

## LAPORAN PENELITIAN

### **Perbandingan Efektivitas antara Kombinasi 1,5 mg/kgBB Propofol 1% + 0,5 mg/kgBB Ketamin 1% dengan 1,5 mg/kgBB Propofol 1% + 2 mg/KgBB Fentanil terhadap Nilai Bis pada Tindakan Dilatasi dan Kuretase**

**Bonny Brian Sinurat, Endang Melati, Yusni Puspita, Theodorus**

Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin/ Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

#### **Abstrak**

Nyeri akibat prosedur dilatasi dan kuretase memerlukan suatu manajemen anestesi. Kombinasi obat anestesi yang menghasilkan efek sedasi dan analgesi adekuat, hemodinamik stabil dan efek samping minimal dibutuhkan. Penelitian untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamin 1% dengan 1,5 mg/kgBB propofol 1%+2 µg/kgBB fentanil terhadap nilai *Bispectral Index Scale* (BIS) pada tindakan dilatasi dan kuretase. Uji acak terkontrol, buta ganda, dilakukan di *Central Operating Theatre* RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dari bulan Juni sampai Agustus 2013. Sebanyak 66 subjek penelitian diikutsertakan dan dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama diberikan kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamin 1% dan kelompok kedua diberikan kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 2µg/kgBB fentanil. Selama prosedur, kedalaman BIS dicatat setiap 3 menit. Status hemodinamik dan lama bangun juga dicatat. Data dianalisis dengan *statistical product and service solution* (SPSS) versi 20. Lama bangun kedua kelompok secara statistik bermakna ( $p<0,05$ ), sedangkan kedalaman sedasi, dan perubahan hemodinamik tidak ( $p>0,05$ ). Kedalaman sedasi pada kedua kelompok dipertahankan antara BIS 40–60 dan secara klinis perubahan hemodinamik pada kombinasi propofol–ketamin lebih stabil. Kombinasi propofol–ketamin lebih efektif dibandingkan dengan propofol–fentanil karena menghasilkan kedalaman sedasi yang adekuat, lama bangun yang lebih singkat, status hemodinamik yang lebih stabil, serta tidak menimbulkan efek samping pada prosedur dilatasi dan kuretase.

**Kata kunci:** BIS, dilatasi, fentanil, ketamin, kuretase, propofol

### **Comparison of The Effectiveness of The Combination 1,5 mg/KgBW Propofol 1% + 0,5 mg/kgBB Ketamine 1% And 1,5 mg/kgbw Propofol 1% + 2 Mg/kgBW Fentanyl to The Bis Score in Dilatation and Curettage**

#### **Abstract**

Pain in dilatation and currettage procedure requires anesthesia management. Combination of anesthetic drugs to achieve sedation and analgesia adequacy, hemodynamic stability and less adverse event are needed. to compare efficacy of combination 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamine 1% and 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 2µg/kgBB fentanyl with *Bispectral Index Score* (BIS). A randomized controlled trials, double blind, has been conducted in *Central Operating Theatre* Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang from June to August 2013. A total of 66 subjects were included and divided into two groups. First group was anesthetized with propofol–ketamine and the second group with propofol–fentanyl. BIS score were noted every three minutes. Hemodynamic status and emergence time were also noted. The data were analyzed using *statistical product and service solution* (SPSS) version 20. Emergence time was statistically significant ( $p<0.05$ ), while depth of sedation and hemodynamic status were not significantly different ( $p>0.05$ ). Depth of sedation among two groups maintained between BIS 40–50 and clinically hemodynamic changes in the combination of propofol–ketamine were more stable than propofol–fentanyl. Combination of propofol–ketamine is more effective compared with propofol–fentanyl since it produces adequate depth of sedation, shorter emergence time, more stable hemodynamic status, and no side effect.

**Key words :** BIS, currettage, dilatation, fentanyl, ketamine, propofol

## Pendahuluan

Prosedur dilatasi dan kuretase menimbulkan rasa nyeri, sehingga memerlukan tindakan anestesi. Tindakan anestesi tersebut memerlukan efek analgetik dan sedatif yang kuat, onset cepat, durasi singkat, tidak menyebabkan perubahan hemodinamik dan respirasi, menimbulkan amnesia, cepat pulih, dan tidak menimbulkan efek samping.<sup>1,2</sup>

*Messenger* DW dalam penelitiannya membandingkan keamanan dan efikasi dari dosis ketamin *subdissociative* dengan fentanil sebagai analgesi tambahan pada prosedur sedasi dan analgesi menggunakan propofol di departemen emergensi, didapatkan kejadian selama sedasi pada kelompok propofol-fentanil lebih besar dibandingkan dengan propofol-ketamin yaitu 83,9% vs 46,9%. Dosis *subdissociative* ketamin lebih aman daripada fentanil dan memiliki efektivitas yang sama.<sup>3</sup>

Mahajan dkk menggunakan teknik TIVA untuk operasi durasi pendek dengan menggunakan induksi propofol 2 mg/kgBB+fentanil 2 µg/kgBB, pemeliharaan dengan propofol 4 mg/kgBB/jam+fentanil 1 µg/kgBB/jam (PF) dibandingkan dengan induksi propofol 2 mg/kgBB+ketamin 1 mg/kgBB/jam, pemeliharaan dengan propofol 4 mg/kgBB/jam +ketamin 1 mg/kgBB/jam (PK). Kombinasi propofol-ketamin menghasilkan hemodinamik yang lebih stabil tanpa penambahan analgesi.<sup>4</sup>Liu dkk menghubungkan *bispectral index* dengan kedalaman sedasi dengan propofol. Dengan meningkatnya kedalaman sedasi dengan propofol, terjadi penurunan BIS yang progresif. Sebaliknya, terjadi peningkatan BIS selama pemulihan dari sedasi propofol.<sup>7</sup>

Ahmed Farooq melaporkan penelitiannya yang membandingkan propofol-ketamin dengan propofol-fentanil dengan target BIS 60 menunjukkan stabilitas hemodinamik pada kelompok propofol-ketamin, sedangkan hipotensi terjadi pada kelompok propofol-fentanil.<sup>9</sup>

Dari berbagai kombinasi propofol dengan ketamin atau fentanil pada penjelasan sebelumnya, menunjukkan bahwa kombinasi propofol dan ketamin memberikan efek anestesi yang cukup nyaman dengan onset dan durasi cepat, hemodinamik yang stabil, analgesi yang adekuat,

dan pulih sadar yang cepat. Ketamin mempunyai harga lebih ekonomis dibandingkan fentanil. Hal ini tentunya dapat menjadi pertimbangan pemilihan obat oleh dokter anestesi.

Penelitian dilakukan di *Central Operating Theatre* (COT) RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sejak bulan Juni 2013–Agustus 2013.

Populasi penelitian adalah semua pasien obstetri yang akan menjalani tindakan dilatasi dan kuretase menggunakan anestesi umum di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel penelitian adalah subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang diambil dari populasi terjangkau, yaitu pasien-pasien obstetri yang akan menjalani tindakan dilatasi dan kuretase menggunakan anestesi umum.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dilakukan penelitian dengan langkah-langkah sebagai berikut: pemeriksaan sebelum prosedur yang mencakup anamnesa dan pemeriksaan fisik, pengukuran berat badan, tinggi badan serta penentuan status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA). Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak merupakan kriteria eksklusi, diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan dan menyetujui *informed consent*, dilakukan randomisasi dengan menggunakan tabel random.

Di kamar operasi, pasien berbaring terlentang, diposisikan sedemikian rupa supaya pasien merasa nyaman dan diberikan penjelasan ulang mengenai prosedur sedasi dan analgesi yang akan dilakukan selama tindakan dilatasi dan kuretase. Sebelumnya diberikan cairan pengganti puasa kristaloid 2 mL/kgBB. Dilakukan pemasangan nasal kanul dengan oksigen 2 liter/menit dan alat monitoring standar dipasang pada tubuh pasien. Alat monitoring *Bispectral Index* dipasang pada dahi, pelipis kiri dan belakang telinga kiri pasien. Lakukan pengukuran tekanan darah sistol (TDS), tekanan darah diastol (TDD), denyut jantung (DJ), laju napas, saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>), dan *Bispectral Index Score* (BIS) sebelum dilakukan prosedur anestesi.

Pasien diberikan sedasi midazolam dengan dosis 0,05 mg/kgBB intravena (IV). Kemudian pasien diposisikan litotomi. Setelah 3 menit diberikan regimen propofol-ketamin atau

propofol-fentanil.

Kelompok I: kombinasi propofol (1,5 mg/kgBB IV) – ketamin (0,5 mg/kgBB i.v). Injeksi ketamin (0,5mg /kgBB IV) perlahan-lahan, kemudian injeksi propofol (1,5 mg/kgBB i.v) perlahan-lahan. Catat TDS, TDD, DJ, laju nafas, SpO<sub>2</sub> dan BIS sebagai data awal induksi (T<sub>0</sub>). Kelompok II: kombinasi propofol (1,5 mg/kgBB IV) – fentanil (2 µg/kgBB IV). Injeksi fentanil (2 µg/kgBB IV) perlahan-lahan, kemudian injeksi propofol (1,5 mg/kgBB IV) perlahan-lahan. Catat TDS, TDD, DJ, laju napas, SpO<sub>2</sub> dan BIS sebagai data awal induksi (T<sub>0</sub>). Pencatatan TDS, TDD, DJ, laju napas, SpO<sub>2</sub> dan BIS dilakukan setiap 3 menit sampai tindakan dilatasi dan kuretase selesai. Saat BIS mencapai <60, tindakan dilatasi dan kuretase dapat dilakukan. Catat waktu, TDS, TDD, DJ, laju napas, SpO<sub>2</sub>, dan BIS. Bila BIS >70, maka diberikan penambahan propofol setengah dari dosis awal. Dilakukan pencatatan TDS, TDD, DJ, laju napas, SpO<sub>2</sub>, dan BIS.

Penilaian efek samping dari prosedur tindakan dilatasi dan kuretase dilakukan selama pasien berada di ruang tindakan dan di ruang pemulihan dan segera dilakukan penanganan bila diperlukan. Setiap kejadian yang terjadi dan penanganannya dicatat pada lembar observasi, Pemberian terapi dan waktu pemberiannya dicatat pula pada lembar observasi di ruang pulih sadar dilakukan pengukuran hemodinamik setiap interval 3 menit, dilakukan penilaian durasi pulih sadar dan efek samping. Sebelum keluar dari ruang pemulihan, pasien dinilai dengan *Modified Aldrete Score*. Pasien dapat dikeluarkan bila total penilaian minimal<sup>9</sup>.

Parameter keberhasilan kedalaman sedasi tercapai Lama bangun. Perubahan hemodinamik. Efek samping Analisis data. Data penelitian dikumpulkan dalam formulir yang telah disiapkan kemudian data diolah secara statistik menggunakan program SPSS 20 dengan Uji t untuk variabel kontinu dan Uji chi kuadrat untuk variabel dikotomi. Kemaknaan ditentukan jika p<0,05 (bermakna).

## Hasil

Penelitian ini dilakukan pada semua pasien obstetri yang menjalani tindakan dilatasi dan

kuretase menggunakan anestesi umum di *Central Operating Theatre (COT)* RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada bulan Juni–Agustus 2013. Semua subyek yang ikut penelitian sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, serta setuju mengikuti penelitian dengan menandatangani surat pernyataan. Subjek berjumlah 66 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok I digunakan kombinasi propofol (1,5 mg/kgBB iv)–ketamin (0,5 mg/kgBB iv), dan kelompok II digunakan kombinasi propofol (1,5 mg/kgBB iv)– fentanil (2 µg/kgBB iv). Pada saat sampel penelitian diambil tidak ditemukan *drop out* seperti prosedur berlangsung lebih dari 30 menit dan terjadi perdarahan hebat.

Data karakteristik umum subjek penelitian terdiri dari usia, berat badan, tinggi badan, IMT, tekanan darah sistoli, tekanan darah diastoli, tekanan arteri rata-rata, laju jantung, saturasi, laju nafas, lama operasi dan nilai BIS. Uji statistik dalam bentuk data numerik menggunakan uji *independent t-test*, sedangkan untuk status fisik ASA dan tingkat pendidikan dalam bentuk data kategori menggunakan uji chi kuadrat. Hasil penelitian karakteristik umum subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Berdasarkan hasil pada tabel 1 data karakteristik umum subjek penelitian kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik (p>0,05). Kedua kelompok penelitian dapat dikatakan homogen atau setara, sehingga kedua kelompok dapat dibandingkan dan hasil penelitian selanjutnya tidak dipengaruhi oleh bias dari data karakteristik subjek penelitian.

*Bispectral index score* adalah metode untuk mengukur kedalaman sedasi secara objektif dengan menggunakan elektroensefalogram. Uji statistik untuk membandingkan kedalaman sedasi kedua kelompok menggunakan uji *independent t-test*. (Tabel 2)

Hasil rata-rata *Bispectral Index Score* (BIS) yang diukur sebelum induksi dan setelah induksi setiap 3 menit selama 6 menit pertama pada tabel 6 terlihat bahwa pencatatan BIS pada BIS-0, BIS-1 dan BIS-2 tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian (p > 0,05).

Semua pengukuran BIS dipertahankan antara 40–60 yaitu dalam keadaan hipnotik sedang yang berkorelasi dengan anestesi umum. Lama bangun

adalah rentang waktu mulai dari regimen obat diberikan sampai BIS mencapai nilai 70, yang diukur dalam menit (Tabel 3).

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 3, ditunjukkan bahwa kedua kelompok penelitian terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada pengukuran lama bangun ( $p < 0,05$ ). Selisih lama bangun sebesar 1,43 menit lebih cepat kelompok propofol-ketamin dibanding kelompok propofol-fentanil.

Penelitian ini melakukan pengukuran terhadap stabilitas MAP, denyut jantung (DJ), laju napas (RR) dan saturasi ( $SpO_2$ ; Tabel 4).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4, pengukuran pada T0 ke T1 dan T2 menunjukkan ada penurunan bermakna pada tekanan arteri rata-rata pada masing-masing kelompok (propofol-ketamin maupun propofol-fentanil) dengan nilai  $p < 0,05$ . Namun, pada kedua kelompok penelitian tidak berbeda secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Pada laju nadi, pengukuran pada T0 ke T1 dan T2 terdapat penurunan bermakna pada kelompok propofol-fentanil, sedangkan pada kelompok propofol-ketamin hanya pada T0 ke T1 yang terdapat penurunan bermakna ( $p < 0,05$ ). Namun, pada kedua kelompok penelitian tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada laju napas, terdapat penurunan bermakna pada T0 ke T1 dan T2 kelompok propofol-fentanil dengan nilai  $p < 0,05$ , sedangkan pada kelompok propofol-ketamin tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada uji T tidak berpasangan, tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok penelitian ( $p > 0,05$ ).

Terhadap saturasi, terdapat perubahan bermakna pada T0 ke T1 dan T2 pada kelompok propofol-fentanil dan pada T0 ke T1 pada kelompok propofol-ketamin dengan nilai  $p < 0,05$ . Sedangkan pada kedua kelompok penelitian tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Pada Kelompok I penurunan tekanan arteri rata-rata pada T1 (5,69% dibandingkan dengan 11,80%) dan T2 (7,09% dibandingkan dengan 14,71%) lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok II. Dari denyut jantung (2,57% dibandingkan dengan 5,32% dan 2,09% dibandingkan dengan 8,08%), laju napas (1,30% dibandingkan dengan 3,89% dan 0,65% dibandingkan dengan 7,29%) dan saturasi (0,12%

dibandingkan dengan 0,36% dan 0,06% dibandingkan dengan 0,46%) pada kelompok I juga tampak lebih stabil dibandingkan dengan kelompok II masing-masing pada T1 dan T2. Walaupun penurunan respons hemodinamik bermakna secara statistik, namun rata-rata penurunan tersebut pada masing-masing kelompok dalam penelitian ini masih dalam batas normal.

Efek samping yang timbul pada penelitian ini hanya mual. Insiden mual hanya terjadi pada kelompok propofol-fentanil sebanyak 2 pasien (6,06%), sedangkan pada kelompok propofol-ketamin tidak ada. Secara statistik efek samping yang ditimbulkan tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ;  $p = 0,151$ ; Tabel 9).

Efek samping yang timbul pada penelitian ini hanya mual. Insiden mual hanya terjadi pada kelompok propofol-fentanil sebanyak 2 pasien (6,06%), sedangkan pada kelompok propofol-ketamin tidak ada. Secara statistik efek samping yang ditimbulkan tidak ada berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ;  $p = 0,151$ ).

## Pembahasan

Terdapat keterbatasan dalam penggunaan *Bispectral index score* (BIS) pada agen-agen hipnotik seperti ketamin, dexmedetomidin, nitrous oksida, xenon, dan opioid. Ketamin merupakan agen anestetik disosiatif dengan efek eksitasi pada EEG dan menghasilkan efek anestesi melalui mekanisme yang unik. Dosis ketamin 0,25–0,5 mg/kgBB tidak mengurangi nilai BIS. Bila ketamin digunakan sebagai agen tambahan pada sedasi dengan propofol, terjadi interaksi aditif untuk mencapai keadaan hipnotik, namun ketamin tidak merubah nilai BIS.

Pada penelitian perubahan BIS terhadap agen opioid, pemberian remifentanil, bahkan dengan dosis tinggi, tidak menunjukkan perubahan pada nilai BIS selama infus propofol secara konstan.

Walaupun secara klinis efek hipnotik propofol meningkat pada penambahan konsentrasi analgetik opioid, nilai BIS tidak menunjukkan peningkatan efek hipnotik ini.<sup>28</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian, dimana nilai BIS pada kelompok I dan kelompok II tidak berbeda bermakna karena ketamin maupun fentanil tidak

**Tabel 1 Data Karakteristik Umum Subjek Penelitian**

Variabel	Kelompok I	Kelompok II	Nilai p
	(Propofol – Ketamin)	(Propofol – Fentanil)	
Usia (tahun)	31,15 ± 7,60	31,12 ± 7,81	0,987
Berat badan (kg)	54,42 ± 8,49	53,97 ± 6,44	0,807
Tinggi badan (cm)	152,42 ± 4,61	153,42 ± 4,97	0,400
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	23,38 ± 3,06	22,90 ± 2,50	0,481
Lama operasi (menit)	11,94 ± 7,23	12,95 ± 13,78	0,722
<b>ASA</b>			
I	9 (87,9 %)	24 (72,7 %)	0,122
II	4 (12,1 %)	9 (27,3 %)	
<b>Pendidikan</b>			
SD	8 (24,2 %)	12 (36,4 %)	0,631
SMP	9 (27,3 %)	8 (24,2 %)	
SMA	14 (42,2 %)	10 (30,3 %)	
Perguruan tinggi	2 (6,1 %)	3 (9,1 %)	
<b>Hemodinamik awal</b>			
TDS (mmHg)	120,33 ± 11,33	125,70 ± 13,78	0,089
TDD (mmHg)	74,12 ± 8,23	78,61 ± 10,50	0,058
MAP	89,52 ± 7,13	93,55 ± 10,54	0,073
DJ (x/menit)	88,12 ± 10,80	90,76 ± 14,27	0,400
SpO <sub>2</sub> (%)	99,91 ± 0,38	99,94 ± 0,35	0,738
RR (x/menit)	18,30 ± 2,47	18,94 ± 3,48	0,395
Nilai BIS awal	97,21 ± 1,62	95,39 ± 6,19	0,107

Keterangan: \* Uji X<sup>2</sup>, p = 0,05 (TDS: tekanan darah sistoli, TDD: tekanan darah diastolik, MAP: tekanan darah arteri rata-rata, DJ: denyut jantung, SpO<sub>2</sub>: Saturasi, RR : laju napas, BIS: *bispectral index score*)

mempengaruhi nilai BIS, dan dosis propofol yang digunakan adalah sama pada kedua kelompok (1,5 mg/kgBB).

Setelah injeksi bolus tunggal, kadar propofol menurun secara cepat karena redistribusi dan eliminasi. Distribusi inisial waktu paruh propofol 2–8 menit, dan distribusi waktu paruh lambat

30–70 menit, sedang waktu paruh eliminasi 4–23,5 jam. Propofol 98% terikat protein, dan sangat mudah larut dalam lemak, secara cepat terdistribusi ke dalam darah dan jaringan yang vaskularisasinya banyak, propofol cepat dimetabolisme dalam hepar melalui konjugasi dengan glukuronat dan sulfat membentuk

**Tabel 2 Perbandingan Rata-rata Bispectral Index Score pada Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Waktu (T) diukur tiap 3 menit	Kelompok		P*
		Propofol+Ketamin (n)	Propofol+Fentanil (n)	
<i>Bispectral Index Score</i>	0	92,52 ± 2,360	92,67 ± 3,533	0,838
	1	48,64 ± 6,148	50,61 ± 5,285	0,168
	2	56,06 ± 5,025	53,48 ± 8,315	0,133

Keterangan: \* Uji T, p = 0,05

Perbandingan Efektivitas antara Kombinasi 1,5 mg/kgBB Propofol 1% + 0,5 mg/kgBB Ketamin 1% dengan 1,5 mg/kgBB Propofol 1% + 2 mg/KgBB Fentanil terhadap Nilai Bis pada Tindakan Dilatasi dan Kuretase

**Tabel 3 Perbandingan Lama Bangun pada Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		P*
	Propofol+Ketamin (n)	Propofol+Fentanil (n)	
Lama bangun (menit)	8,00 ± 1,785	9,42 ± 2,180	0,005*

Keterangan: \* Uji T, p = 0,05

2,6 *diisopropyl 14 quinal* yang larut dalam air, yang dikeluarkan lewat ginjal.<sup>13</sup>

Ketamin merupakan analgesia yang kuat. Onset cepat (30 detik) dan efek maksimal dicapai dalam 1 menit, serta durasinya yang singkat. Durasi sangat tergantung pada dosis dan kombinasi obat lain. Konsentrasi minimal dalam plasma untuk anestesi umum adalah 0,6–2,0 mg/ml. Ambang nyeri sudah dilampaui pada kadar > 0,1 µg/ml sehingga dosis analgetik lebih rendah dibandingkan untuk hipnosis.<sup>18</sup>

Fentanil memiliki efek puncak setelah 5 menit pemberian secara intravena dan berlangsung selama 30–60 menit. Pada 3 menit setelah pemberian bolus intravena, pasien mengalami relaksasi dan efek analgesia mulai berjalan. Efek puncak analgesia terjadi setelah kadar plasma 2 ng/mL atau lebih dalam waktu 3–6 menit. Durasi analgesi yang optimal sekitar 30 menit pada dosis 1–2 µg/kgBB. Setelah 60 menit, hanya terjadi sedasi ringan dan analgesi yang minimal.<sup>13</sup> Karena fentanil memiliki durasi dan waktu paruh

eliminasi yang lebih panjang dan efeknya yang mendepresi susunan saraf pusat, maka lama bangun pada kelompok propofol-fentanil lebih lambat.

Efek utama propofol pada kardiovaskuler adalah penurunan tekanan darah, terlihat pada MAP dan tekanan diastolik, disertai berkurangnya curah jantung (15%), volume sekuncup (20%) dan resistensi vaskuler sistemik berkisar 15–20%. Relaksasi otot vaskuler yang ditimbulkan disebabkan karena penghambatan aktivitas saraf. Peningkatan dosis akan menyebabkan tekanan darah lebih menurun. Dosis induksi 2 mg/kg menghasilkan 25%–40% penurunan tekanan sistoli. Apnu setelah induksi propofol dipengaruhi oleh dosis, kecepatan injeksi, dan premedikasi sebelumnya. Insidensi apnu sebesar 25–30%. Durasinya memanjang >30 detik terutama bila ditambahkan opioid, ditandai dengan penurunan volume tidal dan takipnea.<sup>13,14</sup>

Ketamin memiliki efek kardiovaskular yang unik. Stimulasi ketamin terhadap sistem

**Tabel 4 Karakteristik Hemodinamik Masing-Masing Kelompok Penelitian**

Variabel	Propofol+Ketamin					Propofol+Fentanil					p**
	T0	T1,T2	$\bar{X} \pm SD$	% Penurunan	p*	T0	T1,T2	$\bar{X} \pm SD$	% Penurunan	p*	
MAP	88,94 ± 8,41	83,88 ± 9,37	↓5,061 ± 13,45	±5,69%	0,001*	92,94 ± 9,76	84,27 ± 10,54	↓10,970 ±	±11,80%	0,001*	0,373
MAP	88,94 ± 8,41	82,64 ± 12,31	↓6,303 ± 9,535	±7,09%	0,001*	92,94 ± 9,76	81,58 ± 8,52	9,312 ±	±14,71%	0,001*	0,685
								↓13,667 ±			
								8,756			
DJ	88,58 ± 11,30	86,30 ± 12,32	↓2,273 ± 5,027	±2,57%	0,014*	92,24 ± 14,09	87,33 ± 14,11	↓4,909 ± 7,481	±5,32%	0,001*	0,753
DJ	88,58 ± 11,30	86,73 ± 12,65	↓1,848 ± 6,544	±2,09%	0,114	92,24 ± 14,09	84,79 ± 13,64	↓7,455 ±	±8,08%	0,001*	0,551
								8,707			
RR	18,55 ± 2,32	18,30 ± 2,20	↓0,242 ± 1,324	±1,50%	0,301	18,79 ± 4,01	17,97 ± 3,53	↓0,727 ± 1,892	±3,89%	0,001*	0,647
RR	18,55 ± 2,32	18,41 ± 4,15	↓0,121 ± 3,586	±0,65%	0,847	18,79 ± 4,01	17,33 ± 3,30	↓1,364 ±	±7,29%	0,001*	0,242
								2,177			
SpO2	99,94 ± 0,242	99,84 ± 0,392	↓0,121 ± 0,331	±0,12%	0,044*	99,97 ± 0,174	99,70 ± 0,585	↓0,369 ± 0,603	±0,36%	0,002*	0,327
SpO2	99,94 ± 0,242	99,88 ± 0,331	↓0,061 ±	±0,06%	0,325	99,97 ± 0,174	99,79 ± 0,415	↓0,455 ±	±0,46%	0,001*	0,329
			0,348					0,666			

Keterangan: \* Uji T, p = 0,05

**Tabel 5 Efek Samping**

Efek Samping	Kelompok	
	Propofol+Ketamin %	Propofol+Fentanil %
Hipotensi	-	-
Bradikardi	-	-
Apnu	-	-
Mual	-	2 (6,06%)
Muntah	-	-
Menggigil	-	-

kardiovaskular berhubungan dengan peningkatan tekanan darah, laju nadi, dan curah jantung. Ketamin meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah sekitar 25%. Tekanan darah sistol naik antara 20–40 mmHg, dengan efek puncak sekitar 5 menit dan akan kembali normal sekitar 10–20 menit. Perubahan ini terjadi akibat langsung terhadap sistem saraf simpatis. Efek terhadap respirasi minimal dengan masih adanya reflek-reflek jalan napas.

Kombinasi propofol dan ketamin diperkirakan melawan depresi kardiorespirasi yang terjadi ketika propofol digunakan sendiri. Sedangkan propofol, mengurangi efek psikometrik dan mual muntah dari ketamin. Ketamin juga memberikan efek analgesik yang tidak didapatkan pada penggunaan tunggal propofol, sehingga kombinasi kedua obat ini sangat menguntungkan.<sup>13,14</sup> Fentanil dapat menyebabkan reduksi tahanan vaskular perifer dan tekanan darah arteri yang bermakna. Kemampuan fentanil dalam mempertahankan hemodinamik pasien tergantung pada tonus simpatis. Bradikardi dapat terjadi akibat stimulasi nukleus sentral vagal. Kadang dapat terjadi pelepasan histamin dengan efek vaskuler perifer yang minimal.

Frekuensi respirasi biasanya melambat dan dosis sebaiknya dititrasi dengan mengamati penurunan frekuensi respirasi spontan. Ventilasi terdepresi antara 5–15 menit. Setelah kadar dalam plasma menurun dibawah 1,9–1,5 ng/mL, pemulihan dan pernafasan spontan kembali.<sup>13,14</sup> Hasil ini mendukung beberapa penelitian sebelumnya. Messenger DW dalam penelitiannya membandingkan keamanan dan efikasi dari dosis ketamin *subdissociative* dengan fentanil sebagai

analgesi tambahan pada prosedur sedasi dan analgesi menggunakan propofol di departemen emergensi, dimana didapatkan kejadian selama sedasi pada kelompok propofol-fentanil lebih besar dibandingkan dengan propofol-ketamin yaitu 83,9% vs 46,9%.<sup>3</sup>

Penelitian Ahmed Farooq membandingkan propofol - ketamin dengan propofol - fentanil dengan target BIS 60 menunjukkan stabilitas hemodinamik pada kelompok propofol-ketamin, sedangkan hipotensi terjadi pada kelompok propofol-fentanil.<sup>9</sup> Phillips dkk membandingkan penggunaan propofol dengan propofol-ketamin terhadap perubahan hemodinamik dan BIS.

Kombinasi propofol 0,75mg/kgBB dan ketamin 0,75mg/kgBB dibanding dengan propofol 0,5–1,5mg/kgBB lebih sedikit menyebabkan penurunan tekanan darah sistol (1,6% dibanding 12,5%) dan nilai BIS pada target sedasi (77 dibanding 61).<sup>10</sup> Penelitian Badrinath juga mendukung keunggulan kombinasi propofol-ketamin. Dalam penelitian ini dihasilkan bahwa kombinasi propofol dengan ketamin pada dosis subhipnotik dapat memberikan analgesia yang cukup, tanpa depresi hemodinamik serta kardiorespirasi.<sup>27</sup>

Kejadian PONV meningkat pada pemberian ketamin maupun fentanil, sedangkan propofol efektif dalam mengurangi risiko PONV. Mahajan dkk menggunakan tehnik total intravena anestesia (TIVA) untuk operasi durasi pendek dengan menggunakan induksi propofol 2 mg/kgBB + fentanil 2 µg/kgBB, pemeliharaan dengan propofol 4 mg/kgBB/jam + fentanil 1 µg/kgBB/jam (PF) dibandingkan dengan induksi propofol 2 mg/kgBB + ketamin 1 mg/kgBB/

jam, pemeliharaan dengan propofol 4 mg/kgBB/jam + ketamin 1 mg/kgBB/jam (PK). Kejadian (PONV) pada kedua kelompok minimal dan tidak signifikan (dilaporkan pada kelompok PF 6 pasien dan kelompok PK 5 pasien).<sup>4</sup>

### Simpulan

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa secara statistik tidak ada perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) kedalaman sedasi antara kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamin 1% dengan 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 2 µg/kgBB fentanil terhadap nilai BIS pada tindakan dilatasi dan kuretase.

Secara statistik ada perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) lama bangun antara kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamin 1% dengan 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 2 µg/kgBB fentanil terhadap nilai BIS. Selisih lama bangun sebesar 1,43 menit lebih cepat kelompok propofol-ketamin dibanding kelompok propofol-fentanil.

Tidak ada perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) stabilitas hemodinamik (tekanan arteri rata-rata, laju nadi, laju nafas dan saturasi oksigen) pada kombinasi 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 0,5 mg/kgBB ketamin 1% dan 1,5 mg/kgBB propofol 1% + 2 µg/kgBB fentanil pada tindakan dilatasi dan kuretase. Efek samping mual hanya ditemukan pada kelompok propofol-fentanil sebesar 6,06%. Kombinasi propofol – ketamin dapat menjadi alternatif pemilihan obat dengan kedalaman sedasi yang adekuat, hemodinamik stabil dan efek samping minimal pada tindakan dilatasi dan kuretase.

### Daftar Pustaka

1. Koulenti D, Christoforatos T. Ventilator associated pneumonia – epidemiology, pathogenesis, prevention and etiology. *Eur Respir Dis*. 2010;6:49–53.
2. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The Pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care*. 2005;50:725–39.
3. Kollef MH. The prevention of ventilator associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2005;340:627–4.
4. DePew CL, McCarthy MS. Subglottic secretion drainage. *AACN Advanced Crit Care*. 2007;18(4):366–79.
5. Smulders K, Hoeven Hvd, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2002;121:858–62.
6. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:1555–69.
7. Dezfulian C, Shojania K, Cllard H. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med*. 2005;118:11–8.
8. Bouza E, Perez MJ, Munoz P. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the post-operative period of major heart surgery. *Chest*. 2008;134:938–45.
9. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J*. 2006;82:172–8.
10. Rachmayanti R, Turbawaty DK, Parwati I, Suraya N. Gambaran pola bakteri penyebab ventilator associated pneumonia (VAP) di intensive care unit Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. 2011.