

## Analisis Penambahan Dexmedetomidine pada Operasi Besar Tulang Belakang Elektif di RSUD Dr. Soetomo

Putri Rizkiya, Nancy Margarita R, Bambang Harijono, Lilik Herawati

Departemen Anestesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### Abstrak

**Latar Belakang dan Tujuan:** Dexmedetomidine (DEX) suatu agonis  $\alpha_2$ , telah banyak digunakan untuk mengendalikan respon stress pembedahan melalui penekanan respon simpatis dan endokrin. Studi ini bertujuan untuk menganalisis efek penambahan dexmedetomidine terhadap kadar kortisol, nadi, tekanan arteri rerata, kebutuhan penggunaan fentanyl dan isoflurane pada operasi tulang belakang.

**Metode:** Sebuah studi randomisasi terkontrol tersamar ganda dilakukan pada pasien yang menjalani operasi besar tulang belakang elektif di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Nadi, tekanan arteri rerata, kebutuhan fentanyl dan isoflurane serta perubahan kadar kortisol pre dan post-operatif dibandingkan antara pasien yang memperoleh dexmedetomidine (DEX) dan placebo (SAL).

**Hasil:** Nadi dan tekanan arteri rerata lebih stabil pada kelompok DEX pada saat intubasi, *prone positioning* dan insisi. Perubahan kadar kortisol pada kelompok DEX ( $9,9 \pm 5,2$  mcg/dl) lebih rendah dibanding kelompok SAL ( $11,7 \pm 8,4$  mcg/dl) namun tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p=0,88$ ). Penggunaan fentanyl dan isofluran pada kelompok DEX dapat dikurangi masing-masing 50% ( $p=0,00$ ) dan 30% ( $p=0,00$ ). Kecepatan pulih sadar kelompok DEX lebih cepat. ( $p=0,001$ )

**Simpulan:** Hemodinamik yang stabil, berkurangnya penggunaan opioid dan anestesi inhalasi serta proses pulih sadar yang lebih cepat pada kelompok DEX mendukung penggunaan dexmedetomidine dalam operasi besar tulang belakang.

**Kata kunci:** dexmedetomidine, fentanyl, isoflurane, kortisol, operasi tulang belakang

JNI 2020, 9 (2): 78–86

## Analysis of Dexmedetomidine Addition in Elective Major Spinal Surgery in RSUD Dr. Soetomo

### Abstract

**Background and Objective:** Dexmedetomidine (DEX) an  $\alpha_2$  agonist, is widely used to control stress response during surgery through inhibition of sympathetic and endocrine response. This study aims to analyze the effect of dexmedetomidine addition towards blood cortisol level, pulse rate, mean arterial pressure, and fentanyl and isoflurane use during major spinal surgery.

**Method:** A randomized doubleblind controlled study was conducted on twenty patients undergoing major spinal surgery in RSUD dr. Soetomo, Surabaya. Pulse rate, mean arterial pressure, fentanyl and isoflurane used, and plasma cortisol changes were compared between patients receiving dexmedetomidine (DEX) and placebo (SAL).

**Results:** Pulse rate and mean arterial pressure was more stable in DEX group during intubation, prone positioning and incision. Changes in cortisol level in DEX group ( $9,9 \pm 5,2$  mcg/dl) was lower, but not statistically significant from SAL group ( $11,7 \pm 8,4$  mcg/dl,  $p=0,88$ ). Fentanyl and isoflurane use in DEX group was reduced 50% ( $p=0,00$ ) and 30% ( $p=0,00$ ) respectively. Recovery time in DEX group was faster ( $p=0,001$ ).

**Conclusion:** Hemodinamik stability, reduced opioid and inhalational anesthesia use, and faster anesthesia recovery time supports dexmedetomidine as ad adjunct in general anesthesia in major spinal surgery.

**Key words:** cortisol, dexmedetomidine, fentanyl, isoflurane, major spinal surgery

JNI 2020, 9 (2): 78–86

## I. Pendahuluan

Pembedahan tulang belakang berkembang sangat pesat, dimana juga diimbangi dengan kerumitan prosedur operasi yang tinggi. Jumlah pembedahan tulang belakang di RSUD dr. Soetomo didapatkan cukup tinggi, yakni 192 pembedahan pada tahun 2015 dan 188 pada tahun 2016. Hal ini menjadi tantangan tersendiri bagi ahli anestesi untuk dapat mengembangkan teknik anestesi konvensional menjadi suatu rangkaian teknik yang lebih menguntungkan dan aman bagi pasien dan ahli bedah.<sup>1</sup>

Metode perioperatif multidisiplin telah banyak dikembangkan untuk meningkatkan hasil akhir dari pembedahan, diantaranya adalah *enhanced recovery programs* (ERPs) atau *enhanced recovery after surgery* (ERAS). Konsep utama dari protokol ini adalah meminimalisasi respon stres pembedahan melalui pemilihan prosedur dan obat anestesi serta analgesia perioperatif.<sup>2,3</sup> Operasi besar tulang belakang didefinisikan sebagai fusi kompleks (fusi spinal 360 derajat dengan insisi tunggal, kombinasi pendekatan teknik anterior dengan transverse atau teknik fusi posterior, serta fusi 2 atau lebih level diskus), beberapa literatur juga memasukkan fusi sederhana (pendekatan operasi tunggal dan fusi 1–2 level diskus yang melibatkan 2/3 vertebrae), serta tindakan dekompresi.<sup>4</sup> Tindakan ini tergolong dalam operasi yang menyebabkan kerusakan jaringan cukup besar, menimbulkan nyeri hebat yang dapat memicu peningkatan stres hormon (salah satunya hormon kortisol) yang dapat meningkatkan komplikasi dan mortalitas post operasi.<sup>1,4,5</sup> Penggunaan analgesia opioid dalam jumlah besar diketahui memiliki efek samping bervariasi dan merugikan, namun penggunaan opioid dalam jumlah besar pada operasi tulang belakang sulit untuk dihindarkan. Oleh karena itu diperlukan suatu adjuvant anestesi lain untuk dapat mengurangi penggunaan opioid sehingga efek samping opioid pasca operasi dapat dikurangi.<sup>6,7</sup> Dexmedetomidine (DEX) adalah senyawa agonis adrenoreseptor  $\alpha_2$  yang sangat selektif dan spesifik, dengan tingkat selektivitas agonis  $\alpha_2$  adrenergik yang sangat tinggi ( $\alpha_2$ :  $\alpha_1$  = 1620:1).<sup>8</sup> DEX juga bekerja dengan

menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis pusat melalui aksis HPA dan tingkat kewaspadaan. Hal tersebut menyebabkan DEX memiliki efek anxiolisis, sedatif, dan analgesia yang poten. Penggunaan DEX perioperatif dapat menurunkan respon pro-inflamasi akibat pembedahan. Penggunaan DEX mempengaruhi mekanisme terjadinya proses *immunostimulatory* dan *immunosuppressive* pasien dengan menurunkan respon stres melalui pengendalian hemodinamik dan nyeri perioperatif.<sup>9,10</sup> Hal ini tentunya akan sangat mendukung kecepatan waktu penyembuhan sesuai dengan algoritma ERAS. Pada penelitian ini, peneliti ingin mengetahui mengenai efek penambahan DEX terhadap respon stres pembedahan yakni respon simpato-adrenal pada operasi besar tulang belakang. Respon stress diukur melalui pengukuran respon otonom yakni rerata tekanan arteri (MAP: *Mean Arterial Pressure*) dan laju nadi, yang diamati terutama pada saat intubasi endotrakea, *prone positioning*, dan insisi pembedahan serta mengetahui efektifitas DEX dalam pengurangan kebutuhan opioid (fentanyl) obat anestesi inhalasi (isoflurane) dalam pemeliharaan anestesi. Selain itu, peneliti juga mengukur salah satu respon stres akibat pembedahan melalui stres endokrin yang ditandai dengan perubahan hormon kortisol.

## II. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental double blind randomized* yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah pasien dewasa yang menjalani operasi besar tulang belakang elektif dengan posisi telungkup. Dua puluh pasien melalui randomisasi dibagi menjadi kelompok yang mendapat perlakuan dexmedetomidine (DEX) dan *placebo saline* (SAL). Kriteria inklusi sampel penelitian adalah dewasa usia 17–60 tahun, keadaan status fisik ASA 1–2, merupakan pasien yang akan menjalani operasi besar tulang belakang (salah satu dari tindakan: fusi  $\geq 2$  level diskus atau 1 level diskus yang melibatkan 2/3 *vertebrae*, fusi spinal 360 derajat dengan insisi tunggal, pendekatan operasi kombinasi teknik anterior dengan transverse atau teknik fusi posterior, tindakan dekompresi), merupakan pasien dengan

kelainan tulang belakang yang disertai destruksi jaringan (trauma, tuberculosis, dan degeneratif), jadwal pembedahan pagi hari, serta bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi sampel penelitian adalah pasien dengan kelainan anatomi, fungsi dan irama jantung, riwayat gangguan penyumbatan pembuluh darah jantung atau cerebral, terapi kortikosteroid dalam 2 minggu sebelum dilakukan pembedahan, terapi obat  $\alpha$  dan atau  $\beta$  agonis atau antagonis dalam 2 minggu sebelum dilakukan pembedahan, gangguan hepar dan atau ginjal sebelumnya, obesitas atau gizi buruk, serta pasien hamil dan menyusui. Kriteria *drop out* sampel penelitian adalah pasien dengan intubasi endotrakeal dilakukan lebih dari 1x percobaan dan perdarahan selama operasi lebih dari 40% EBV serta pembedahan yang memanjang (>7 jam).

Kelompok DEX mendapatkan dexmedetomidine 200  $\mu\text{g}$  yang dilarutkan menjadi 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$  dalam spuit 50 ml, sementara kelompok SAL mendapatkan saline dalam spuit 50 ml. Spuit 50 ml tersebut, diberi kode yang hanya diketahui oleh pihak farmasi, tidak diketahui oleh pasien, peneliti maupun anestetis yang melakukan pembiusan. Kedua kelompok mendapatkan premedikasi estazolam 2 mg malam sebelum pembedahan dan cairan kristaloid pengganti puasa. Di ruang premedikasi dilakukan penilaian nyeri dengan *Wong Baker Faces Scale*, tingkat kecemasan dengan *Anxiety Faces Scale*, serta pengambilan sampel kortisol darah preoperatif. DEX/SAL *loading dose* 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv selama 10 menit diberikan sebelum intubasi, lalu dilanjutkan dengan intubasi endotrakea 5 menit setelah *loading dose* selesai yang difasilitasi dengan fentanyl 1,5  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ , propofol 1 mg/kgBB dan rocuronium 0.8 mg/kgBB. Pemeliharaan anestesi dilakukan dengan  $\text{O}_2$  + air 50%, isoflurane mulai dari 1 MAC, fentanyl 1,5  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$  dan DEX/SAL 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$  via *syringe pump*. Apabila terjadi bradikardia (nadi <50x/m), diberikan bolus sulfas atropine 0,5 mg iv dan dosis pemeliharaan DEX/SAL dikurangi 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$ . Dan apabila terjadi hipotensi (TD < 90/50 mmHg dan atau penurunan MAP < 20% MAP awal), diberikan ephedrin 10 mg i.v. Nadi dan MAP dicatat saat 1 menit sebelum intubasi (T-1), saat *laryngoscopy*

(T0), dan menit ke-1 (T1), ke-3 (T3), ke-5 (T5) setelah dilakukan intubasi endotrakea, *prone positioning*, dan insisi. Apabila selama 30 menit hemodinamik didapatkan stabil, kecepatan infus fentanyl diturunkan 25%, dan apabila didapatkan peningkatan nadi dan tekanan darah sebanyak 20% selama 2 menit berturut-turut tanpa pengurangan MAC anestesi inhalasi sebelumnya, diberikan *rescue* analgesia yakni bolus fentanyl 1  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$  i.v. Anestesi inhalasi Isoflurane digunakan pada kedua kelompok dan apabila tidak ada peningkatan nadi maupun tekanan darah akibat stimulasi pembedahan dalam jeda waktu 15 menit, maka MAC diturunkan sebanyak 20%. Kebutuhan fentanyl dan isoflurane dititrasasi selama pembedahan dan dihitung rerata penggunaannya selama pembedahan. Saat selesai jahit kulit, infus kontinyu fentanyl dan DEX/SAL dihentikan, serta dilakukan pemberian analgesia pasca bedah dan reversal agent. Pasca pembedahan pasien di monitoring di ruang pemulihan, waktu pemulihan dari anestesi diukur melalui skor Aldrette dan dilakukan pengambilan sampel kortisol darah 1 jam setelah selesai pembedahan. Perbedaan kadar kortisol darah diukur dari delta kortisol post operatif dan pre-operatif.

### III. Hasil

Penelitian ini termasuk penelitian eksperimen klinik dengan randomisasi tersamar dua pihak, membagi subyek menjadi dua kelompok yaitu kontrol (SAL) dan perlakuan (DEX). Kelompok perlakuan adalah kelompok DEX yakni pasien yang mendapat dexmedetomidine (DEX/FEN/ISO) dan kelompok kontrol adalah kelompok SAL yang mendapatkan obat placebo saline (SAL/FEN/ISO), dimana masing-masing kelompok terdiri 10 subyek penelitian yang menjalani operasi besar tulang belakang elektif di RSUD Dr. Soetomo. Karakteristik basal antara kedua kelompok (Tabel 1) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, termasuk tingkat nyeri dan cemas antara kedua kelompok. *Loading dose* obat yang dilakukan pada saat awal penelitian, memberikan efek perbedaan yang bermakna pada nadi ( $p = 0,01$  pada 5 menit pertama dan  $p = 0,001$  pada 10 menit terakhir), dimana tampak kelompok DEX memiliki nadi yang lebih

**Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian**

Karakteristik Subyek	DEX	SAL	P
Usia (tahun)	44,3 ± 10,49	42.1 ± 14,23	0,741
Jenis Kelamin			0,655
Laki - laki	4 (40%)	6 (60%)	
Perempuan	6 (60%)	4 (40%)	
Etiologi Penyakit Tulang Belakang			0,734
Degenerative	2 (20%)	2 (20%)	
Tuberkulosis (TB)	4 (40%)	4 (40%)	
Trauma	3 (30%)	4 (40%)	
Tumor	1 (10%)	0 (0 %)	
Skala Nyeri Pre-operative (WBFS)			0,412
Tidak nyeri	4 (40%)	2 (20%)	
Sedikit nyeri	4 (40%)	6 (60%)	
Sedikit lebih nyeri	2 (20%)	0 (0%)	
Lebih nyeri	0 (0%)	2 (20%)	
Lama Pembedahan (jam)	4,26 ± 1,47	4.9 ± 1,78	0,385
Jumlah Perdarahan (% EBV)	14 ± 10	15.8 ± 12,8	0,733
Hemodinamik saat <i>Loading Dose</i> selama 10 menit			
5' pertama			
Nadi	76,4±9,13	97±14,45	0,01
MAP	89,93 ± 13,25	94,5 ± 6,55	0,342
10' terakhir			
Nadi	69,4±5.66	96±13,8	0,001
MAP	83,86 ± 14.4	93.86 ± 7,69	0,074

Keterangan: TB=Tuberkulosis; WBFS= *Wong Baker Faces Scale*; EBV= *Estimated Blood Volume*

rendah dibanding kelompok SAL. Serta adanya perbedaan penurunan diastolik bermakna pada 10 menit terakhir ( $p = 0,031$ ). Didapatkan nadi basal sebelum tindakan (T-1) tidak berbeda antara kedua kelompok, (Tabel 2) dan perbedaan nadi yang lebih rendah bermakna antara kelompok DEX dan SAL pada hampir seluruh pencatatan pada saat atau setelah tindakan dengan  $p < 0,05$  (Tabel 2). Perbandingan MAP ditunjukkan pada Tabel 3 dimana pada 1 menit sebelum intubasi dan insisi (*baseline*) antara kedua kelompok didapatkan tidak berbeda dengan nilai  $p > 0,05$ . Namun pada saat dilakukan laringoskopi (T0) hingga menit ke-5 setelah intubasi atau insisi (T5), didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ( $p < 0,05$ ). MAP pada subyek penelitian sebelum dilakukan *prone positioning* didapatkan sama antar kedua kelompok. Dari tabel diatas tampak

tidak ada perbedaan bermakna baik pada sistolik, diastolik maupun MAP antara kelompok DEX dan SAL pada menit ke- 1, 3 dan 5 setelah melakukan *prone positioning* ( $p > 0,05$ ). Kelompok DEX memiliki parameter hemodinamik (Nadi, Sistole, Diastole dan MAP) yang lebih stabil dibandingkan kelompok SAL. (Gambar 4). Tampak gejala nadi dan MAP yang bermakna sebelum dan sesudah tindakan pada kelompok kontrol. Penambahan dexmedetomidine tidak menimbulkan gejala hemodinamik yang bermakna pada saat *prone positioning*. Penggunaan fentanyl pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Rerata rumatan fentanyl pada kelompok DEX dibutuhkan sebanyak 0,74  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ . Sedangkan pada Kelompok SAL dibutuhkan dosis pemeliharaan fentanyl sebanyak 2x lipat kelompok DEX, yakni 1,6

**Tabel 2. Perbandingan Nadi saat Intubasi, *Prone Positioning* dan Insisi**

Nadi (x/m)	DEX	SAL	P
Perbandingan nadi saat Intubasi			
T-1	71,7 ± 8,16	86,0 ± 15,12	0,017
T0	73,3 ± 7,96	107 ± 18,15	0,001
T1	76 ± 7,88	110,1 ± 19,57	0,001
T3	73,6 ± 7,51	102,3 ± 17,44	0,001
T5	71,2 ± 8,06	95,8 ± 14,09	0,001
Perbandingan nadi saat <i>prone positioning</i>			
T-1	75,2 ± 10,79	88,0 ± 16,46	0,055
T1	78,1 ± 11,3	95,8 ± 17,38	0,015
T3	75,7 ± 11,23	96,0 ± 15,32	0,003
T5	75,0 ± 10,55	91,6 ± 16,09	0,014
Perbandingan nadi saat insisi			
T-1	71,6 ± 9,33	83,1 ± 19,29	0,107
T1	73,6 ± 8,47	95,9 ± 24,57	0,02
T3	73,3 ± 8,57	94,5 ± 24,34	0,024
T5	73,6 ± 9,19	89,9 ± 19,88	0,035

Keterangan: T-1 = 1 menit sebelum intervensi, T0 = pada saat laringoskopi pada intubasi, T1 = 1 menit setelah intervensi, T3 = 3 menit setelah intervensi, T5 = 5 menit setelah intervensi

**Tabel 3. Perbandingan MAP pada Intubasi, *Prone Positioning* dan Insisi**

Waktu	MAP (mmHg)		
	DEX	SAL	P
Intubasi			
T <sub>-1</sub>	83,9±11,69	82,8667±6,59	0,810
T0	86,53±13,25	107,2±14,34	0,004
T1	83,43±13,25	102,8±10,35	0,002
T <sub>3</sub>	80,03±11,55	92,37±9,57	0,018
T5	76,37±9,32	85,57±8,30	0,032
<i>Prone Positioning</i>			
T <sub>-1</sub>	77,8±10,33	87,03±10,17	0,059
T1	78,4±9,76	84,4±17,28	0,352
T3	78,5±9,16	82,03±8,35	0,379
T5	79,9±10,85	81,26±8,91	0,762
Insisi			
T-1	75,6±7,97	80,0±7,22	0,212
T1	77,76±7,69	93,36±13,08	0,006
T3	77,86±9,62	91,56±12,98	0,015
T5	77,7±5,52	87,86±11,32	0,024



**Gambar 1-4. Grafik Perbandingan Nadi (A), Sistole (B), Diastole (D) dan MAP (D) antara DEX dan SAL: Hemodinamik yang lebih stabil didapatkan pada Kelompok DEX**

**Tabel 4. Perubahan Nadi dan MAP sebelum dan sesudah Intubasi, Prone Positioning dan Insisi**

Parameter	Kelompok	(T-1)	(T5)	Harga p
<i>Intubasi</i>				
NADI (x/m)	DEX	71,7 ± 8,2	71,2 ± 8,1	*0,762
	SAL	86,0 ± 15,1	95,8 ± 14,1	0,010
MAP (mmHg)	DEX	83,9 ± 11,7	76,4 ± 9,3	*0,081
	SAL	82,8 ± 6,6	76,4 ± 9,3	*0,411
<i>Prone Positioning</i>				
NADI (x/m)	DEX	75,2 ± 10,7	75,0 ± 10,5	*0,936
	SAL	88,0 ± 16,4	91,6 ± 16,1	*0,147
MAP (mmHg)	DEX	77,8 ± 10,3	79,9 ± 10,8	*0,383
	SAL	87,0 ± 10,2	81,3 ± 8,9	*0,091
<i>Insisi</i>				
NADI (x/m)	DEX	71,6 ± 9,3	73,6 ± 9,2	*0,090
	SAL	83,1 ± 19,3	89,9 ± 19,8	0,003
MAP (mmHg)	DEX	75,6 ± 7,9	77,7 ± 5,5	*0,236
	SAL	80,0 ± 7,2	87,6 ± 11,3	0,014

\*) Tidak berbeda bermakna (p >0.05)

**Tabel 5. Perbandingan Penggunaan Fentanyl dan Isoflurane**

	DEX	SAL	P
Penggunaan Fentanyl			
Fentanyl Rumatan (mcg/kgBB/jam)	0.74±0.3	1.6±0.4	0.000
Frekuensi <i>Rescue</i> Fentanyl (kali)	0.5±0.7	3.3±2.4	0.004
Penggunaan Isoflurane			
Rerata MAC / jam	0.71±0.09	1.0±0.2	0.00
Skor Aldrette			
Skor Awal (menit ke-0)	9.33±0.86	8.0 ± 0.0	0.002
Kecepatan mencapai skor penuh (menit)	15±21.21	90±32.07	0.001
Kortisol			
Perubahan Kortisol (mcg/dl)	9.9±5.2	11.7±8.4	0.880

µg/kgBB/jam ( $p = 0,000$ ). Frekuensi *rescue* analgesia selama pembedahan juga berbeda bermakna yakni pada Kelompok DEX hampir tidak dibutuhkan *rescue* analgesia selama pembedahan, sedangkan pada Kelompok SAL dibutuhkan 3,3±2,4 pemberian *rescue* analgesia fentanyl ( $p=0,004$ ). Rerata penggunaan dosis pemeliharaan anestesi inhalasi isoflurane pada Kelompok DEX adalah 0,7 MAC, lebih rendah 30% jika dibandingkan dengan Kelompok SAL yakni 1 MAC ( $p= 0,000$ ). Skor Aldrette awal (menit ke-0) antara kedua kelompok didapatkan berbeda bermakna, dimana rerata skor aldrete awal pada kelompok DEX adalah 9,33 dan pada kelompok SAL adalah 8, dengan harga  $p = 0,002$ . Kecepatan mencapai Skor Aldrette penuh juga didapatkan lebih cepat pada kelompok DEX ( $p = 0,001$ ). Didapatkan perubahan kadar kortisol, yakni selisih antara kortisol post operatif dan pre-operatif, pada kelompok DEX lebih rendah namun nilai tersebut secara statistik didapatkan tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ).

#### IV. Pembahasan

Pengamatan saat tindakan intubasi, didapatkan nadi 1 menit sebelum intubasi pada kelompok

DEX lebih rendah bermakna dari kelompok SAL. Hal ini dikarenakan kelompok DEX telah mendapat *loading dose* dexmedetomidine yang memberikan aksi vagomimetic terhadap denyut jantung yakni penurunan laju nadi. Respon hemodinamik lain yakni MAP, menunjukkan perbedaan yang juga signifikan pada menit ke-0 hingga menit ke 5, dimana tampak adanya peningkatan MAP pada kelompok SAL (Tabel 3). Akan tetapi ada analisa perubahan MAP pada sebelum (T-1) dan sesudah intubasi (T5), MAP kedua kelompok secara statistik tidak mengalami perubahan yang bermakna. Hal ini berarti dengan penambahan dexmedetomidine, nadi dan MAP dapat dipertahankan tetap stabil, tanpa ada nya gejala saat dilakukan laringoskopi hingga intubasi endotrakea. Laringoskopi dan intubasi hampir selalu menyebabkan peningkatan respon hemodinamik, telah banyak penelitian yang bertujuan untuk mengontrol respon tersebut. Dexmedetomidine didapatkan lebih superior dalam mencegah respon takikardi dibandingkan esmolol.<sup>14</sup> Pre-treatment dexmedetomidine 1 µg/kgBB selama 15 menit sebelum intubasi juga dilakukan oleh Menda dkk pada pasien operasi CABG (*Coronary Arterial Bypass Graft*), dengan hasil adanya perbedaan peningkatan nadi yang bermakna pada kelompok saline dibandingkan dengan kelompok dexmedetomidine.<sup>15</sup> Pada penelitian ini pemberian dexmedetomidine tidak menghasilkan perbedaan yang bermakna antara nadi dan MAP sebelum dan sesudah *positioning* antara kedua kelompok.

Hal ini membuktikan bahwa penambahan dexmedetomidine dapat tetap menjaga kestabilan laju nadi dan MAP pada saat dilakukan posisi prone. Secara umum, aktivasi presinaptik dari  $\alpha_2$ -adrenoceptor menghambat keluarnya *norepinephrine* dan mengakhiri signal nyeri. Sedangkan postsinaptik dari  $\alpha_2$ -adrenoceptor pada sistem saraf pusat menghambat aktivitas simpatis dan meningkatkan respon vagal. Selain itu dexmedetomidine di tingkat perifer memiliki aksi menghambat ganglion simpatis sehingga meningkatkan efek simpatolisis. Pengamatan pada saat insisi pembedahan, juga didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dimana hampir tidak ada peningkatan

nadi dan MAP yang bermakna pada kelompok DEX. Secara keseluruhan cara kerja dari  $\alpha$ -adrenoceptor cukup signifikan mengurangi katekolamin dalam tubuh, sehingga menghambat peningkatan tekanan darah dan nadi secara bermakna. Pada penelitian ini didapatkan kedua kelompok mengalami peningkatan kadar hormon kortisol, dimana perubahan kortisol pre dan post operasi pada kelompok dexmedetomidine lebih rendah dibandingkan placebo.

Sebuah meta-analisis menunjukkan penggunaan dexmedetomidine perioperatif dapat mengurangi kadar kortisol dan katekolamin dalam darah dan perbedaan ini cukup signifikan jika dibandingkan dengan placebo, namun tidak signifikan jika dibandingkan dengan obat anestesi perioperatif lainnya.<sup>5</sup> Dexmedetomidine melalui aktivasi  $\alpha$ 2 adrenoceptor di medulla spinalis memberikan efek opioid sparing. Pada penelitian ini, penambahan dexmedetomidine 0,5  $\mu$ g/kgBB/jam pada penggunaan fentanyl 1,5  $\mu$ g/kgBB/jam, memiliki efek sinergis. Terbukti dengan pengurangan total dosis pemberian fentanyl pada subyek penelitian. Pemberian rumatan fentanyl pada kelompok DEX dapat dititrasi turun hingga off, dengan rerata dosis rumatan 0,75  $\mu$ g/kgBB/jam dan hampir tidak memerlukan tambahan *rescue* analgesia selama pembedahan. Hal tersebut didapatkan berbeda bermakna pada kelompok kontrol yang hanya menerima analgesia fentanyl, dimana dibutuhkan dosis pemeliharaan fentanyl hingga 2x lebih besar dan penambahan *rescue* analgesia lebih sering selama operasi. Penambahan dexmedetomidine juga memberikan penurunan rerata kebutuhan MAC anestesi inhalasi isoflurane. Hal tersebut sesuai dengan mekanisme kerja dexmedetomidine di *locus cereleus* sebagai pusat kewaspadaan tertinggi yang memberikan efek sedasi sinergis dengan anestesi inhalasi. Modulasi dari respon endokrin, metabolik dan inflamasi mungkin dapat menurunkan kelelahan pascabedah dan memperpendek waktu pemulihan.<sup>16</sup> Pengamatan kecepatan pulih sadar melalui skor aldrete di ruang pemulihan pasca anestesi, mengungkapkan bahwa pada kelompok DEX didapatkan skor aldrete awal yang lebih tinggi serta kecepatan mencapai skor Aldrete penuh didapatkan

lebih cepat pada kelompok DEX. Hal ini dapat disebabkan oleh akibat penambahan DEX yang menurunkan total kebutuhan gas anestesi maupun opioid selama pembedahan sehingga secara tidak langsung dexmedetomidine dapat memberikan waktu pulih sadar dari anestesi lebih cepat.

## V. Simpulan

Penambahan dexmedetomidine memberikan kestabilan nadi dan MAP yang bermakna pada saat intubasi endotrakea, *prone positioning* dan insisi pada pasien operasi besar tulang belakang. Penambahan dexmedetomidine juga menyebabkan penurunan kebutuhan analgesia opioid fentanyl yang bermakna hingga 2x lebih rendah dan pengurangan rerata MAC isoflurane sebanyak 30% selama operasi, sehingga memberikan proses pemulihan dari anestesi yang lebih cepat. Respon stres endokrin yang ditandai dengan perubahan kadar kortisol pada operasi besar tulang belakang didapatkan lebih rendah akibat penambahan dexmedetomidine.

## Daftar Pustaka

1. Farag E. Anesthesia for spine surgery. New York: Cambridge University Press, 2012.
2. Nicholson A, Lowe MC, Parker J. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg* 2014, 101:172–88.
3. Nirav V, Kamdar, Hoftman N, Rahman S, Cannesson M. Opioid-free analgesia in the era of enhanced recovery after surgery and the surgical home: implications for postoperative outcomes and population health. *International Anesthesia Research Society*. 2017.
4. Wainwright TW, Immins T, Middleton RG. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and its applicability for major spine surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2015.
5. Wang X, Cao J, Lv B. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine



- modulators of stress response: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(8):828–36.
6. Carli F, Baldini G. Perioperative pain management and enhance outcomes. In: Mikhail MS, Murray MJ, Morgan GE. *Clinical Anaesthesiology*, 5th edition. New York: Mc Graw Hill, 2013.
  7. Mathieson O, Dahl B and Thomsen BA. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. *Eur Spine J*. 2013, 22: 2089–96.
  8. Stoelting R. *Pharmacology and Physiology in Anaesthetic Practice*, 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
  9. Li B, Yalan L, Tian S, Wang H, Wu H, et al. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a metaanalysis. *Scientific Reports*. 2015.
  10. Anderson SL, Duke-Novakovski T, Baljit S. The immune response to anesthesia: Part 2 sedatives, opioids, and injectable anesthetic agents. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2014; 41:553–66.
  11. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013; 25(1).
  12. Gupta N, Rath G, Prabhakar H. Effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative recovery profile of children undergoing surgery for spinal dysraphism. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 July;25(3):271–78.
  13. Bojaraaj K, Senthilkumar S, Vijayaragavan S, Gnanavelrajan A. Effect of Intravenous use of Dexmedetomidine on Anesthetic Requirements in Patients Undergoing Elective Spine Surgery: A Double Blinded Randomized Controlled Trial. *International Journal of Spinal Surgery*. 2014; 4(2): 251–55.
  14. Gogus N, Akan B, Serger N, Baydar M. The comparison of the effects of dexmedetomidine, fentanyl and esmolol on prevention of hemodynamic response to intubation. *BJAN*. 2013; 64(5):314–19.
  15. Menda F, Köner Ö, Sayın M, Türe H. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2010, 13:1.
  16. Yacout A, Osman H, Abdel-Daem M. Effect of intravenous dexmedetomidine infusion on some proinflammatory cytokines, stress hormones and recovery profile in major abdominal surgery. *Alexandria J Med*. 2012; 48:3–8.