

PENELITIAN

Perbedaan Sedasi Midazolam dan Ketamin terhadap Base Excess Pasien dengan Ventilator

The Difference of Midazolam and Ketamin Sedation on Base Excess Using Mechanical Ventilator

Eka Adhiany✉*, Heru Dwi Jatmiko**, Uripno Budiono**

*RSUD Nagan Raya, Aceh

** Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang

✉Korespondensi / correspondence: eadhiany@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Agitation and nervousness are usually occurred at above 70% patients of Intensive Care Unit (ICU), so that sedatives and analgetics are needed. Sedatives that can be used are midazolam and ketamine that different in terms of the effect on blood vessels.

Objective: To find the difference in value of base excess (BE) in arterial blood gas analysis in patients ICU using midazolam compared with the use of ketamine as sedation.

Methods: This study is an experimental clinical trial that randomized double-blind trial in patients using the ventilator in the intensive care unit. Patients (n: 28) were divided into 2 groups, K1 that received ketamine as sedation and K2 that received midazolam as sedation. The patients are given sedation for 24 hours with varying doses with a target depth of sedation of patients on Ramsay Score 4. Examined the value of blood gas analysis at 0, 6th, and 24th hours.

Results: The comparison of midazolam sedation with ketamine showed significant differences on the value of base excess using ketamine sedation at 0 hour and 6th hour alone with $p = 0.04$ ($P < 0.05$), while for the 0 hour and 24th hour to obtain a non-significant differences where $p = 0.55$, and for the 6th hour and 24th hour also found no significant differences with $p = 0.786$.

Conclusion: There is no significant difference in the results of arterial blood base excess in patients using the ventilator within 24 hours compared with midazolam given ketamine.

Keywords: midazolam, ketamine, sedation, blood gas analysis, base excess

ABSTRAK

Latar belakang: Agitasi dan kecemasan sering terjadi pada pasien-pasien Intensive Care Unit (ICU). Kejadian kecemasan berkisar di atas 70% dari pasien-pasien ICU. Ini membutuhkan pemberian obat sedasi dan analgesia. Obat sedasi yang dapat digunakan antara lain midazolam dan ketamin. Kedua obat ini memiliki perbedaan dalam efek ke pembuluh darah.

Tujuan: Untuk menemukan perbedaan nilai base excess (BE) melalui analisa gas darah arteri pasien ICU yang menggunakan midazolam dibandingkan dengan ketamin sebagai sedasi.

Metode: Suatu uji klinik eksperimental yang dilakukan secara acak tersamar ganda pada pasien yang menggunakan ventilator di unit rawat intensif. Pasien (n : 28) dibagi menjadi 2 kelompok, K1 yang mendapat sedasi ketamin dan K2 mendapat midazolam. Pasien diberikan sedasi selama 24 jam dengan dosis bervariasi dengan target kedalaman sedasi pasien pada Ramsay Score 4, kemudian diperiksa nilai analisis gas darah pada jam ke-0, 6, dan 24.

Hasil: Hasil perbandingan sedasi midazolam dengan ketamin ini menunjukkan perbedaan bermakna pada nilai base excess yang menggunakan sedasi ketamin jam ke -0 dan jam ke-6 saja dengan nilai $p=0,04$ ($p<0,05$), sedangkan untuk jam ke-0 dan jam ke-24 didapatkan perbedaan yang tidak bermakna dimana $p=0,55$, dan untuk jam ke-6 dan jam ke-24 juga didapatkan perbedaan yang tidak bermakna dimana $p=0,786$.

Simpulan: Tidak ada perbedaan yang bermakna pada hasil pemeriksaan base excess darah arteri pada pasien menggunakan ventilator dalam 24 jam yang diberikan midazolam dibandingkan dengan ketamin.

Kata Kunci : midazolam, ketamin, sedasi, analisis gas darah, base excess

PENDAHULUAN

Pasien kritis yang dirawat di Intensive Care Unit (ICU) membutuhkan derajat sedasi dan analgesia yang berbeda-beda. Perbedaan juga terjadi dalam hal jangka waktu penggunaan obat, jenis obat-obatan yang digunakan dan teknik pemberian obatnya. Kebanyakan pasien kritis ini berada dalam keadaan disorientasi karena penyakitnya dan cenderung tidak tenang di lingkungan perawatannya. Sedasi dengan tingkatan tertentu menyebabkan pasien dalam kondisi yang tenang dan kooperatif sehingga memudahkan untuk merawat dan mengobatinya.¹

Ketamin hidroklorida merupakan turunan phencyclidine yang dapat menyebabkan disosiasi antara korteks

dan sistem limbik yang mencegah persepsi visual, auditori, atau stimulus nyeri. Ia memiliki mula kerja yang cepat dan menghasilkan sedasi dan analgesi yang kuat. Tekanan darah dan respirasi spontan dapat dipertahankan dengan menggunakan ketamin. Sedasi dengan ketamin sangat berguna untuk pasien dengan penyakit saluran nafas karena menghambat terjadinya bronkokonstriksi.^{2,3,4}

Komponen metabolik dari keseimbangan asam basa ditunjukkan oleh base excess. Nilainya ditentukan dari pH darah dan PaCO₂. Base excess meningkat pada kondisi alkalosis metabolik dan menurun (atau menjadi lebih negatif) pada kondisi asidosis metabolik. Kondisi hipotensi yang lama dapat menyebabkan

penurunan transpor oksigen ke jaringan (hipoperfusi). Hipoperfusi jaringan akan mengarah kepada hipoksia jaringan, metabolisme anaerob dan gangguan integritas seluler sehingga mengarah ke kondisi asidosis metabolik dimana nilai *base excess* rendah (di bawah -2 mEq/L).⁵

Penelitian ini ditujukan untuk menemukan adanya perbedaan nilai *base excess* melalui analisa gas darah arteri pada pasien di ICU yang menerima midazolam sebagai obat sedasi dibandingkan dengan penggunaan ketamin didasari dari perbedaan efek obat terhadap hemodinamik pasien

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinik eksperimental secara acak tersamar ganda, dengan tujuan mencari perbedaan pengaruh pemberian midazolam dan ketamin dengan dosis sedasi yang dititrasi pada pasien yang menggunakan ventilator terhadap efek mikrosirkulasi dengan tinjauan pada nilai *base excess* analisis gas darah.

Sampel diambil dari pasien yang menggunakan ventilasi mekanik dan dirawat di instalasi ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, menggunakan “*consecutive sampling*” didapatkan jumlah sampel sebanyak 28 orang yang dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing terdiri dari 14 orang yaitu: Kelompok 1 (K1) dilakukan pemberian sedasi ketamin

pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik sedangkan Kelompok 2 (K2) dilakukan pemberian midazolam.

Kriteria inklusi yaitu pasien dirawat di ICU RSUP Dr. Kariadi, menggunakan ventilator mekanik, tidak menggunakan obat vasoaktif dan mendapat persetujuan dan informed consent dari keluarga pasien.

Kriteria eksklusi yaitu: pneumonia, pasien dalam kondisi syok, Hb < 7 gr/dl dan atau Ht < 21.000 serta pasien hipertensi dengan sistol > 150 mmHg dan diastol > 90 mmHg.

Seleksi penderita dilakukan pada saat pasien masuk ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian dilakukan terhadap penderita yang sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan disetujui oleh keluarga untuk mengikuti semua prosedur penelitian.

Sebelum diberikan sedasi pada pasien yang menggunakan ventilator dilakukan pemeriksaan analisis gas darah dengan mengambil darah arteri dengan spuit 1 cc. Pemeriksaan sampel dilakukan di laboratorium RSUP dr Kariadi Semarang. Hasil pemeriksaan laboratorium tersebut digunakan sebagai data dasar, demikian juga pemeriksaan tanda vital dan balance cairan (cairan masuk dan keluar).

Pasien dengan ventilator setelah masuk kriteria inklusi diberikan sedasi dengan ketamin sebagai kelompok K1 dan midazolam sebagai kelompok K2 dengan dosis sedasi dengan target penilaian

sedasi tingkat 4 pada penilaian Ramsay, pemilihan sampel dilakukan secara random. Kemudian penderita dimonitoring hemodinamik tiap 60 menit dan pemeriksaan analisis gas darah jam ke-6 dan ke-24.

Pada pasien yang mengalami syok, Hb < 7 gr/dl, Ht < 21 %, ekstubasi atau meninggal kurang dari 24 jam dikeluarkan dari sampel penelitian.

Data yang dikumpulkan mencakup karakteristik umum sampel (umur, berat badan, jenis kelamin), analisis gas darah, balance cairan, tekanan darah dan MAP sebelum dan sesudah perlakuan. Data deskriptif disimpulkan dalam mean \pm SD, median (minimum-maksimum) atau presentase. Selanjutnya, dilakukan analisis deskriptif dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji Saphiro-Wilk karena sampel penelitian ini kurang dari 50 sampel. Penelitian ini termasuk dalam kategori penelitian komparatif numerik dengan data 2 kelompok berpasangan. Hipotesis diuji menggunakan Wilcoxon test apabila data berdistribusi tidak normal. Semua perhitungan menggunakan piranti lunak SPSS versi 16.0.

HASIL

Dari penelitian diperoleh sampel uji total sebanyak 28 sampel dengan jumlah sampel pada kelompok K1 (sedasi dengan midazolam) sebanyak 14 sampel

dan K2 (sedasi dengan ketamin) sebanyak 14 sampel.

Pada tabel 1 memperlihatkan karakteristik sampel pada kedua kelompok yang secara statistik berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$), maka kedua kelompok tersebut dapat dibandingkan.

Hasil Penelitian dengan Sedasi Midazolam

Sampel yang mendapat sedasi midazolam sebanyak 14 sampel diuji normalitas data dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk dengan hasil normal ($p > 0,05$) dan analisis data dilanjutkan dengan uji T-berpasangan.

Uji T-berpasangan yang dilakukan pada nilai *base excess* jam ke-0, ke-6, dan ke-24 untuk sampel yang menggunakan sedasi midazolam menghasilkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$)

Hasil Penelitian pada Sampel dengan Sedasi Ketamin

Uji normalitas data yang dilakukan pada sampel yang menggunakan sedasi ketamin yang berjumlah 14 sampel dengan uji Saphiro-Wilk menghasilkan sebaran data yang normal dimana nilai $p > 0,05$, sehingga analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji T-berpasangan.

Uji T-berpasangan yang dilakukan pada nilai *base excess* yang menggunakan sedasi ketamin jam ke-0 dan jam ke-6 didapatkan perbedaan yang bermakna dengan $p=0,04$ ($p<0,05$), sedangkan untuk jam ke-0 dan jam ke-24

Tabel 1. Karakteristik data

Variabel	Sedasi		p
	Midazolam	Ketamin	
Usia			
21 – 30	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,346 [#]
31 – 40	3 (21,4%)	1 (7,1%)	
41 – 50	3 (21,4%)	1 (7,1%)	
51 – 60	1 (7,1%)	1 (7,1%)	
> 60	6 (42,9%)	11 (78,6%)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,131 [#]
Perempuan	9 (64,3%)	5 (35,7%)	
Berat badan	64,14 ± 10,053	66,43 ± 6,630	0,409 [§]
Spesialisasi			
Bedah	9 (64,3%)	11 (78,6%)	0,511 [#]
Obgin	4 (28,6%)	3 (21,4%)	
Penyakit dalam	1 (7,1%)	0 (0,0%)	

Keterangan :

[#] Pearson Chi-Square Test

[§] Fisher's Exact Test

Tabel 2. Uji normalitas *base excess* untuk sampel dengan sedasi midazolam

	Statistik	Saphiro-Wilk	
		df	Sig
<i>Base excess</i> jam ke-0	0,886	14	0,070
<i>Base excess</i> jam ke-6	0,983	14	0,98
<i>Base excess</i> jam ke-24	0,933	14	0,341

didapatkan perbedaan yang tidak bermakna dimana $p=0,55$, dan untuk jam ke-6 dan jam ke-24 juga didapatkan perbedaan yang tidak bermakna dimana $p=0,786$. Perbedaan nilai *base excess* antara sedasi menggunakan midazolam dengan sedasi menggunakan ketamin.

Penilaian perbedaan nilai *base excess* antara kelompok midazolam (K1) dengan kelompok ketamin (K2) dilakukan dengan uji beda antara dua kelompok tersebut melalui penghitungan selisih atau delta nilai *base excess* pada jam ke-0 dan jam ke-24. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan Saphiro

-Wilk, dan menghasilkan sebaran data yang normal dimana nilai $p > 0,05$. Uji statistik selanjutnya menggunakan uji T tidak berpasangan.

Hasil pengujian menggunakan uji T tidak berpasangan menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara selisih nilai *base excess* pada jam ke-0 dan jam ke-6 antara kelompok K1 dan K2 dengan kemaknaan nilai $p=0,247$ ($p>0,05$), begitu juga dengan selisih nilai *base excess* pada jam ke-0 dan jam ke-24 antara kelompok K1 dan K2 dengan kemaknaan nilai $p=0,434$ ($p>0,05$).

PEMBAHASAN

Bagian yang terpenting dalam menangani pasien kritis adalah memastikan jaringan-jaringan tubuh mendapatkan oksigen yang cukup dan memastikan pula jika jaringan tersebut mampu memakai oksigen yang dibutuhkan oleh tubuh. Hal ini yang disebut sebagai tujuan dari mikrosirkulasi. Parameter-parameter yang diperoleh dari profil fisiologis digunakan untuk menilai dan mengoptimalkan transpor oksigen ke jaringan. Salah satu parameter yang dapat digunakan adalah pemeriksaan analisa gas darah (AGD).

Kondisi hipotensi yang lama dapat menyebabkan penurunan transpor oksigen ke jaringan (hipoperfusi). Hipoperfusi jaringan akan mengarah kepada hipoksia jaringan, metabolisme anaerob dan gangguan integritas seluler.

Tanda-tanda klinis hipoperfusi jaringan dan disfungsi seluler adalah tekanan darah arteri dan cardiac output rendah, pengeluaran urin sedikit, penurunan turgor kulit, perubahan status mental, asidosis metabolik, defisit basa, bikarbonat serum rendah, peningkatan laktat serum, pH intra gastrik rendah, mixes venous PO₂ rendah.

Base excess merupakan komponen metabolik, dimana ia menunjukkan jumlah asam kuat yang harus ditambahkan pada setiap liter darah yang teroksigenasi sempurna agar tetap pada pH 7,4, temperatur 37°C, dan pCO₂ 40 mmHg (5,3 kPa). Nilai *base excess* dapat ditentukan dari konsentrasi serum bikarbonat dan pH.

Pada penelitian ini, penggunaan mode ventilator [mode CPAP 18 pasien (64,3%), PSIMV 8 pasien (28,6%) dan VSIMV 2 pasien (7,1%)] berdasarkan kebutuhan pasien yang dilihat dari hemodinamik pasien, hasil analisa gas darah, dan ada tidaknya work of breathing (WOB) yang secara keseluruhan bertujuan untuk memberi kenyamanan pada pasien dengan parameter: Laju nafas 12-16 kali/menit, denyut jantung 60-100 kali/menit atau tidak lebih dari 30% denyut jantung awal, volume tidal 6-8 ml/kg, SpO₂ 98-100%.

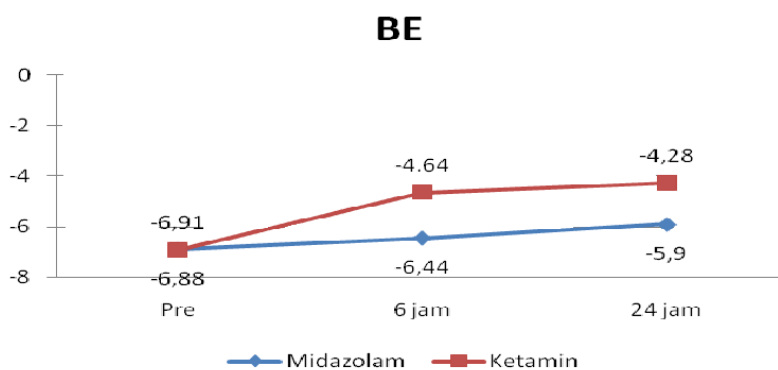
Faktor-faktor lain seperti dehidrasi, muntah, diare, DM, gagal ginjal, penggunaan obat-obatan vasoaktif, tidak mendapat terapi/cairan yang bersifat alkali, tidak keracunan methanol, glikol

Tabel 3. Uji normalitas *base excess* untuk sampel dengan sedasi ketamin

	Statistik	Saphiro Wilk df	Sig
<i>Base excess</i> jam ke-0	0,954	14	0,630
<i>Base excess</i> jam ke-6	0,962	14	0,763
<i>Base excess</i> jam ke-24	0,943	14	0,457

Tabel 4. Uji normalitas delta *base excess* jam ke-0 dan ke-24 pada sampel K1 dan K2

	Statistik	Df	Sig.
Delta BE 1 Midazolam	0,959	14	0,703
Delta BE 1 Ketamin	0,960	14	0,725
Delta BE 2 Midazolam	0,899	14	0,110
Delta BE 2 Ketamin	0,906	14	0,138



Gambar 1. Grafik nilai *base excess* antara midazolam dan ketamin

etilen, atau aspirin telah kita singkirkan, sehingga mode ventilator dianggap homogen dan tidak ada bias pada masalah respirasi dan metabolik karena perfusi diasumsikan dalam kondisi yang optimal. Peneliti tidak melihat kondisi nutrisi dan albumin pada sampel penelitian ini, selain itu sampel pada

penelitian ini tidak memiliki penyakit dasar maupun komorbid yang sama, sehingga masih terdapat faktor pengganggu yang tidak bisa dikendalikan sepenuhnya.

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna hanya pada nilai *base excess*

yang menggunakan sedasi ketamin jam ke-0 dan jam ke-6 saja. Nilai BE pada jam ke-0 dengan ke-24, dan jam ke-6 dengan ke-24 tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Jadi secara keseluruhan, hal ini tidak sesuai dengan hipotesa peneliti bahwa ketamin dapat menaikkan nilai BE (kondisi asidosis metabolik) yang mungkin disebabkan oleh adanya faktor pengganggu yang belum teratasi. Penelitian yang menyatakan secara langsung bahwa ketamin dapat memperbaiki asidosis metabolik dengan meningkatkan BE sampai saat ini belum ada. Pemberian sedasi ketamin diharapkan dapat memperbaiki sirkulasi darah pasien sampel dengan terjadinya vasokonstriksi sehingga bisa memperbaiki kondisi asidosis metaboliknya yang ditunjukkan dengan meningkatnya pH dan BE.

Hasil penelitian sampel yang menggunakan sedasi midazolam tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk nilai BE. Hal ini berbeda dengan penelitian Oliver dkk (2011)⁶ yang disebutkan bahwa secara statistis terdapat peningkatan nilai *base excess* yang signifikan ($p < 0,05$) pada semua kelompok sampel yang mendapat midazolam-butophanol dan midazolam-buprenorphine dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapatkan salin.

Pemeriksaan selisih/ delta antara sedasi oleh midazolam dan ketamin dilakukan untuk nilai BE. Pada penelitian ini, selisih/ delta sedasi oleh midazolam dan sedasi oleh ketamin didapatkan

perbedaan tidak bermakna, baik antara jam 0 dan jam ke 6 serta antara jam 0 dan jam ke 24. Hal ini berbeda dengan penelitian Elamin dkk (2007)⁷ bahwa mean arterial pressure lebih tinggi secara signifikan pada kelompok ketamin dibandingkan dengan kelompok fentanyl. Pasien yang mendapatkan ketamin tidak memerlukan tambahan vasopressor dan lebih jarang terdiagnosis syok dibanding kelompok fentanyl. Kondisi syok dapat menyebabkan hipoperfusi jaringan yang akan menyebabkan kepada hipoksia jaringan, metabolisme anaerob dan gangguan integritas seluler sehingga mengarah ke asidosis metabolik dimana nilai BE-nya rendah (di bawah -2 mEq/L).

Anion gap bermanfaat untuk menentukan jika defisit basa (nilai BE > -2) disebabkan oleh penambahan asam atau kehilangan bikarbonat.

Pada penelitian ini, peneliti tidak melakukan pemeriksaan elektrolit saat perlakuan khususnya natrium dan klorida dimana anion gap = $Na - Cl$ (bila < 38 à asidosis, > 38 à alkalosis) yang bermanfaat untuk menentukan status asidosis atau alkalosis yang lebih tepat sehingga bisa diatasi segera sesuai dengan penyebabnya.

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada penggunaan obat sedasi ketamin maupun midazolam pada pasien yang menggunakan ventilator terhadap nilai BE.

SIMPULAN

Pemberian midazolam dan ketamin tidak menaikkan nilai base excess secara bermakna pada pasien yang menggunakan ventilator dalam 24 jam.

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada hasil pemeriksaan base excess darah arteri pada pasien menggunakan ventilator dalam 24 jam yang diberikan midazolam dibandingkan dengan ketamin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gwinnut C. Lecture Notes: Clinical Anaesthesia. Edisi ke-2. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p 130-1.
2. Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff P.J, et all. A Combination of Midazolam and Ketamine for Procedural Sedation and Analgesia in Adult Emergency Departement Patients. Academic Emergency Medicine 1999; 7(3).
3. Barreiro TJ, Papadacos PJ. Current Practices in Intensive Care Unit Sedation. Dalam: Hines R.L, editor. Critical Care: The Requisites in Anesthesiology. Philadelphia: Elsevier Mosby. 2005; p 123-31.
4. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, et all. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. Br. J. Anesth. 2003; 90(2).
5. Tobias JD, Martin LD, Wetzel RG. Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. Crit.Care.Med. 1990; 18:819 – 20.
6. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Murari T, Bauer LK, Johnsrud KH, Hall Long KJ, Orszulak TA, Schaff HV, Hanson AC, Schroeder DR, Ereth MH, Abel MD. A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25 (1):110-9.
7. Elamin EM, Drew D. Is ketamine the right agent for mechanically ventilated patients?. Chest 2007; 132: 574S.