



Original Article

Pengaruh Penambahan Morfin dan Klonidin pada Bupivakain Dosis Rendah pada Anestesi Spinal untuk Bedah Sesar Ditinjau dari Perubahan Hemodinamik dan Kadar Glukosa Darah

Rindarto, Widya Istanto

Bagian/SMF Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang: anestesi spinal masih merupakan pilihan untuk operasi bedah sesar karena mula kerja dan masa pulih anestesia yang cepat, relatif mudah, kualitas blokade sensorik dan motorik yang baik, memungkinkan ibu tetap sadar pada saat kelahiran bayinya serta diduga dapat menurunkan kadar gula darah. Komplikasi anestesi ini adalah hipotensi. Untuk mengurangi efek, dilakukan dengan cara menurunkan dosis obat anestesi lokal dan ditambah dengan ajuvan. Penelitian ini akan membandingkan penggunaan bupivakain 0,5% hiperbarik 7,5 mg ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg dengan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg.

Metode: Penelitian *Randomized Control Trial* diikuti 36 pasien RSUP Dr. Kariadi, dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 18 orang pada kelompok I mendapat bupivakain 0,5% hiperbarik 7,5 mg ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg, sedangkan 18 orang pada kelompok II mendapat bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg. Dilakukan pencatatan dari sebelum hingga 45 menit setelah tindakan anestesi spinal terhadap tanda vital, kejadian hipotensi, jumlah efedrin yang diberikan, efek samping pada ibu dan janin serta kadar glukosa darah ibu. Jika data terdistribusi normal akan dianalisa dengan t-test, dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Hasil: Terdapat 3 pasien (16,67%) kelompok I dan 9 pasien (50%) kelompok II mengalami hipotensi ($p > 0,05$). Rerata kebutuhan efedrin berbeda bermakna ($8,9 \pm 8$ mg vs $17,2 \pm 10$ mg), laju jantung 15 menit pertama berbeda bermakna antara dua kelompok, ($82,5 \pm 14$ kali/menit vs $94,7 \pm 14$ kali/menit, $79,8 \pm 15$ kali/menit vs $94,2 \pm 18$ kali/menit dan $84,3 \pm 13$ kali/menit vs $96,1 \pm 19$ kali/menit). Tidak ditemukan perbedaan bermakna terhadap efek samping pada ibu berupa pruritus, mual-muntah dan menggigil, tetapi ditemukan efek sedasi pada kelompok I dan tidak pada kelompok II. Kadar gula darah pada menit ke-45 ditemukan perbedaan bermakna ($83,8 \pm 15$ mg/dl vs $100,9 \pm 28$ mg/dl).

Simpulan: Anestesi spinal menggunakan bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg lebih baik dalam menjaga hemodinamik dan kadar glukosa darah dibanding bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg untuk bedah sesar.

Kata kunci: bupivakain, klonidin, morfin, hemodinamik, glukosa darah, bedah sesar.

Effects of morphine and clonidine added to low dose bupivacaine for spinal anaesthesia in patient undergoing caesarean section seen on hemodynamic and blood glucose

Abstract

Background: The use of spinal anaesthesia for caesarean section has become increasingly popular due to reduce maternal mortality as well as its provides rapid onset, good motoric and sensoric blockade and also lower blood glucose. However hypotension still be serious complication of this anaesthesia. Thus to reduce the dose of local anaesthetic drug and add an ajuvant such as morphine and alpha-2 agonist is the choice for this condition. The aim of the study was to compare the effect of morphine and clonidine added to low dose bupivacaine with bupivacaine 12.5 mg for patient undergoing caesarean section.

Methods: A Randomized Control Trial study of 38 patients was done at Dr. Kariadi Hospital. The subjects divided into 2 group, the first group received clonidine 75 mcg and morphine 0.2 mg added to 7.5 mg bupivacaine, the second group received 12.5 mg bupivacaine. Vital sign, total ephedrine, side effect on mother and baby also the blood glucose were observed until 45 minutes after spinal anaesthesia. Normally distributed data will be analyzed with t-test, p value < 0.05 consider as signifiant.

Results: Hypotension was found in 3 patients (16.67%) in group I and 9 patients (50%) in group II, $p < 0.05$. Mean of total ephedrine was significantly different (8.9 ± 8 mg vs 17.2 ± 10 mg). The first 15 minutes heart rate was significantly different (82.5 ± 14 beats/minute vs 94.7 ± 14 beats/minute, 7.8 ± 15 beats/minute vs 94.2 ± 18 beats/minute and 84.3 ± 13 beats/minute vs 9.1 ± 19 beats/minute). The blood glucose 45 minutes after spinal anaesthesia was found significantly different (83.8 ± 15 mg/dl vs 100.9 ± 28 mg/dl).

Conclusions: spinal anaesthesia for caesarean section using 7.5 mg bupivacaine added with 75 mcg clonidine and 0,2 mg morphine was better than 12.5 mg bupivacaine alone in maintaining the hemodynamic and blood glucose level.

Keywords: bupivacaine, morphine, clonidine, hemodynamic, blood glucose, caesarean section.

PENDAHULUAN

Penggunaan anestesi regional pada bedah sesar meningkat karena tingginya risiko komplikasi jalan napas pada anestesi umum. Angka mortalitas ibu yang menjalani bedah sesar dengan anestesi umum hampir 17 kali lebih tinggi dibandingkan setelah penggunaan anestesi regional.^{1,2} Keuntungan lain adalah mula kerja dan masa pulih anestesi yang cepat, relatif mudah, kualitas blokade sensorik dan motorik yang baik, serta memungkinkan ibu tetap sadar pada saat kelahiran bayinya.^{2,3}

Namun, hipotensi yang terjadi karena penurunan tahanan vaskular sistemik akibat hambatan simpatis tetap menjadi sebuah permasalahan tersendiri.^{1,2} Keadaan ini dapat membahayakan ibu maupun bayi. Hipotensi berkaitan dengan tingginya blokade spinal. Semakin tinggi blokade spinal, mekanisme kompensasi akibat hambatan simpatispun akan semakin ditekan.^{3,4} Angka kejadian hipotensi akibat anestesi spinal pada pasien bedah sesar bervariasi dan cukup tinggi. Chung dkk (12 mg bupivakain hiperbarik 0,5%), mendapatkan insidens hipotensi 80%. Penelitian Riley dkk dan Siddik-Sayyid dkk (12 mg bupivakain hiperbarik 0,75%), mendapatkan insidens hipotensi sebesar 85% dan 87%. Bryson dkk, serupa dengan Chung, mendapatkan insidens hipotensi yang lebih dari 70%. Sementara itu, Bogra dkk (12,5 mg bupivakain hiperbarik 0,5%) mendapatkan insidens hipotensi sebesar 50%.⁵⁻⁹

Beberapa ahli berusaha meminimalkan hipotensi pada anestesi spinal, salah satu caranya dengan pemakaian anestesi lokal dosis kecil. Penggunaan anestetik lokal dengan dosis yang lebih kecil tidak memblok serabut saraf simpatis di daerah atas sehingga hipotensi tidak terjadi. Meskipun pemakaian bupivakain dosis kecil mencegah terjadinya hipotensi akan tetapi hal ini tidak memberikan anestesi yang diinginkan. Ginossar dkk melakukan penelitian¹⁰ untuk mencari ED50 dan ED95 dari bupivakain untuk anestesi spinal pada bedah sesar. Hasilnya didapatkan ED50 dan ED95 adalah sebesar 7,6 mg dan 11 mg.¹⁰

Cara lain yang digunakan adalah dengan menambahkan obat lain pada obat anestesi lokal intratekal. Beberapa macam obat telah digunakan sebagai tambahan obat anestesi lokal intratekal untuk meningkatkan efek analgetik obat anestesi lokal. Obat yang digunakan sebagai tambahan obat anestesi lokal pada operasi bedah sesar adalah golongan opioid seperti fentanil dan morfin serta golongan agonis reseptor α_2 -adrenergik seperti klonidin. Hunt dkk menyebutkan bahwa penambahan 6,25–50 mcg fentanil intratekal akan meningkatkan periode analgesia perioperatif pada anestesi spinal dengan bupivakain hiperbarik, tetapi tidak mempengaruhi onset hambatan sensorik dan motorik. Sedangkan Semra dkk menyebutkan bahwa penambahan morfin 0,2 mg intratekal pada bupivakain

hiperbarik memberikan analgesia perioperatif yang lebih baik dibanding fentanil 25 mcg. Benhamou dkk menggunakan klonidin 75 mcg untuk tambahan bupivakain hiperbarik memberikan analgesia perioperatif tanpa perubahan hemodinamik dan efek samping yang signifikan. Benhamou dkk juga mendapatkan bahwa penambahan fentanil pada kombinasi bupivakain hiperbarik dan klonidin lebih meningkatkan efek analgesinya.¹¹⁻¹³

Pada operasi bedah sesar, trauma pada jaringan akan menyebabkan respon stres. Adanya respon stres dapat meningkatkan kadar gula darah, terutama pada pasien-pasien dengan diabetes melitus. Respon stres adalah suatu keadaan dimana terjadi perubahan-perubahan fisiologis tubuh sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh keadaan-keadaan seperti syok, trauma, operasi, anestesi, gangguan fungsi paru, infeksi dan gagal fungsi organ yang multipel. Respon stres juga meningkatkan katabolisme protein dan lipolisis. Dengan demikian respon stres perioperatif dengan segala akibatnya harus diwaspadai oleh karena dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas perioperatif dan pasca operatif. Peningkatan kadar gula darah secara langsung maupun tidak langsung dapat disebabkan oleh tindakan operasi, teknik anestesi, obat-obatan, cairan yang dipergunakan perioperatif dan penyakit dasar yang diderita pasien yang menjalani operasi. Anestesi spinal diduga dapat mengurangi terjadinya peningkatan kadar gula darah.¹⁴

METODE

Penelitian *Randomized Control Trial* ini dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian dan persetujuan tertulis dari pasien yang telah mendapatkan penjelasan sebelumnya, dalam periode Februari–Maret 2012. Jumlah sampel total adalah 36 orang, yang dirandomisasi menjadi dua kelompok.

Pada saat pasien datang di Instalasi Bedah Sentral, dilakukan randomisasi sederhana pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien tidak diberikan premedikasi sedasi. Identitas pasien dicatat, antara lain: nama, usia, jenis kelamin, berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Setelah pasien masuk ruang operasi, dibaringkan telentang, dipasang monitor EKG, tensimeter, saturasi oksigen dan diberikan oksigen melalui kanul nasal 2-3 L/menit. Dilakukan pencatatan data awal berupa tekanan darah, laju jantung dan kadar glukosa darah. Coloadung cairan ringer laktat 500 mL dilakukan bersamaan dengan anestesi spinal. Sebelum dilakukan anestesi spinal, obat anestetik lokal disiapkan terlebih dahulu dalam spuit 5 mL. Pada kelompok perlakuan, diberikan 7,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah 75 mcg klonidin dan morfin 0,2 mg, dengan total volume 2,02 mL. Untuk kelompok kontrol,

diberikan 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik, dengan total volume 2,5 mL. Pasien diposisikan duduk dengan leher difleksikan sehingga dagu menempel pada dada. Dilakukan tindakan aseptik dan antiseptik pada lapangan tempat penyuntikan. Pungsi lumbal dilakukan dengan menggunakan jarum Quincke ukuran 25 G pada vertebra lumbal setinggi garis imajiner Tuffier atau setinggi sela vertebra lumbal 3-4, setelah keluar cairan serebrospinal sebagai tanda pasti ujung jarum di ruang subarachnoid dilakukan injeksi obat spinal dengan terlebih dahulu dilakukan barbotase sehingga volume obat pada kedua kelompok menjadi 3 ml, dengan kecepatan 0,2 ml/detik. Penderita sesegera mungkin dibaringkan dalam posisi terlentang horisontal dengan kepala diganjal bantal dan panggul kanan pasien diganjal dengan flabot infus 500 ml.

Tinggi blok sensoris ditentukan dengan cara pinprick menggunakan tusuk gigi, bila ketinggian blok tidak sama maka dipakai blok yang lebih tinggi, setelah anestesi spinal berhasil bedah caesar dimulai. Bila dalam 10 menit blok negatif maka anestesi spinal dianggap gagal dan penderita dikeluarkan dari penelitian dan dilanjutkan general anestesi.

Bolus efedrin 10 mg intravena diberikan apabila terjadi hipotensi atau tekanan darah turun lebih dari 20% nilai awal pada semua kelompok. Bradikardi (LJ <60 kali/menit) diterapi dengan injeksi sulfas atropin 0,5 mg intravena.

Kemudian dilakukan pengukuran tekanan darah dan laju jantung tiap 5 menit. Menjelang operasi selesai (menit ke-45) dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah.

HASIL

Telah dilakukan penelitian untuk menilai pengaruh penambahan 0,2 mg morfin dan 75 mcg klonidin pada 7,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik (kelompok perlakuan) dibandingkan dengan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg (kelompok kontrol) untuk anestesi spinal pada pasien yang menjalani bedah sesar, ditinjau

dari hemodinamik dan kadar glukosa darah sewaktu. Penelitian dilakukan pada 36 pasien yang dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing 18 pasien. Karakteristik pasien yang menjalani penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Perbandingan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan yang bermakna.

Efek hemodinamik dinilai berdasarkan angka kejadian hipotensi dan jumlah efedrin yang digunakan. Pada kelompok perlakuan sebanyak 16,67% (3 pasien) mengalami hipotensi, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 50% (9 pasien) mengalami hipotensi. Dari uji statistik yang dilakukan perbandingan kedua hasil ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Kelompok perlakuan memiliki rerata total pemberian efedrin sebesar $8,9 \pm 8$ mg, yang secara statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dengan rerata total pemberian efedrin pada kelompok kontrol, yaitu sebesar $17,2 \pm 10$ mg.

Efek lain dari teknik anestesi spinal terhadap ibu dan bayi yang diobservasi adalah sedasi, mual, pruritus, depresi nafas, menggigil, perubahan laju jantung dan nilai APGAR menit pertama dan kelima. Hasil yang didapatkan yaitu, sedasi terjadi pada kelompok perlakuan sebanyak 13 pasien (72,2%), pruritus 1 pasien (5,5%), mual 1 pasien (5,5%), sedangkan pada kelompok kontrol mual 4 pasien (22,2%) dan menggigil 1 pasien (5,5%). Pengaruh pada janin dilihat dari nilai APGAR pada menit pertama dan kelima setelah bayi lahir. Rata-rata nilai APGAR pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping berupa depresi nafas dan bradikardi. Namun ditemukan perbedaan yang bermakna pada laju jantung pada kedua kelompok yang terjadi dalam 15 menit pertama setelah anestesi spinal seperti terlihat pada Tabel 3.

Pada penelitian ini juga dinilai perubahan kadar glukosa darah sewaktu sebelum spinal dibandingkan dengan kadar glukosa darah sewaktu sesaat sebelum operasi selesai (menit ke-45). Kadar glukosa darah sewaktu sebelum dilakukan spinal pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$),

TABEL 1
Karakteristik pasien

Variabel	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	Nilai p
Umur	27.9 ± 6	28.7 ± 5	0,66
Berat badan	65 ± 8	64.1 ± 7	0,73
Tinggi badan	156,1 ± 3	155,9 ± 3	0,86
Status fisik ASA I/II	7/11	8/10	
LJ awal (kali/menit)	89,8 ± 16	91,7 ± 12	0,71
TDS awal (mmHg)	126,2 ± 9	124,0 ± 14	0,57
TDD awal (mmHg)	74,6 ± 10	72,1 ± 15	0,56

TABEL 2
Efek samping pada ibu dan bayi

Variabel	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	Nilai p
Sedasi (%)	13 (72,2%)	0	
Pruritus (%)	1 (5,5%)	0	
Mual-muntah (%)	1 (5,5%)	4 (22,2%)	0,15
Menggigil (%)	0	1 (5,5%)	
Hipotensi (%)	3 (16,67%)	9 (50%)	0,034
Kebutuhan epedrin (mg)	8,9 ± 8	17,2 ± 10	0,015
APGAR Score			
1 menit	8,94	28,7 ± 5	0,79
5 menit	9,94	28,7 ± 5	0,79

*T-tes

TABEL 3
Perubahan laju jantung tiap 5 menit

Variabel	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	Nilai p
LJ 5 menit I	82,5 ± 14	94,7 ± 14	0,019
LJ 5 menit II	79,8 ± 15	94,2 ± 18	0,014
LJ 5 menit III	84,3 ± 13	96,1 ± 19	0,034
LJ 5 menit IV	83,8 ± 13	92,6 ± 17	0,119
LJ 5 menit V	84,8 ± 11	92,6 ± 17	0,116
LJ 5 menit VI	85,2 ± 13	92,6 ± 18	0,16
LJ 5 menit VII	84,2 ± 11	91,8 ± 18	0,135
LJ 5 menit VIII	83,1 ± 12	92,7 ± 18	0,067
LJ 5 menit IX	84,6 ± 13	92,8 ± 17	0,11

*T-tes

yaitu 86,5±16 mg/dl pada kelompok perlakuan dan 86,1±20 mg/dl pada kelompok kontrol ($p=0,94$). Kadar glukosa darah sewaktu pada menit ke-45 pada kedua kelompok ditemukan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$), yaitu 83,8±15 mg/dl pada kelompok perlakuan dibandingkan 100,9±28 mg/dl pada kelompok kontrol ($p=0,029$).

PEMBAHASAN

Penambahan ajuvan pada obat anestesi lokal untuk anestesi spinal semakin banyak dilakukan. Tujuan penambahan ajuvan ini adalah untuk menurunkan dosis

obat anestesi lokal yang digunakan sehingga efek sampingnya dapat diminimalkan namun tetap efektif untuk menimbulkan anestesia selama pembedahan. Pada penelitian ini digunakan ajuvan opioid morfin dan klonidin. Dasar penambahan morfin pada anestesi lokal adalah efek sinergistik yang dihasilkan. Blokade saluran natrium oleh anestesi lokal dan blokade saluran kalsium oleh morfin akan saling menguatkan efek. Klonidin sebagai agonis reseptor alfa-2 juga memiliki efek sinergistik dengan obat anestesi lokal, yaitu meningkatkan konduktansi ion kalium sehingga memperlemah stimulus nyeri dari saraf A dan C. Klonidin di dalam LCS akan meningkatkan kadar

TABEL 4
Kadar glukosa darah sewaktu sebelum spinal dan menit ke-45

Variabel	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	Nilai p
Gula darah pre	86,5 ± 16	86,1 ± 20	0,94
Gula darah menit ke-45	83,8 ± 15	100,9 ± 28	0,029

*T-tes

asetilkolin dan norepinefrin serta menghambat lepasnya substansi P, sehingga terjadi modulasi nyeri yang menimbulkan efek analgetik. Penggabungan morfin dan klodin bersifat aditif, sehingga akan menambah efek keduanya.¹⁵⁻²³

Penelitian ini membandingkan dua kelompok pasien yang menjalani bedah sesar dengan modalitas anestesia spinal dengan obat yang berbeda. Kelompok perlakuan menggunakan obat bupivakain 0,5% hiperbarik 7,5 mg ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg sedangkan kelompok kontrol menggunakan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg. Karakteristik pasien pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, berdasarkan usia, berat badan, tinggi badan dan status ASA tidak memiliki perbedaan bermakna. Dengan demikian, kedua kelompok ini layak untuk dibandingkan. Demikian pula dengan data dasar tekanan darah awal dan frekuensi nadi awal antara kedua kelompok juga tidak terdapat perbedaan bermakna.

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian hipotensi sebesar 50% pada kelompok kontrol (bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg). Angka yang didapatkan ini sama dengan hasil yang dikemukakan oleh penelitian Bogra dkk pada tahun 2004, yang melakukan penelitian dengan 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik pada 20 pasien mendapatkan angka kejadian hipotensi sebesar 50% pada kelompok tersebut. Hasil ini juga hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Bintartha dkk (2010) dengan obat yang sama pada 54 pasien mendapatkan angka kejadian hipotensi sebesar 42,6%. Penelitian Bogra dan Bintartha menggunakan populasi yang sama dengan penelitian ini. Berdasarkan hal tersebut, rerata risiko hipotensi antara 42-50% dalam penggunaan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg untuk bedah sesar.^{9,15}

Dengan menurunkan dosis obat anestetik lokal pada anestesia spinal diharapkan dapat menurunkan angka kejadian hipotensi. Namun, dosis yang rendah berkaitan dengan blokade sensorik (analgesia) yang kurang efektif untuk pembedahan. Untuk mempertahankan kualitas analgesia, ditambahkan opioid dan agonis reseptor alfa-2 yang bekerja selektif pada jaras nyeri (sensorik). Pada penelitian ini obat anesthesia spinal yang digunakan adalah bupivakain

0,5% hiperbarik dengan dosis 7,5 mg yang ditambah dengan klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg. Dengan menggunakan kombinasi obat tersebut didapatkan angka kejadian hipotensi yang lebih rendah, yaitu sebesar 16,67%. Pada penelitian ini didapatkan penurunan angka kejadian hipotensi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol yang disebabkan hambatan simpatis yang rendah akibat penggunaan bupivakain dengan dosis yang lebih rendah. Semakin tinggi hambatan simpatis, semakin tinggi pula angka kejadian dan semakin berat derajat hipotensi yang terjadi. Dengan kata lain, penggunaan dosis bupivakain yang lebih tinggi akan menyebabkan kejadian hipotensi yang lebih tinggi pula. Namun, penggunaan dosis bupivakain yang lebih rendah berisiko menghasilkan analgesia yang tidak adekuat. Kombinasi 7,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah 75 mcg klonidin dan 0,2 mg morfin menghasilkan analgesia yang adekuat untuk bedah sesar, hal ini bisa dilihat dari tidak adanya penggunaan analgetik intravena tambahan maupun konversi menjadi anestesi umum.

Pada penelitian ini, pada kelompok perlakuan tetap terjadi hipotensi (16,67%) meskipun menggunakan bupivakain dosis kecil. Terjadinya hipotensi pada kelompok perlakuan disebabkan adanya penambahan klonidin. Penelitian yang dilakukan Kaabachi, Sethi dan Niemi (2007) menyebutkan efek analgetik dan blokade dari klonidin bersifat dose dependent, disebutkan bahwa pemakaian klonidin dosis 1 mcg/kg memperpanjang durasi blok sensorik tanpa efek samping berat, sedangkan pemakaian klonidin dosis 3 mcg/kg, blok sensorik yang terjadi lebih lama namun terjadi perubahan hemodinamik dan sedasi yang signifikan. Pada penelitian ini dosis klonidin yang digunakan 75 mcg, bila dihitung berdasarkan berat badan rata-rata pasien, maka dosis klonidin yang diberikan lebih dari 1 mcg/kg tetapi masih di bawah 2 mcg/kg, sehingga kejadian hipotensinya rendah. Hasil ini hampir sama dengan apa yang ditemukan oleh Brian dkk (2003), yang menemukan kejadian hipotensi sebesar 10% pada penggunaan klonidin dosis 1-3 mcg/kg.^{15,18,25}

Pada penelitian ini didapatkan penggunaan rerata efedrin total yang lebih rendah pada kelompok bupivakain 0,5% hiperbarik 7,5 mg ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg, yaitu sebesar 8,9±8 mg

dibandingkan dengan $17,2 \pm 1$ mg pada kelompok bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg. Rerata total jumlah efedrin untuk kelompok kontrol mendekati apa yang didapatkan Neves dkk (2003) yang menggunakan 12,5 mg bupivakain hiperbarik, yaitu $14,17 \pm 9,92$ mg. Demikian pula dengan hasil yang didapatkan Bintartha (2010) yang menggunakan 12,5 mg bupivakain hiperbarik yaitu sebesar $13,04 \pm 5,98$ mg.^{15,42} Rerata efedrin total untuk kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik.^{26,27-9}

Penggunaan dosis total efedrin yang lebih tinggi memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi untuk bedah sesar. Efedrin dapat menimbulkan hipertensi reaktif, vasokonstriksi pembuluh darah uterus dan dapat menembus sawar darah plasenta, sehingga mempengaruhi denyut jantung janin. Lee dkk, dalam sebuah tinjauan mengenai beberapa penelitian penggunaan efedrin untuk mencegah hipotensi, menyatakan bahwa penggunaan dosis lebih dari 14 mg berpotensi menimbulkan hipertensi reaktif dan penurunan pH arteri umbilikalis, tetapi tidak berkaitan dengan asidosis fetal ataupun nilai APGAR. Terlepas dari kesimpulan mengenai penggunaan efedrin tersebut, hipotensi tetap merupakan faktor risiko mayor terjadinya asidosis fetal.^{30-40,43-4}

Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya pasien yang mengalami bradikardia pada kedua kelompok. Bradikardia berkaitan dengan blokade saraf spinal yang tinggi sehingga tidak hanya menghambat simpatis tetapi juga dapat memblok *cardiac accelerator fiber* yang keluar dari level T1-4. Blokade simpatis ditambah dengan volume intravaskular yang rendah dan penekanan aortokaval yang berat akan menyebabkan penurunan *preload*, sehingga terjadi bradikardia. Selain tidak terjadi blokade spinal yang tinggi, volume intravaskular yang cukup, dan pengurangan efek penekanan aortokaval, penggunaan efedrin pada penelitian ini juga berperan dalam mencegah bradikardia. Efedrin selain memiliki efek langsung agonis alfa adrenergik (meningkatkan tonus vena dan vasokonstriksi arteriol), juga memiliki efek agonis beta adrenergik yang akan meningkatkan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas jantung.⁴⁰ Efek pemberian efedrin terhadap laju jantung pada penelitian ini terlihat dalam 15 menit setelah anestesi spinal. Laju jantung pada kelompok kontrol didapatkan lebih cepat pada lima menit pertama sampai lima menit ketiga. Hal ini berkaitan dengan pemberian efedrin dalam 15 menit pertama setelah anestesi spinal akibat terjadinya hipotensi.

Efek lain yang diamati pada penelitian ini adalah kejadian mual muntah, pruritus, sedasi serta pengaruhnya terhadap janin yang dilihat dari nilai APGAR. Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian mual muntah pada kelompok perlakuan sebesar 5,5%

dibandingkan kelompok kontrol sebesar 22,2%. Munculnya kejadian mual muntah dapat diakibatkan oleh banyak faktor antara lain teknik anestesi spinal yang berkaitan dengan kejadian hipotensi dan hipoksemia pada pusat muntah, rangsangan langsung pada pusat muntah akibat penggunaan opioid, adanya nyeri viseral saat manipulasi uterus, tarikan omentum atau isi abdomen lain dan peningkatan tekanan darah yang signifikan dan tiba-tiba akibat pemberian vasopresor.⁴

Penggunaan opioid intratekal dianggap dapat menyebabkan terjadinya mual muntah. Beberapa hasil penelitian menyatakan penggunaan morfin intratekal lebih sering menyebabkan mual muntah. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan morfin 0,2 mg sebagai kombinasi obat anestesi spinal untuk bedah sesar pada kelompok perlakuan tidak meningkatkan angka kejadian mual muntah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sebaliknya, angka kejadian mual muntah pada kelompok perlakuan justru lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, walaupun secara statistik perbedaannya tidak bermakna. Penggunaan opioid intratekal juga dikatakan menyebabkan timbulnya pruritus. Pruritus yang disebabkan oleh opioid intratekal atau epidural terjadi akibat migrasi opioid dalam cairan serebrospinal ke arah kranial dan merangsang langsung nukleus trigemini yang terletak superfisial di medula. Collin menyatakan penggunaan morfin lebih sering menyebabkan pruritus.⁴⁵ Pada penelitian ini didapat 1 pasien pada kelompok perlakuan mengalami pruritus. Pruritus yang terjadi masih dapat ditoleransi oleh pasien dan tidak sampai memerlukan nalokson.

Efek samping berupa sedasi pada penelitian ini didapatkan pada kelompok perlakuan sebesar 72,2%. Sedasi yang terjadi didefinisikan sebagai pasien tampak tidur tetapi bangun bila dipanggil. Efek samping ini disebabkan penambahan klonidin dan morfin. Sedasi terjadi karena penyebaran ke sefalod dari kedua obat melalui LCS. Penelitian oleh Sethi dkk (2007) menemukan kejadian sedasi sebesar 53,3% pada penambahan klonidin 1 mcg/kg pada bupivakain 0,5% hiperbarik untuk bedah sesar, sedangkan pada penelitian yang dilakukan Semra dkk (2011) didapatkan angka kejadian sedasi sebesar 66,67% pada penambahan 0,2 mg morfin pada bupivakain 0,5% hiperbarik untuk bedah sesar. Pada penelitian ini digunakan kombinasi klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg untuk ajuvan bupivakain 0,5% hiperbarik, sehingga terjadi peningkatan angka kejadian sedasi. Peningkatan ini diduga disebabkan karena penggabungan klonidin dan morfin subarachnoid bersifat aditif.^{12,17}

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar glukosa darah sewaktu menjelang akhir operasi (menit ke-45), sedangkan pada kelompok kontrol justru terjadi

kenaikan. Anestesi spinal dengan agen-agen anestesi lokal akan mencegah terjadinya respon endokrin dan metabolik terhadap operasi daerah pelvis dan ekstremitas bawah. *Blokade* spinal dari segmen dermatom T4 sampai S5, yang ditimbulkan sebelum operasi, mencegah peningkatan konsentrasi kortisol dan glukosa sebagai respon terhadap operasi bedah sesar, baik input aferen dari tempat operasi ke sistem saraf pusat dan aksis hipotalamus-pituitari, maupun jalur saraf eferen menuju hepar dan medula adrenal akan *diblokade*. Karena itu respon adrenokortikal dan respon glikemik terhadap operasi dapat dihentikan.³⁰⁻³⁹ Penambahan morfin dan klonidin pada anestesi lokal meningkatkan blokade terhadap jalur nyeri akibat pembedahan sampai pada tahap modulasi dan persepsi, karena morfin dan klonidin selain bekerja langsung pada reseptornya di medulla spinalis juga bekerja pada pusat yang lebih tinggi di otak melalui aliran LCS, sehingga *respon stress* yang terjadi akibat pembedahan semakin kecil. Akibatnya terjadi penurunan respon endokrin dan metabolik yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah.

SIMPULAN

Anestesi spinal menggunakan bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah klonidin 75 mcg dan morfin 0,2 mg lebih baik dalam menjaga hemodinamik dan kadar glukosa darah dibanding bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg untuk bedah sesar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tolia G, Kumar A, Jain A, Pandey M. Low dose intrathecal bupivacaine with fentanyl for cesarean delivery. *J Anesth Clin Pharmacol.* 2008;24(1):201-4.
2. Wlody D. Complication of regional anesthesia in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:667-78.
3. Lee A, Ngan KWD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Can J Anaesth.* 2002;49:588-99.
4. Ronald D, Miller MD. *Anesthesia.* 6th ed. New York:Churchill Livingstone; 2005. p. 232-329.
5. Chung CJ, Choi SR, Yeo KH, Park HS, Lee SI, Chin YJ. Hyperbaric spinal ropivacaine for cesarean delivery: A comparison to hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg.* 2001; 93:157-61.
6. Riley E, Cohen SE, Rubenstein AJ, Flanagan B. Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: 6% hetastarch versus lactated ringer's solution. *Anesth Analg* 1995; 81:838-42.
7. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Jalbout MI, Zalaket MI, Berzina CE, Baraka AS. Intrathecal versus intravenous fentanyl for supplementa! on of subarachnoid block during cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;95:209-13.
8. Bryson GL, Macneil R, Jeyaraj LM, Rosaeg OP. Small dose spinal bupivacaine for caesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Can J Anesth.* 2007;54:531-7.
9. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean

section. *BMC Anesthesiol.* 2005;5:5.

10. Ginosar Y, Mirikatani E, Drover DR, Cohen SE, Riley ET. ED50 and ED95 of intrathecal hyperbaric bupivacaine coadministered with opioid in cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2004;100:676-82.
11. Hunt CO, et al. Periopera! ve analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology.* 1999;71:535-40.
12. Semra K, Ilkben G, Meltem U. The effects of morphine and fentanyl alone or in combination added to intrathecal bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *AGRI.* 2011;23(2):57-63.
13. Benhamou D, et al. Intrathecal clonidine and fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during cesarean section. *Anesth Analg.* 1998;87:609-13.
14. Capeda M, Soledad MD, Daniel C. *The stres respon and regional anesthesia.* 1rd ed. Phyladelphia: WB Saunders Company; 1996:109-19.
15. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Spinal, epidural and caudal blocks.* In: *Clinical anesthesiology.* 4th Ed.
16. Danelli G et al. The minimum effective dose of 0,5% hyperbaric spinal bupivacaine for cesarean section. *Minerva anesthesiology.* 2001;July-August:67:573-7.
17. Alex TH, Wendy LF, Terry U. The ongoing challenges of regional and general anaesthesia in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 24;2010: 303-312.
18. Bintartha, Pryambodho, Susilo. Keefektifan anestesia spinal menggunakan bupivakain 0,5% hiperbarik 7,5 mg ditambah fentanil 25 mcg dibandingkan dengan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg pada bedah sesar. *Anestesia & Critical Care.* Vol. 28 No.2 Mei 2010:9-17.
19. Khangure N. Adjuvant agents in neuraxial blockade. *Anesthesia Tutorial of The Week:* 230.
20. Vyas N, Sahu D. Comparative study of intrathecal sufentanil bupivacaine vs. intrathecal bupivacaine in patients undergoing elective caesaren section. *Journal anesthesiolog clinical pharmacology.* 2010;26(4): 488-492
21. Sethi B.S, Samuel M., *Clinical Investigation: Efficacy of analgesic effects of low dose intrathecal clonidine as adjuvant to bupivacain.* *Indian Journal of Anesthesia.* 2007; 51(5): 415-419.
22. Hayatunisa N.U. Klonidin intratekal 15 mcg untuk pencegahan menggigil pasca-anestesia spinal pada pasien bedah sesar. *Anesthesia & Critical Care* Vol. 28 No.3. September 2010.
23. Masaaki M, Yasutsugu Y, Tetsuro H, Yoshiharu O, Teruo T, Susumu K, Fumihiko K. Postoperative pain relief of lower extremity fractures: efficacy of intrathecal morphine administration. *Nagoya J. Med. Sci.* 72;2010:145-150.
24. Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg.* 1988;67:370-4.
25. Gerancher JC, Herbert, MD, Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after Cesarean delivery. In: *Anesth Analg.* 1999;88:346-51.
26. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2009; 64:643-65
27. Duale C, Frey C, Bolandard F, Barrie Á, Schoef p. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia.* 2003; 91: 690-4.
28. Paech et al. Postcesarean analgesia with spinal morphin, clonidine or their combination. *Anesth Analg.* 2004;98:1460-6
29. Ready LB, Edward WT. *Management of acut pain, a practical guide.* IASP publication seattle 1992.
30. Shaw JH, et al. An integrated analysis of glucose, fat and protein

- metabolism in severely traumatized patients. In: Annual surgical. 1989:63-71.
31. Dutta B, Pandey R, Darlong V, Garg R. Low-dose spinal anaesthesia for a parturient with Takayasu's arteritis undergoing emergency caesarean section. *Singapore Med J.* 2010;51:111-3.
 32. Selim T, Sedat K, Hulya E. Is there an advantage in using low-dose intrathecal bupivacaine for cesarean section?. *J Anesth.* 2009;23:353-7.
 33. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery, endocrine and metabolic disorders in anaesthesia and intensive care. *Br. J. Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
 34. Walsh ST. The metabolic response to injury. Update 2001. Cited 2011. Available from: www.medicaltextbooksrevealed.com/files/11217-53.pdf.
 35. Waxman K. Physiologic response to injury. In: Shoemaker WC, Holbrook PR, Ayres SM, Grenvik A, editors. *Critical care.* London: W.B. Saunders company; 2000: 277-82
 36. Klenk CA. Psychological response to injury, recovery, and social support: A Survey of athletes at an NCAA Division I University. Update 2006. Cited 2011 jul. Available from: <http://digitalcommons.uri.edu/srhonorsprog/9/>
 37. Bowen R. Glucocorticoids [internet homepage]. Updated 2006 May 26, Cited 2011 Mar 20. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/>
 38. Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthesia practice.* 3rd ed. New York: Lippincott-Raven; 1999: 302-11.
 39. Allison PS, Tomlin JP, Chamberlain JM. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br. J. Anaesth.* 1998;81:273-7.
 40. Bouwmeester JN, Anand SJK, Van Dick M. et al. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 03 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87:390-9. Cited 2011. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/content/87/3/390.full>