di mana pasien menjalani reseksi bedah jika mengalami kegagalan merespon pengobatan dopaminergik, memiliki riwayat efek samping yang berat atau mengalami efek massa. Pasien dengan ekstensi suprasellar adalah kandidat yang baik untuk pendekatan pembedahan transsphenoid karena visualisasi yang dihasilkan lebih baik jika dibandingkan dengan bedah mikroskopik. Indikasi pendekatan transkraniyal terutama untuk

pasien yang memiliki adenoma dengan ekstensi ekstrasel yang menonjol, adenoma dengan fibrosis yang luas, gagal operasi transsphenoid, dekompresi yang tidak memadai dan diagnosis yang tidak pasti. Selain itu, adanya arteri karotid ektatik, infeksi sinus berat, atau aneurisma memerlukan kraniotomi terbuka.² Teknik anestesi yang digunakan hanya satu, yaitu anestesi umum. Berbagai jenis obat dan anestetika inhalasi dapat digunakan untuk pembedahan makroadenoma hipofisis, tetapi sebaiknya ahli anestesi menggunakannya secara efektif dan efisien. Pada masa lalu preparat sodium thiopental dan propofol serta anestetika inhalasi digunakan untuk rumatan anestesi pada kasus bedah saraf. Perkembangan anestesi untuk kasus bedah saraf mengalami kemajuan dengan ditemukannya dexmedetomidine.

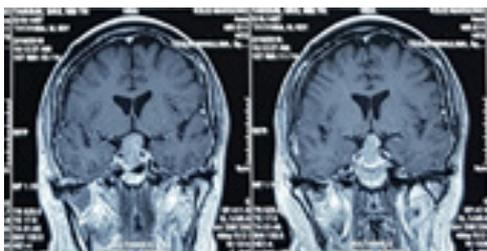
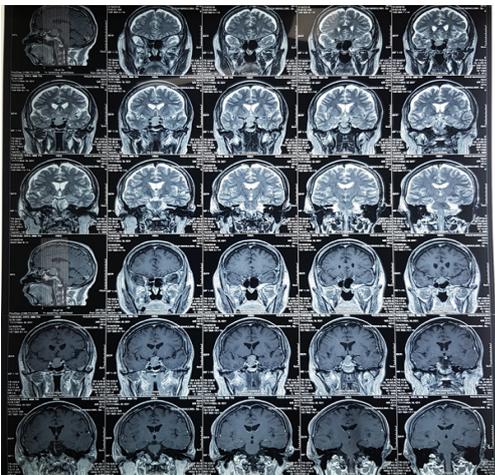
Preparat dexmedetomidine ini ditemukan sekitar 25 tahun yang lalu dan mulai mendapatkan persetujuan untuk digunakan secara luas hampir 20 tahun yang lalu. Dexmedetomidine bekerja sebagai agonis adrenoseptor α_2 , yang reseptornya berada pada susunan saraf pusat (*locus ceruleus* dan ujung dorsal tulang belakang), pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, dan sel – sel otot polos.⁴ Efek sedasi dexmedetomidine sangat mirip dengan klonidin, namun perbedaannya adalah pada afinitas reseptor. Klonidin memiliki rasio $\alpha_2:\alpha_1$ sebesar 200:1, sedangkan rasio untuk dexmedetomidine adalah 1.620:1. Bekerja karena adanya stimulasi umpan balik negatif. Dexmedetomidine berikatan pada reseptor neuron postganglionik simpatis reseptor α_2 presinaptik, merangsang umpan balik negatif dan menghambat pelepasan norepinefrin endogen, karena efek simpatolitiknya. Dexmedetomidine juga menghambat arus yang keluar dari sistem saraf simpatis dengan merangsang reseptor α_2 pascasinap yang terletak di sistem saraf pusat.⁴ Dexmedetomidine tidak hanya menghasilkan sedasi tetapi juga memberikan stabilitas pernapasan dan hemodinamik serta mengurangi penggunaan opioid dan gas-gas volatil. Sebagaimana obat lainnya, dexmedetomidine memiliki keterbatasan. Hal yang perlu diperhatikan adalah resiko terjadinya bradikardia, xerostomia, hipotensi, hipertensi, demam,

mual, dan muntah.⁴ Laporan studi kasus ini menjelaskan bagaimana dexmedetomidine dapat digunakan pada orang dewasa yang menjalani reseksi makroadenoma hipofise. Penggunaan natrium laktat hipertonic di Indonesia sudah mulai dikenal luas oleh para dokter ahli anestesi. Cairan ini pada awalnya lebih banyak digunakan pada kasus – kasus operasi bedah jantung.

II. Kasus

Anamnesa

Pasien laki – laki berusia 64 tahun, berat badan 60 kg, dan tinggi badan 165 cm. Pasien ini memiliki indeks masa tubuh 22,04 yang tergolong ideal dengan riwayat trauma akibat kecelakaan tunggal dan mengalami robekan pada sendi ikat klavikula. Pasien menjalani tindakan pembedahan ortopedi 20 hari sebelumnya (22 Februari 2018). Pasien dirawat di ruang rawat intensif selama 16 hari karena mengalami gangguan ketidakseimbangan elektrolit berkepanjangan, hari ke-17 pasien



dirawat di ruang perawatan umum selama 2 hari. Pada hari ke-20 pasien menjalani pembedahan reseksi makroadenoma hipofise melalui pendekatan transsphenoid.

Pemeriksaan Fisik

Pasien dengan kondisi umum baik, compos mentis, dan letargik. Memiliki keluhan nyeri kepala pasca kecelakaan dan nyeri pada area bekas operasi ortopedi.

Jalan nafas bebas, spontan dengan SpO₂ 99–100%. Pasien bisa membuka mulut 3 jari dengan Mallampati –1, tidak ada gigi goyang, tidak menggunakan gigi palsu. Auskultasi paru, ronkhi (–), wheezing (–). Pemeriksaan jantung tidak ada bising dan irama tambahan. Suhu rerata harian pasien 37,2 °C. Rerata tekanan darah selama dirawat di ICU dan bangsal perawatan sebelum operasi 160/90 mmHg dengan nadi berkisar antara 70 – 100x/ menit.

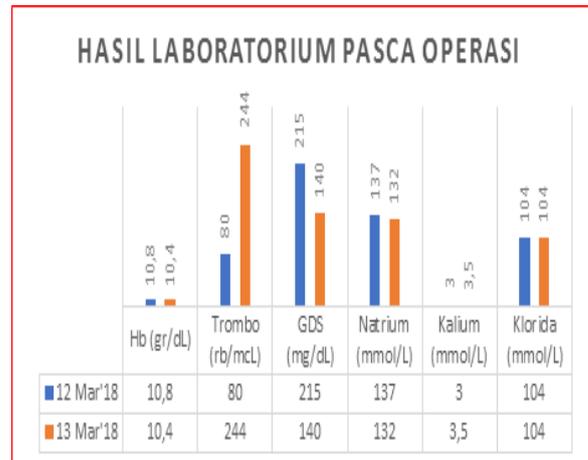
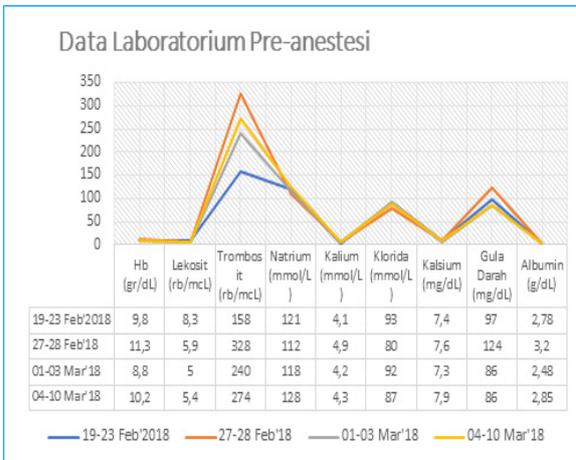
Pemeriksaan Penunjang

Hasil pemeriksaan CT-scan memberikan gambaran adanya massa berbentuk bulat, berbatas tegas di area hipofise dengan ukuran 3x3,3x2,6 cm, serta adanya gambaran perdarahan intraserebral sub-kronik. Kesimpulan dari pemeriksaan tersebut adalah makroadenoma hipofisis.

Selama pasien di rawat di ruang rawat intensif, kadar natrium pasien cenderung mengalami naik dan turun dan tidak pernah mencapai kadar yang optimal untuk pembedahan. Terapi yang sudah dilakukan, termasuk koreksi natrium dengan infus NaCl 3% serta pemberian vasopressin tidaklah banyak membantu. Pasien akhirnya disiapkan untuk menjalani prosedur pembedahan reseksi tumor melalui pendekatan transfenoid dengan kadar natrium tertinggi adalah 128 mmol/L.

Manajemen Anestesi

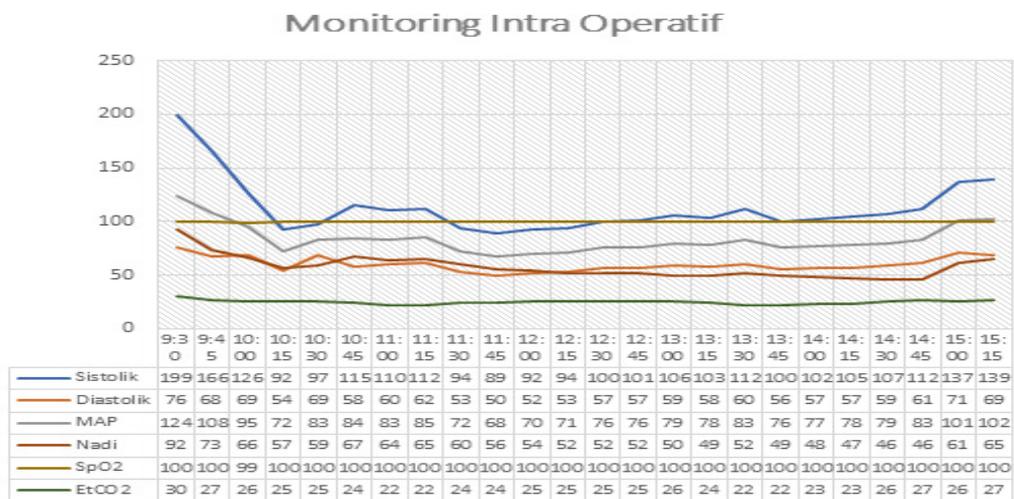
Pasien diberikan premedikasi dengan fentanyl 4 mcg/Kg (240 mcg). Satu menit kemudian, dimulai dilakukan induksi dengan menggunakan sodium thiopental 3 mg/Kg (180 mg) dan diberikan relaksan otot rocuronium 0,5 mg/Kg (30 mg). Obat-obatan kontinyu yang diberikan dengan menggunakan *syringe pump* adalah rocuronium 2 mg/ml dan dexmedetomidine 4 mcg/ml yang



dimulai dengan kecepatan awal 0,7 mcg/Kg/jam selama 240 menit, kemudian diturunkan menjadi 0,5 mcg/Kg/jam hingga operasi berakhir. Dilakukan pemasangan akses intravena menggunakan *venocath Cavafix Certo 375* melalui akses vena femoralis dan *abbocath 18G* pada vena basilica. Selain itu dilakukan pemasangan akses arteri melalui arteri radialis dengan menggunakan *abbocath 20G 52 mm*, serta dipasang elektroda jantung. Pemantauan yang dilakukan selama tindakan operasi adalah monitoring terhadap hemodinamik, jantung, dan diuresis. Monitoring lainnya yang digunakan lebih terkait dengan penggunaan gas anestesi dan efisiensinya, serta monitoring ventilasi mekanik. Tindakan anestesi dimulai pada 09.30 WIB,

sedangkan tindakan pembedahan dimulai pada 10.15 WIB yang berlangsung hingga 15.15 WIB, kemudian pasien ditranspor ke ruang rawat intensif pada pukul 15.30. Tindakan anestesi berlangsung selama 360 menit, sedangkan tindakan dan prosedur pembedahan berlangsung selama 300 menit.

Obat-obatan dan cairan yang diberikan adalah metilprednisolon 500 mg, natrium laktat hipertonik (Totilac) 250 ml, HES (Terastarch) 500 ml, dan kristaloid (RL 1.000 ml dan NaCl 2.500 ml). Pada menit ke 300, dilakukan transfusi *packed red cell* (PRC) 200 ml. Pasien dirawat di ruang rawat intensif dan tetap terpasang infus kontinyu dexmedetomidine dengan kecepatan



0,2 mcg/Kg (3 ml per jam) hingga 24 jam pasca bedah. Pasien dirawat di ruang perawatan intensif selama 24 jam. Ekstubasi dilakukan 18 jam semenjak dirawat di ruang perawatan intensif. Pasien tidak mendapatkan obat – obat hormonal anti-diuretik (vasopressin) intrakutan/ muskular. 24 jam pertama di ruang perawatan intensif, pasien hanya mendapatkan cairan krsitaloid dan belum diberikan nutrisi parenteral, serta tidak dilakukan pemasangan pipa nasogastrik.

III. Pembahasan

Manifestasi klinis makroadenoma hipofisis dibedakan atas 3 keluhan utama: 1) gejala yang disebabkan oleh dimensi tumor dengan kompresi pada struktur yang berdekatan (chiasma nervus opticus/diencephalon/ sinus kavernosa); 2) gejala yang dihasilkan oleh abnormalitas sekresi insufisiensi hormon/ hipersekresi (akromegali/ Penyakit *Cushing*); 3) temuan insidental - pasien yang dieksplorasi untuk kepentingan patologi yang lain. Gambaran klinis tertentu ditunjukkan dengan adanya apopleksi pituitari dengan tingkat kesadaran yang berubah, tanda–tanda hipertensi intrakranial, kebutaan yang disebabkan oleh perluasan volume tumor sekunder secara mendadak akibat perdarahan/infark intratumoral dan dengan indikasi pembedahan yang jelas. Manajemen tumor berdasarkan data perawatan medis sebenarnya bervariasi, pembedahan atau pendekatan gabungan. Namun pembedahan tetap menjadi metode terapeutik utama.¹

Studi otopsi memperlihatkan angka kejadian neoplasma pituitari sekitar 1–35% populasi umum. Berdasarkan data tinjauan sistematis, untuk mengevaluasi prevalensi tumor hipofisis dengan menggunakan studi pencitraan dan penentuan prevalensi menjadi 22,5%, dengan kisaran antara 1 dan 40% pada studi radiografi. Selain itu, perkiraan keseluruhan prevalensi adenoma hipofisis sebagaimana hasil dari penelitian pencitraan dan otopsi ditemukan sebesar 16,7%. Neoplasma hipofisis simtomatik dapat terjadi antara 1 dari 1.064 orang, dengan prevalensi populasi keseluruhan sekitar 80–90 per 100.000.² Insidensi meningkat seiring bertambahnya usia karena kira-kira 3,5–8,5%

tumor hipofisis didiagnosis sebelum usia 20 tahun, sementara sekitar 30% individu berusia antara 50 sampai 60 kejadian insidental. Prolaktinoma merupakan adenoma sekresi yang paling sering didiagnosis (35%) bersamaan dengan adenoma gonadotrofik (35%) diikuti oleh adenoma kortikotrofik dan somatotrofik (masing-masing 10–15%), dan adenoma tirotrofik (2%). Neoplasma hipofisis sebenarnya dapat mewakili sejumlah besar neoplasma intrakranial karena diagnostik yang ditingkatkan terus memberikan kemampuan untuk mendeteksi neoplasma pada tahap perkembangan awal.² Pasien selama menjalani pembiusan, rumatan anestesi yang digunakan adalah isofluran dengan konsentrasi 0,8 vol %. Pemberian isoflurane 1,2 vol % hanya dilakukan selama proses induksi hingga 15 menit pasca intubasi. Natrium laktat hipertonik diberikan 250 ml dalam 60 menit. Terastarch diberikan pada menit ke 120, dengan pertimbangan mulai banyaknya perdarahan yang keluar akibat tindakan operasi yang dilakukan. Urin tampung selama 360 menit prosedur anestesi, sebanyak 1.200 ml. Urin yang dihasilkan jernih dengan warna urin normal. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium urin selama prosedur anestesi berlangsung. Pasca bedah dilakukan pemeriksaan laboratorium ulang untuk membandingkan status fisik dan kondisi pasien sebelum dan sesudah pembedahan dengan tujuan untuk memastikan tindakan yang harus dilakukan untuk pasien tersebut pascabedah.

Penggunaan cairan natrium laktat hipertonik pada kasus bedah saraf ditujukan untuk mengurangi resiko edema serebri yang lebih luas akibat tindakan pembedahan. Cara kerja dari natrium laktat hipertonik pada dasarnya adalah untuk menarik atau mengurangi cairan dari parenkim otak, selain itu juga memiliki efek tambahan yaitu relaksasi dari otak.^{5,6} Kondisi ketidakseimbangan elektrolit yang lama dari pasien sebelum dilakukannya operasi bedah saraf (Natrium 112–128 mEq/L), juga menjadi salah satu pertimbangan penggunaan natrium laktat hipertonik sebagai upaya koreksi hiponatremia selama prosedur pembedahan berlangsung.⁷ Pasien ini pada pre bedah dalam keadaan hiponatremi dengan kadar natrium plasma 112–128 meq/L (nilai normal

135–145 meq/L). Penggunaan dexmedetomidine pada kasus pembedahan transsphenoid memiliki banyak keuntungan. Beberapa keuntungan yang didapatkan antara lain adalah: 1) mengurangi perdarahan selama tindakan pembedahan melalui pendekatan transsphenoid⁸, 2) melindungi jantung dan ginjal⁹, 3) tidak mempengaruhi fungsi ginjal secara signifikan¹⁰, 4) penggunaan dexmedetomidine perioperatif sebagai ajuvan anestesi umum dapat menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan TNF- α dalam jangka waktu 24 jam pascabedah secara signifikan.¹¹

Efek agonis α_2 -adrenergik terhadap ginjal dalam praktik klinis belum sepenuhnya dipelajari sampai sekarang. Pemberian awal dengan klonidin telah menunjukkan efek perlindungan terhadap fungsi ginjal yang terlihat pada creatinine clearance setelah bedah jantung. Namun, klonidin adalah agonis α_2 -adrenergik yang kurang selektif daripada dexmedetomidine dan memiliki profil farmakodinamik yang berbeda.¹⁰ Respon diuretik dexmedetomidine yang juga terbukti konsisten dengan reabsorpsi natrium simpatis-dilemahkan pada sel tubular melalui aksi adrenergik.¹⁰ Pasien yang mendapatkan dexmedetomidine menunjukkan hemodinamik yang lebih stabil secara intraoperatif, yang menggambarkan sifat proteksi secara tidak langsung terhadap miokard melalui mekanisme sentral simpatisolitik dalam mengurangi detak jantung dan konsumsi oksigen miokard.¹⁰ Penggunaan cairan natrium laktat hipertonik pada pasien bedah makroadenoma hipofisis dengan ketidakseimbangan elektrolit, memiliki beberapa keuntungan antara lain: 1) membantu dalam tatalaksana hiponatremi⁷; 2) sebagai substrat energi yang lebih baik dibandingkan glukosa pada keadaan pasca-iskemia, karena siap pakai dan mudah dimetabolisme.⁷

Berdasarkan hasil laboratorium tersebut, kadar hemoglobin pasien masih dalam kondisi terkontrol hingga pasien ekstubasi 18 jam pasca bedah. Obat-obatan dari kamar operasi yang tetap dilanjutkan adalah dexmedetomidine dengan kecepatan 0,2 mcg/Kg (3 ml/ jam) hingga 24 jam pasca operasi. Selama dirawat di ruang

perawatan intensif, rerata urin tampung setiap 6 jam sebanyak 600 ml atau 100 ml/ jam. Selama perawatan di bangsal perawatan umum, pasien hanya mengeluh pusing, hidung kanan tersumbat dan selalu kehausan. Pusing dimungkinkan karena prosedur tindakan operasi yang dilakukan. Hidung kanan tersumbat dikarenakan prosedur tindakan transsphenoid melalui lubang hidung bagian kanan. Rasa haus yang dimunculkan dikarenakan respon hormonal yang diakibatkan diuresis berlebihan pada kasus tumor hipofisis. Berdasarkan keluhan tersebut, maka dilakukan tatalaksana, antara lain diberikan obat – obatan pereda nyeri oral dan evaluasi terhadap kadar elektrolit hingga 72 jam pasca operasi. Pasien mobilisasi dengan jalan-jalan pada hari ke-4, dan dipulangkan pada hari kelima pasca operasi.

IV. Simpulan

Telah dilaporkan kasus makroadenoma hipofisis yang dilakukan tindakan reseksi tumor melalui pendekatan transphenoid. Penggunaan dexmedetomidine, memberikan hasil yang baik berupa stabilitas hemodinamik dan mengurangi penggunaan opioid. Cairan natrium laktat hipertonik pada kasus makroadenoma hipofisis sangat menguntungkan digunakan, karena membantu memperbaiki ketidakseimbangan elektrolit, khususnya natrium yang rendah, mengingat tumor jenis ini akan sangat mempengaruhi hormon yang berkaitan erat dengan diuresis dan keseimbangan elektrolit.

Daftar Pustaka

1. Rotariu D, Gaivas S, Faiyad Z, Iencean AS, Poata I. Pituitary adenoma, therapeutic approach and surgical results. *Romanian Neurosurgery*. 2011;18(4):465–75.
2. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas-historical perspective, surgical management and future directions. *CNS oncol*. 2015;4(6):411–29.
3. Wang S, Lin S, Lin Z, Wei L, Huang Y. Analysis of operative efficacy for

- giant pituitary adenoma. *BMC surgery*. 2014;14(59):1–7.
4. Brady T. Anesthetic management of a pituitary tumor resection with dexmedetomidine. *AANA Journal*. 2010;78(2):125–28.
 5. Ahmad MR, Hanna. Effect of equiosmolar solutions of hypertonic sodium lactate versus mannitol in craniectomy patients with moderate traumatic brain injury. *Med J Ind*. 2014;23(1):30–35
 6. Hinson HE, Stein D, Sheth KN. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *JICM*. 2010;28(1):3–11.
 7. Leksana E. Larutan natrium laktat hipertonik. *CDK*. 2012;39(3):228–31.
 8. Salimi A, Sharifi G, Bahrani H, Mohajerani A, Jafari A, Safari F, dkk. Dexmedetomidine could enhance surgical satisfaction in trans-sphenoidal resection of pituitary adenoma. *J Neurosurg Sci, Teheran*. 2017;61(1):46–52.
 9. Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries-a randomized controlled trial. *Saud JA*. 2016;10(4):395–4101.
 10. Salah M, Tawil T, Nasr S, Nosser T. Does dexmedetomidine affect renal outcome in patients with renal impairment undergoing CABG. *EGCA*. 2013;7:7–12.
 11. Li B, Li Y, Tian S, Wang H, Wu H, Zhang A, dkk. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia-a meta analysis. 2015 [Diunduh : 15 Maret 2018]. Tersedia dari URL : <https://www.nature.com/articles/srep12342.pdf>.