

# Perbandingan Kadar Interleukin-6 antara Pemberian Kombinasi Fentanil dan Midazolam Kontinyu dengan Deksmetomidin Kontinyu pada Pasien Pascaoperasi Kraniotomi di Ruang ICU

Riza Munawar, Rr Sinta Irina, Tasrif Hamdi

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Received: August 14, 2022; Accepted: September 21, 2023; Publish: October 23, 2023

Correspondence: rizamunawar19@gmail.com

## Abstrak

**Latar Belakang dan Tujuan:** Pembedahan kraniotomi dapat meningkatkan respon inflamasi tubuh akibat memprovokasi respon stres neuroendokrin. Interleukin-6 adalah salah satu parameter inflamasi memiliki hubungan yang erat pada inflamasi pasca operasi kraniotomi. Kombinasi fentanil dengan midazolam dan deksmedetomidin sebagai obat analgesia memiliki peran menghambat regulasi inflamasi sehingga bisa mengurangi pelepasan mediator inflamasi termasuk Interleukin-6. Tujuan penelitian untuk memperoleh hasil perbandingan pemberian kombinasi fentanil dengan midazolam dan deksmedetomidin terhadap kadar interleukin-6 pada pasien pasca kraniotomi di ruang ICU.

**Subjek dan Metode:** Penelitian menggunakan uji klinis *double-blind randomized controlled trial* (RCT) dengan 32 subjek penelitian yang setelah memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi 2 kelompok. Kelompok A mendapat kombinasi fentanil dan midazolam kontinyu dan kelompok B mendapat deksmedetomidin kontinyu.

**Hasil:** Terdapat penurunan nilai rata-rata kadar interleukin-6 pada kelompok pemberian kombinasi fentanil dengan midazolam dan kelompok pemberian deksmedetomidin, namun secara statistik tidak memberikan nilai yang signifikan antara kedua kelompok

**Simpulan:** Pemberian kombinasi fentanil dengan midazolam dan deksmedetomidin memberikan efek sebanding dalam menurunkan kadar Interleukin-6.

**Kata kunci:** Deksmetomidin, fentanil, interleukin-6, midazolam, kraniotomi

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 141–48

## Comparison of Interleukin-6 Levels between Continuous Combination of Fentanil and Midazolam with Dexmedetomidine Continuity in Postoperating Patients Craniotomy in ICU

### Abstract

**Background and Objective:** Craniotomy surgery can increase the body's inflammatory response by provoking a neuroendocrine stress response. Interleukin-6 as one of the inflammatory parameters has a close relationship with inflammation after craniotomy surgery. Combination fentanyl with midazolam and dexmedetomidine as analgesia drugs have the role of inhibiting inflammatory regulation to reduce the release of inflammatory mediators including Interleukin-6. The aim of this study to compare the results of Combination fentanyl with midazolam and dexmedetomidine administration on interleukin-6 levels in post-craniotomy patients in the ICU room.

**Subjects and Methods:** This study is an experimental study with The Pretest-Posttest Control Group Design, with a double blind randomized controlled trial (RCT) clinical trial where in this study two groups were divided. After obtaining approval from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Sumatera Utara Medan, 32 research samples were collected, which after meeting the inclusion criteria were randomly divided into 2 groups. Group A received a combination of fentanyl and midazolam and group B received dexmedetomidine. The data obtained were tested using SPSS.

**Results:** There was a decrease in the mean value of interleukin-6 levels in combination fentanyl with midazolam administration group and the dexmedetomidine administration group, but statistically did not provide a significant value between the two groups.

**Conclusion:** Combination fentanyl with midazolam and dexmedetomidine administration have comparable effects in reducing Interleukin-6 levels.

**Key words:** Dexmedetomidine, fentanyl, interleukin-6, midazolam, craniotomy

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 141–48

## I. Pendahuluan

Kraniotomi merupakan teknik bedah saraf yang dilakukan dengan cara membuka tulang tengkorak untuk memberikan akses secara langsung ke otak.<sup>1</sup> Prosedur ini dilakukan pada tumor otak, perdarahan subdural hematoma, epidural hematoma, aneurisma serebri, infeksi otak, malformasi arteriovenous dan trauma otak. Indikasi kraniotomi antara lain biopsi atau reseksi lesi massa intrakranial, pengobatan patologi vaskular intrakranial, pengobatan epilepsi, dan penatalaksanaan trauma. Kraniotomi dapat dilakukan secara infratentorial ataupun supratentorial atau kombinasinya, dimana tindakan dilakukan di rumah sakit yang memiliki fasilitas bedah saraf dan *Intensive Care Unit* (ICU).<sup>2,3</sup> Dalam kondisi fisiologis normal, terdapat auto regulasi di aliran darah serebral, namun tindakan pembedahan dapat mengganggu auto regulasi aliran darah serebral ini. Akibatnya, perfusi otak menurun dan tekanan intrakranial meningkat dan yang oleh karena itu dapat merusak otak.<sup>4</sup> Pasien setelah kraniotomi memiliki risiko komplikasi langsung yang disebabkan oleh manipulasi pembedahan struktur serebral misalnya, edema otak atau elevasi tekanan intrakranial.<sup>5,6</sup> Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa sitokin dilepaskan sebagai bagian dari respons inflamasi setelah Tindakan pembedahan terbuka/konvensional dan endovaskular.<sup>7</sup> IL-6 memiliki hubungan yang erat pada inflamasi pascaoperasi dimana penelitian lainnya menemukan angka yang meningkat pesat pada kadar IL-6 pascaoperasi. Hal ini mungkin dikarenakan terjadi inflamasi pascaoperasi pada pasien yang dikarenakan efek dari pembedahan.<sup>8</sup>

Deksmedetomidin memiliki mekanisme kerja sebagai neuroprotektif dengan menghambat respon neuroendokrin dan inflamasi dan dapat mengurangi terjadinya depresi pernapasan.<sup>9</sup> Midazolam adalah agonis reseptor asam g-aminobutyric merupakan obat anestesi yang umum digunakan dan tidak mempengaruhi pertumbuhan saraf. Obat ini dapat melindungi saraf dengan cara melawan nekroptosis dan degenerasi saraf, yang diinduksi oleh stres oksidatif dan fisiologis.<sup>10</sup> Penggunaan fentanil

dengan midazolam sering digunakan pada pasien post operatif yang dirawat di ruang ICU yang bertujuan untuk mengendalikan nyeri dan juga sebagai agen hipnotik pada pasien ICU. Fentanil dikombinasikan dengan midazolam bertujuan untuk mengurangi kebutuhan agen sedasi midazolam dimana pasien dengan midazolam tunggal tampak tenang namun tidak bebas nyeri, dimana respon nyeri dapat merangsang respon stress yang dapat meningkatkan laju nadi dari pasien.<sup>11</sup> Deksmetomidin lebih unggul dalam menjaga hemodinamik dibandingkan fentanil dikarenakan efek  $\alpha$ -2 agonis yang dapat menurunkan tekanan darah yang dimana juga dapat mengendalikan kondisi peningkatan tekanan intrakranial. Fentanil memiliki efek pada jangka panjang berupa desensitisasi reseptor opioid yang pada akhirnya memerlukan peningkatan dosis dari fentanil yang diberikan. Fentanil juga memiliki efek samping, antara lain depresi pernapasan, mual, muntah, dan konstipasi, juga memiliki resiko hiperalgesia.<sup>11</sup>

## II. Metode

Desain yang dipakai adalah *true* eksperimental dengan *The Pretest-Posttest Control Group Design*, dengan uji klinis *double blind randomized controlled trial* (RCT) dimana pada penelitian ini dibagi dua kelompok. Kelompok A kombinasi fentanil dan midazolam kontinyu dan kelompok B deksmedetomidin kontinyu kemudian dilakukan pemeriksaan kadar interleukin-6 (IL-6) setelah pembedahan dan 6 jam setelah pascaoperasi dan intervensi diberikan pada kedua kelompok. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang telah dilakukan operasi kraniotomi dan dirawat di ruang ICU di 4 rumah sakit. Setelah dilakukan persiapan dengan membuat proposal dan surat izin penelitian dari *ethical clearance* Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan surat izin penelitian serta didapatkan *informed consent* dari subjek penelitian. Dilakukan penilaian pasien yang akan melakukan prosedur kraniotomi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menjadi subjek penelitian ini. Kemudian dilakukan pencatatan data diri pasien meliputi nama, jenis kelamin, umur, berat badan, nomor rekam medis, durasi operasi, diagnosa

pre-operasi, dan jenis operasi kraniotomi. Subjek penelitian dilakukan kraniotomi. Premedikasi dengan bolus intravena fentanil dosis 1 mcg/kgBB, midazolam 0,05 mg/kgBB, lalu menunggu *onset* masing masing obat secara simultan. Pasien diinduksi menggunakan bolus propofol 2 mg/kgBB, pelumpuh otot rocuronium 0,6 mg/kgBB, setelah *onset* tercapai, kemudian dilakukan laringoskopi direk dilakukan dengan laringoskop dan trakea diintubasi dengan pipa endotrakea yang sesuai ukuran. Berikan terapi *maintenance* dengan fentanil 1 µg/kgBB/jam dan rocuronium 0,1 mg/KgBB dan *maintenance* inhalasi 1–2% volume. Pasca pembedahan pasien dirawat di ruang ICU kemudian diperiksa kadar IL6. Kemudian intervensi sesuai kelompok segera diberikan, kelompok A yang mendapatkan kombinasi fentanil 0,5 µg/kgBB/jam + midazolam 0,03 mg/kgBB/jam dengan kelompok B yang mendapatkan deksmedetomidin 1 µg/kgBB. Setelah 10 menit dilanjutkan dengan dosis 0,5 µg/kgBB/jam. Kedua kelompok penelitian dilakukan kembali pemeriksaan kadar IL-6 setelah 6 jam pascaoperasi dan intervensi diberikan. Hasil-hasil yang didapat akan dicatat di lembar observasi. Setelah data dikumpulkan, peneliti kemudian melakukan pengolahan dan analisis data.

**Tabel 1. Karakteristik Sampel**

Karakteristik	Kelompok A	Kelompok B	P Value
Jenis Kelamin; n(%)			
Laki-laki	9 (28,1)	8 (25,0)	0,72*
Perempuan	7 (21,9)	8 (25,0)	
Umur ; mean±SD	48,81±10,52	47,42±14,4	0,76**
Berat Badan; mean±SD	74,93±6,81	71,00±5,36	0,79**

Keterangan: \*Uji Chi Square; \*\* Uji T-Test Independen

### III. Hasil

Pada penelitian ini yang dilakukan di beberapa rumah sakit yaitu RSUP Haji Adam Malik, RS USU, RS Haji Medan, dan RS Putri Hijau Medan. Didapatkan total sampel sebanyak 32

sampel yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada tabel 1 didapatkan karakteristik sampel jenis kelamin, umur dan berat badan sampel. Pada kelompok A didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 9 (28,1%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 7 (21,9%). Pada kelompok B didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 8 (25%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 8 (25%). Pada uji Chi Square didapatkan nilai P value 0,72 (>0,05) yang menandakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jenis kelamin pada kelompok A dan kelompok B. Pada data umur didapatkan rerata usia pada kelompok A sebesar 48,81 dengan standar deviasi ±10,52 dan pada kelompok B didapatkan rerata usia sebesar 47,42 dengan standar deviasi ±14,4. Hasil uji *T-test independent* didapatkan nilai *p value* sebesar 0,76 (>0,05) yang menandakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada umur kelompok A dan kelompok B. Pada data berat badan sampel didapatkan rerata berat badan pada kelompok A sebesar 74,93 dengan standar deviasi ±6,81 dan rerata berat badan pada kelompok B sebesar 71,00 dengan standar deviasi ±5,36. Hasil uji *T-test independent* didapatkan nilai *p value* sebesar 0,79 (>0,05) yang menandakan

**Tabel 2. Karakteristik Hemodinamik setelah operasi**

Karakteristik	Kelompok A	Kelompok B	P Value
TDS (mmHg)	116±12,74	114,56±15,78	0,779*
TDD (mmHg)	66,31±10,92	72,56±9,61	0,96*
MAP (mmHg)	82,87±5,78	86,55±7,47	0,13*
HR (kali/ menit)	86,43±10,1	84,62±11,15	0,63*

Keterangan: \*Uji T-Test Independen

tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada berat badan kelompok A dan kelompok B. Setelah dilakukan uji komparasi pada karakteristik sampel kelompok A dan kelompok B didapatkan semua nilai *p* >0,05 sehingga dapat disimpulkan tidak ada perbedaan nilai yang bermakna pada kedua kelompok, sehingga kedua kelompok layak untuk dibandingkan.

Pada tabel 2 dipaparkan data karakteristik hemodinamik pada sampel yang diukur setelah pembedahan kraniotomi. Pada penelitian ini didapatkan tekanan darah sistolik pada kelompok A dengan nilai rata-rata sebesar  $116 \pm 12,74$  mmHg dan nilai rata-rata pada kelompok B sebesar  $114,56 \pm 15,78$  mmHg. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai tekanan darah sistolik kedua kelompok dengan nilai *p value* 0,779 ( $>0,05$ ). Pada pengukuran tekanan darah diastolik didapatkan nilai rata-rata pada kelompok A sebesar  $66,31 \pm 10,92$  mmHg dan nilai rata-rata pada kelompok B sebesar  $72,56 \pm 9,61$  mmHg. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai tekanan darah diastolik dengan nilai *p value* 0,96 ( $>0,05$ ).

Pada pengukuran nilai MAP didapatkan nilai rata-rata pada kelompok A sebesar  $82,87 \pm 5,78$  mmHg dan nilai rata-rata pada kelompok B sebesar  $86,55 \pm 7,47$  mmHg. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai MAP dengan nilai *p value* 0,13 ( $>0,05$ ). Pada pengukuran nilai denyut nadi didapatkan nilai rata-rata pada kelompok A sebesar  $86,43 \pm 10,1$  kali/menit dan nilai rata-rata pada kelompok B sebesar  $84,62 \pm 11,15$  kali/menit. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai denyut nadi dengan nilai *p value* 0,63 ( $>0,05$ ). Setelah dilakukan uji komparasi pada kedua kelompok dengan membandingkan

nilai hemodinamik berupa tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, nilai MAP, dan denyut nadi, tidak ditemukan perbedaan nilai yang signifikan pada nilai hemodinamik kedua kelompok. Pada tabel 3 ini dipaparkan nilai IL-6 pada kedua kelompok yang diukur setelah dilakukan pembedahan kraniotomi. Pada kelompok A didapatkan nilai rata-rata kadar IL-6 sebesar  $56,50 \pm 33,22$  pg/mL. Pada kelompok B didapatkan nilai rata-rata kadar IL-6 sebesar  $60,08 \pm 32,57$  pg/mL. Pada uji komparasi tidak ditemukan perbedaan nilai yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai *p* sebesar 0,76 ( $>0,05$ ). Pada tabel 4 ini dipaparkan nilai dari kadar IL-6 yang diukur kembali 6 jam pasca pembedahan kraniotomi. Pada kelompok A didapatkan nilai rata-rata kadar IL-6 sebesar  $54,99 \pm 32,29$  pg/mL sedangkan pada kelompok B didapatkan nilai rata-rata kadar IL-6 sebesar  $59,19 \pm 32,57$  pg/mL. Pada uji komparasi tidak ditemukan perbedaan nilai yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai *p* sebesar 0,71 ( $>0,05$ ).

Pada tabel 5 dipaparkan perubahan nilai IL-6 pada pengukuran setelah pembedahan kraniotomi dan pengukuran 6 jam setelah selesai pembedahan kraniotomi. Pada kelompok A didapatkan perubahan nilai sebesar 1,50 dengan standar deviasi sebesar 4,16 dan standar *error* sebesar 1,04. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan

**Tabel 3. Karakteristik Kadar IL-6 Pascaoperasi**

Variabel	Nilai Rata-rata (pg/mL)	P Value
Kelompok A	$56,50 \pm 33,22$	0,76*
Kelompok B	$60,08 \pm 32,57$	

Keterangan: \*Uji *T-Test Independen*

**Tabel 4. Karakteristik Kadar IL-6 6 jam Pascaoperasi**

Variabel	Nilai Rata-rata (pg/mL)	P Value
Kelompok A	$54,99 \pm 32,29$	0,71*
Kelompok B	$59,19 \pm 32,57$	

Keterangan: \*Uji *T-Test Independen*

**Tabel 5. Karakteristik Perbedaan Kadar IL-6**

Variabel	T0 (pg/mL)	T1 (pg/mL)	Paired Differences			P Value
			Mean	Std. Deviation	Std. error mean	
Kelompok A	$56,50 \pm 33,22$	$54,99 \pm 32,29$	1,50	4,16	1,04	0,16*
Kelompok B	$60,08 \pm 32,57$	$59,19 \pm 32,57$	0,89	3,99	0,99	0,38*

Keterangan: \*Uji *T Berpasangan*

pada nilai pengukuran pertama dan kedua dengan nilai p sebesar 0,16. Pada kelompok B didapatkan perubahan nilai sebesar 0,89 dengan standar deviasi sebesar 3,99 dan standar *error* sebesar 0,99. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai pengukuran pertama dan kedua dengan nilai p sebesar 0,38.

#### IV. Pembahasan

Penelitian ini meneliti mengenai efek fentanil dengan midazolam dan deksmedetomidin terhadap kadar IL-6 pada pasien pasca kraniotomi yang dirawat di ruang intensif. Pada penelitian ini didapatkan karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin dengan nilai  $p = 0,72$ , karakteristik umur dengan nilai  $p = 0,76$ , berdasarkan karakteristik berat badan dengan nilai  $p = 0,79$ . Hal ini menunjukkan bahwa subjek pada kelompok pemberian kombinasi fentanil dengan midazolam dan kelompok dengan pemberian deksmedetomidin bersifat homogen sehingga layak untuk dibandingkan. Karakteristik hemodinamik pada kedua kelompok penelitian ini berada pada kondisi hemodinamik yang seimbang. Hemodinamik pada penelitian ini meliputi tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, *mean arterial pressure* (MAP), dan denyut nadi. Setelah dilakukan uji komparasi pada kedua kelompok dengan membandingkan nilai hemodinamik berupa tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, nilai MAP, dan denyut nadi, tidak ditemukan perbedaan nilai yang signifikan pada nilai hemodinamik kedua kelompok. Kedua kelompok perlakuan memiliki nilai rata-rata komponen hemodinamik yang tidak jauh berbeda dengan nilai p pada setiap variabel  $>0,05$ .

Hal ini menunjukkan bahwa nilai hemodinamik kedua kelompok sebelum intervensi memiliki nilai hemodinamik yang stabil dan memiliki nilai hemodinamik yang sama pada kelompok fentanil dengan midazolam dan kelompok deksmedetomidin dan nilai hemodinamik kedua kelompok bersifat homogen. Pada penelitian ini ditemukan hasil IL-6 yang lebih tinggi pada keseluruhan sampel dari rentang normal pada pasien segera pascaoperasi dan 6 jam

pascaoperasi hal ini mungkin pada kriteria sampel penelitian pasien yang dijadikan sampel adalah pasien dengan gangguan intrakranial. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan adanya faktor diferensiasi sel-B (BSF-2) yang awalnya diidentifikasi pada tahun 1985, IL-6 ditemukan memainkan peran penting dalam sistem saraf pusat. Pasien dengan berbagai gangguan neurologis seperti kanker otak, penyakit parkinson (PD), multiple sclerosis (MS), penyakit Alzheimer (AD) dan iskemia otak sering dikaitkan dengan ekspresi dan sekresi IL-6 yang tinggi. Namun, kadar IL-6 dalam cairan serebrospinal setelah kraniotomi jauh lebih tinggi daripada penyakit lainnya. Pada penelitian sebelumnya kraniotomi dapat menginduksi kadar serum TNF- $\alpha$  dan IL-6 meningkat secara signifikan ( $P < 0,05$ ). Tingkat serum TNF- $\alpha$  dan IL-6 segera pascaoperasi dan 24 jam pascaoperasi secara signifikan lebih rendah pada perbandingan antar kelompok penelitian ( $P < 0,05$ ).<sup>11</sup>

Pada pemeriksaan kadar IL-6 yang dilakukan pada penelitian ini, kedua kelompok pascaoperasi menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai  $p > 0,05$  dengan nilai IL-6 pada kelompok deksmedetomidine tampak lebih tinggi. Sampai saat ini belum ada batas nilai normal yang bisa menjadi acuan kadar normal dari IL-6. Namun ada dilakukan penelitian meta analisis yang mencoba meneliti kadar nilai normal IL-6 dengan mengambil sampel dari subjek penelitian yang normal/sehat. Dari hasil penelitian meta analisis yang dilakukan didapatkan nilai normal IL-6 dengan kisaran 0–43,5 pg/ml. Pada penelitian ini, hasil pengukuran kadar IL-6 yang dilakukan setelah selesai pembedahan kraniotomi, dengan mengacu pada nilai normal IL-6, maka dijumpai ada nya peningkatan kadar IL-6 pada kedua kelompok perlakuan dengan nilai IL-6 diatas 43,5 pg/ml. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan nilai IL-6 pada kedua kelompok. Peningkatan kadar IL-6 ini berkaitan dengan respon stres pasca pembedahan yang meningkatkan respon nyeri pasca pembedahan dan respon inflamasi.<sup>12</sup> Berdasarkan penelitian lainnya juga menyatakan bahwa kadar IL-6 berkaitan dengan luasnya trauma pembedahan. Kadar IL-6 dapat digunakan

sebagai variabel awal yang menggambarkan derajat kerusakan jaringan. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada hari pertama pasca pembedahan baik pada jenis bedah saraf maupun bedah digestif, median masing-masing adalah 33 pg/mL dan 156 pg/mL.<sup>9</sup> Dari penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada kadar IL-6 pada kelompok deksmedetomidin dan fentanil dengan midazolam pada pasien 6 jam pasca tindakan kraniotomi yang dirawat di ruang intensif. Penelitian yang kita lakukan diharapkan dapat menyebabkan penurunan kadar IL-6 pascaoperasi dengan pemberian intervensi fentanil dengan midazolam dan deksmedetomidin. Namun, hasil IL-6 pada kedua kelompok tampak masih tinggi dengan nilai di atas ambang normal dengan kelompok fentanil dengan midazolam memiliki nilai rerata yang lebih kecil dibandingkan kelompok deksmedetomidine. Nilai IL-6 yang masih tinggi bisa disebabkan *onset* peningkatan IL-6 yang masih terjadi di 6 jam pascaperasi dan baru akan menurun setelah 12 jam. Peningkatan nilai IL-6 pada pemeriksaan 6 jam pascaoperasi ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya dimana pada pembedahan kraniotomi yang dilakukan sebelumnya dapat menginduksi kadar serum TNF- $\alpha$  dan IL-6 meningkat secara signifikan.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini juga dinilai perubahan kadar IL-6 pada kedua kelompok dengan melihat perubahan kadar IL-6 pascaoperasi dan 6 jam setelah operasi. Pada kedua kelompok tampak penurunan kadar IL-6 dari pengukuran pertama ke pengukuran ke-dua pada kedua kelompok dimana kelompok pemberian fentanil dengan midazolam memberikan rentang penurunan yang lebih besar dibandingkan kelompok deksmedetomidin. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menilai bahwa kelompok deksmedetomidin dapat mengurangi kadar IL-6 lebih signifikan dibandingkan pemberian kelompok midazolam. Perbedaan hasil ini bisa saja disebabkan karena kelompok pertama mendapatkan kombinasi midazolam dengan fentanil yang dibandingkan dengan kelompok deksmedetomidin. Pemberian kombinasi midazolam dengan fentanil mungkin memberikan efek sinergi dalam mengurangi respon inflamasi pada pascaoperasi sehingga

memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok deksmedetomidin. Tidak signifikannya penurunan kadar IL-6 mungkin dikarenakan waktu yang kurang panjang dalam pemberian obat-obatan tersebut, dimana pada penelitian sebelumnya ditemukan kadar IL-6 yang lebih rendah pada pasien pasca kraniotomi dengan hasil analisa statistik yang signifikan setelah diberikan intervensi dengan jangka waktu awal dengan pemeriksaan 24 jam. pada penelitian lainnya yang menilai IL-6 pada pasien trauma kepala ditemukan adanya peningkatan sampai puncaknya pada waktu 6 jam pasca trauma kepala dan akan mengalami penurunan setelah 12 jam pasca trauma.<sup>14</sup> Pada penelitian lainnya yang membandingkan deksmedetomidin dengan fentanil ditambah midazolam ditemukan pasien dengan penanganan intraoperatif dengan deksmedetomidin memerlukan penambahan obat propofol dalam penanganan peningkatan parameter hemodinamik, pada penelitian ini ditemukan kelompok deksmedetomidin memerlukan akumulasi dosis propofol yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok fentanil ditambah midazolam, yang menandakan respon stress pada kelompok yang diberikan intervensi deksmedetomidin lebih rendah dibandingkan dengan fentanil ditambah midazolam. Berbeda dengan penelitian ini yang didapatkan penurunan respon stress ditemukan lebih tinggi pada kelompok fentanil ditambah midazolam dibandingkan dengan deksmedetomidin yang ditandai penurunan kadar IL-6 yang lebih tinggi pada kelompok fentanil ditambah midazolam. Hal yang berbeda ini mungkin dikarenakan sampel yang kurang homogen pada pembagian kelompok.

Pada penelitian ini juga hanya mengamati perubahan IL-6 terhadap respon inflamasi setelah operasi kraniotomi tanpa melakukan observasi lanjut tentang luaran klinis pasien setelah operasi. Pada penelitian ini didapatkan beberapa kekurangan yaitu pasien yang diteliti tidak sepsifik satu kasus yakni beberapa klasifikasi pasien bedah saraf seperti contohnya pasien dengan trauma kepala yang dimana kadar dari IL-6 yang sudah tinggi sebelum tindakan operator dikarenakan respon stres dari trauma itu sendiri.

## V. Simpulan

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada perubahan kadar IL-6 pada pemberian kombinasi fentanil dan midazolam dengan deksmedetomidin kontinyu pada pasien pasca kraniotomi di ruang ICU. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna rata-rata usia dan jenis kelamin pada pasien dengan pemberian fentanil dan midazolam dengan deksmedetomidin kontinyu. Terdapat penurunan kadar IL-6 pada kelompok dengan intervensi fentanil dan midazolam. Terdapat penurunan kadar IL-6 pada kelompok dengan intervensi deksmedetomidin. Terdapat penurunan rata-rata yang lebih besar kadar IL-6 pada pemberian kombinasi fentanil dan midazolam dibandingkan dengan deksmedetomidin kontinyu, namun secara statistik tidak berbeda signifikan.

## Daftar Pustaka

1. Sumardi FS, Rahardjo S, Bisri T. Tatalaksana kraniektomi dekompresif pada pasien cedera otak traumatik berat yang disertai peningkatan tekanan tinggi intrakranial menetap. *J Neuroanestesi Indones*. 2018;7(3): 185–97. Doi: <https://doi.org/10.24244/jni.vol7i3.19>
2. Guo Q, Ma M, Yang Q, Yu H, Wang X, Wu C, et al. Effects of different sedatives/analgesics on stress responses in patients undergoing craniotomy and bone flap decompression. *J Int Med Res*. 2021; 49(12): 3000605211062789. Doi: <https://doi.org/10.1177/03000605211062789>
3. Lee HC, Yoon HK, Kim JH, Kim YH, Park HP, et al. Comparison of intraoperative cortisol levels after preoperative hydrocortisone administration versus placebo in patients without adrenal insufficiency undergoing endoscopic transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas: a double-blind rando. *J Neurosurg*. 2020; 134(20): 526–34. doi: <https://doi.org/10.3171/2019.11.JNS192381>
4. Caldas JR, Panerai RB, Bor-Seng-Shu E, Ferreira GSR, Camara L, Passos RH, et al. Dynamic cerebral autoregulation: A marker of post-operative delirium?. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(1):101-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.008>
5. Alhayan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in 2 patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci*. 2020;2(1): 1-21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>
6. Safari F, Sezari P, Mottaghi K, Isfahani BT, Nashibi M. A comparative study in influence of isoflurane and propofol on IL-1, Interleukin-6, TNF- $\alpha$  serum levels after craniotomy for supratentorial brain tumors. *JCMA*. 2019;4(1):8-14.
7. Tsilimigras DI, Sigala F, Karaolani G, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis E, Spartalis M, et al. Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Acta Pharmacologica Sin*. 2018 ;39(7):1164-175. Doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2017.212>
8. Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, Van De Garde EMW, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2016;263(6):1207-12. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001342>
9. Solang AD, Pudjiadi A, Latief A, Martuti S, Istanti Y, Sahetapy ME, et al. Perbedaan kadar Interleukin-6 dan C-Reactive protein pada anak pascabedah perut dengan bedah Saraf. *Sari Pediatri*, 2014;16(3):157-160 . DOI: <http://dx.doi.org/10.14238/sp16.3.2014.157-60>
10. Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation.

- Anesthesiol Clin. 2016;34(3):465-77. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.002>
11. Lei D , Sha D, Wen S, Xie S, Liu L, Han C. Dexmedetomidine may reduce Interleukin-6 level and the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients after Surgery: A meta-analysis. *Dose Response*. 2020;18(1):1-8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1559325820902345>
  12. Moeen SM, Abdelhakeem EE, Abdalla EM, Embaby I, Hassan HM, Ismail EA. Dexmedetomidine versus propofol or midazolam in patients with abdominal sepsis regarding inflammatory response and capillary leak. *Egyptian J Anaesth*. 2022 38(1): 23-32. Doi: <https://doi.org/10.1080/11101849.2021.2006468>
  13. Bilgi KV, Vasudevan A, Bidkar PU. Comparison of dexmedetomidine with fentanyl for maintenance of intraoperative hemodynamics in hypertensive patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesth Essays Res*. 2016;10(2):332-7. Doi: <https://doi.org/10.4103/0259-1162.176408>
  14. Kwon Y, Hwang SM, Jang JS, Ryu BY, Kang BY, Kang SS, Lee JJ. Effects of a preoperative transdermal fentanyl patch on proinflammatory cytokine and pain levels during the postoperative period: a randomized controlled trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019;29(5):339–43. Doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000630>