



Efektivitas Klonidin Dosis 2 Mcg/Kg di Awal Induksi dalam Menurunkan Angka Kejadian Emergence Delirium pada Pasien Anak yang Menjalani Operasi Mata

Rahendra¹, Kadek Yogi Mahendra¹, Christopher Kapuangan¹, Raihanita Zahra¹, Andi Ade Wijaya Ramlan^{1*}

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v39i3.237

ABSTRAK

Latar belakang: Emergence delirium (ED) adalah suatu kondisi yang umum terjadi, pada pasien anak-anak yang menjalani pembedahan, dimana anak menjadi sangat agitasi, memberontak, dan sulit untuk diredakan serta berpotensi membahayakan dirinya sendiri maupun orang lain dengan insidensi di RSCM sebesar 39,7%. Etiologi yang mendasari ED bersifat multifaktorial. Berbagai upaya dan strategi telah diusahakan untuk mencegah kejadian tidak menyenangkan ini.

Metode: Penelitian uji klinik acak tersamar ganda pada 108 pasien anak usia 1-8 tahun yang menjalani operasi mata dengan anestesi umum di OK Kirana FKUI-RSCM pada bulan Januari-Maret 2020. Subjek dirandomisasi menjadi dua kelompok, yakni kelompok klonidin (n = 54) mendapat klonidin 2 mcg/kgbb bolus IV lambat saat induksi anestesia, dan kelompok kontrol (n = 54) mendapat NaCl 0,9%. Kejadian ED, waktu pulih, waktu pindah, derajat nyeri, dan efek samping hipotensi dan bradikardia selama dan pascaoperasi dicatat. ED dinilai dengan Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED).

Hasil: Kejadian ED pada kelompok klonidin sebesar 29,6% sedangkan kontrol 31,5% (IK 95% 0,481-2,475; p=0,835). Waktu pulih kelompok klonidin memiliki nilai rerata 6 menit dibandingkan kelompok kontrol selama 5 menit (p=0,998). Nyeri sedang dirasakan pada 3,7% kelompok klonidin. Hipotensi dialami pada 1 pasien di kelompok klonidin dan 1 pasien di kelompok kontrol, sedangkan bradikardia ditemukan pada 2 pasien di kelompok klonidin dan 3 pasien di kelompok kontrol.

Kesimpulan: Pemberian klonidin 2 mcg/kgbb bolus IV lambat di awal induksi tidak lebih efektif dibanding plasebo dalam mencegah kejadian ED pada pasien anak yang menjalani operasi mata.

Kata Kunci: *emergence delirium*, klonidin, kontrol, pasien anak, operasi mata



Effectiveness of 2mcg/kgBW Clonidine When Initiating Induction in Reducing Emergence Delirium in Pediatric Ophthalmic Surgery

Rahendra¹, Kadek Yogi Mahendra¹, Christopher Kapuangan¹, Raihanita Zahra¹,
Andi Ade Wijaya Ramlan^{1*}

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia

*corresponding author

ABSTRACT

Background: Emergence delirium is a common condition in pediatric ophthalmic surgery, where the children become agitated, restless, and difficult to manage. The incidence of emergence delirium in RSCM is around 39,7%. Many efforts and strategies have been developed to prevent this unpleasant condition

Methods: . We conduct a double blind randomised control trial in 108 children age 1-8 years old who underwent ophthalmic surgery with general anesthesia in Kirana FKUI-RSCM's operating room in January – March 2020. Participants were randomised into two groups, clonidine groups (n = 54) and control groups (n=54). The clonidine groups received a slowly administered 2 mcg/kgBW IV of Clonidine when initiating induction, and the control group receive NaCl 0,9%. The incidence of emergence delirium, recovery time, transfer time, pain level, and side effects such as hypotension and bradycardia during the postoperative period were recorded. Emergence delirium were evaluated using Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED).

Results: Emergence delirium incidence in the clonidine group was 29,6% while the rate in control group was 31,5% (CI 95% 0,481-2,475; p=0,835). Clonidine group's recovery time is longer than the control group which is 6 minutes and 5 minutes respectively (p=0,998). Moderate pain level was endured by 3,7% of the participants in clonidine group. Hypotension was experienced by 1 patient from each group and bradycardia was found in 2 patients in clonidine group and 3 patients in control group.

Conclusion: Administering 2 mcg/kgBW IV slowly when initiating induction, is not better than placebo at preventing emergence delirium in pediatric ophthalmic surgery.

Keywords: Emergence delirium, Clonidine, Control, pediatric ophthalmic surgery.

PENDAHULUAN

Emergence delirium (ED) atau emergence agitation (EA) adalah suatu kondisi yang umum terjadi pada pasien anak yang menjalani pembedahan, dimana anak menjadi sangat agitasi, memberontak, menangis kencang, berteriak, dan sulit untuk diredakan.¹⁻³ Kondisi ini dapat menyebabkan pasien mencederai diri sendiri maupun orang sekitarnya, serta menyebabkan hal lainnya seperti luka operasi terbuka ataupun akses infus terlepas. Hal ini juga dapat menimbulkan kecemasan dan ketidakpuasan dari orang tua pasien.

Angka kejadian emergence delirium di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) sebesar 39,7% pada seluruh pasien anak yang menjalani pembiusan dengan anestesi inhalasi. Etiologi, faktor pencetus, dan patofisiologi ED masih belum diketahui secara pasti, walaupun diperkirakan penyebab ED adalah multifaktorial.^{2,3} Seiring dengan ditemukannya zat anestesi inhalasi yang dapat bekerja cepat seperti sevofluran dan desfluran, angka kejadian ED semakin meningkat.

Usaha preventif dan terapi terus dilakukan untuk menurunkan insidensi terjadinya kondisi yang tidak menyenangkan ini. Beberapa obat seperti propofol, thiopental, α 2-agonis adrenergik, golongan benzodiazepin, analgetik opioid dan non-opioid telah digunakan sebagai pencegahan terjadinya ED. Klonidin sebagai obat golongan α 2 adrenergik agonis memiliki efek sedatif dan efek antiadrenergik yang dipercaya dapat digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan agitasi. Klonidin diperkirakan cukup efektif karena dapat membuat pasien lebih tenang dan mengurangi rasa nyeri yang dialami pasien.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian klonidin dosis 2 mcg/kgbb sewaktu induksi untuk menurunkan angka kejadian emergence delirium pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan anestesi umum inhalasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar terhadap subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien anak yang akan menjalani operasi dengan anestesi umum menggunakan inhalasi

gas anestesi sevofluran, status fisik American Society of Anesthesiologist (ASA) 1-2 dan lama operasi antara 30 menit sampai dengan 4 jam. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yakni pasien tidak bersedia mengikuti penelitian, pasien menjalani operasi darurat, pasien dengan rencana perawatan pascaoperasi di Pediatric Intensive Care Unit (PICU), pasien dengan gangguan psikologis atau neurologis dan atau dalam terapi obat-obat sedasi, yang menyebabkan anak cenderung kurang aktif dan responsif, pasien memiliki riwayat alergi klonidin, pasien prediksi sulit intubasi dan ventilasi, instabilitas hemodinamik perioperative, dan pasien dengan rencana operasi enukleasi dan strabismus. Subjek penelitian dikeluarkan jika pasien mengalami kegawatdaruratan selama periode perioperatif, terjadi reaksi alergi terhadap klonidin, terjadi laringospasme saat induksi atau emergence, pasien secara tidak terencana membutuhkan perawatan pascaoperasi di PICU dengan atau tanpa bantuan ventilasi mekanik.

Amplop tertutup bernomor hasil randomisasi diberikan kepada residen/dokter anesthesiologi yang bertugas dan akan dibuka pada akhir anestesi. Pasien akan masuk ke dalam kelompok klonidin atau kelompok kontrol sesuai amplop yang didapat. Semua subjek yang ikut serta dalam penelitian hingga masuk ke kamar operasi dengan pendampingan orang tua. Pasien yang masuk ke kamar operasi dengan didampingi orang tua pasien diinduksi dengan sevofluran 8v%, dilakukan pemasangan alat pemantauan antara lain oksimetri denyut, elektrokardiogram, pengukur tekanan darah non-invasif, dan kapnograf, serta dilakukan pemasangan infus untuk jalur obat anestesi. Pemeliharaan anestesi dengan sevofluran 1 MAC (2-2,5 v%). Ventilasi mekanik diberikan dengan volume tidal 6-8 ml/kgbb dan dengan target end-tidal CO₂ (ETCO₂) antara 35-45 mmHg. Residen/dokter anesthesiologi yang bertugas, membuka amplop dan melihat alokasi subjek ke dalam kelompok klonidin atau kontrol tanpa diketahui peneliti. Subjek yang masuk ke dalam kelompok klonidin, diberikan klonidin bolus intravena dosis 2 mcg/kgbb bolus lambat kurang lebih 5 detik. Pada kelompok kontrol tidak diberikan klonidin. Menjelang operasi selesai, pasien dipastikan sudah mendapat antiemetik dan

analgetik parasetamol 15 mg/kgbb intravena. Gas sevofluran dihentikan dan diberikan aliran gas tinggi. Semua subjek dilakukan ekseri setelah pasien bernapas spontan dengan pola napas reguler dan adekuat. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang pulih untuk pemantauan pascaoperasi. Waktu yang dibutuhkan oleh pasien mulai dari gas anestesi inhalasi dihentikan hingga ekseri alat bantu nafas dicatat.

Penilaian ED terhadap subjek dilakukan oleh tim peneliti, yang tidak mengetahui alokasi subjek, begitu pasien tiba hingga 30 menit perawatan di ruang pulih menggunakan skala Aono untuk penapisan awal dan skala PAED. Bila skala Aono ≥ 3 , maka penilaian akan dilanjutkan dengan skala PAED dan bila < 3 penilaian tidak dilanjutkan. Diagnosis ED ditegakkan jika pasien mendapat nilai ≥ 10 pada skala PAED. Pasien dipantau di ruang pulih hingga didapatkan skor Aldrette ≥ 9 tanpa agitasi dan mual-muntah, lalu dicatat waktu yang diperlukan untuk keluar dari ruang pulih. Selama pemantauan di ruang pulih, pasien didampingi oleh orang tua.

Bila pasien didiagnosis dengan ED dengan skor PAED ≥ 16 di ruang pulih, diberikan rescue dose propofol 0,5 mg/kgbb intravena. Pasien lalu diobservasi di ruang pulih, dilakukan manajemen

jalan napas bila diperlukan. Kemungkinan terjadinya hipotensi, desaturasi, dan mual-muntah dicatat. Bila terjadi hipotensi, diberikan cairan kristaloid 20 mg/kgbb intravena.

Analisis dilakukan menggunakan Statistical Package for Social Scientist (SPSS) 20. Data univariat berupa demografik dan karakteristik sampel disajikan dalam bentuk numerik dan kategorik. Jika data univariat memiliki nilai $p > 0.05$ maka data memiliki sebaran normal dan disajikan dalam bentuk Mean (\pm Standar Deviasi) dan jika tidak normal disajikan dalam bentuk Median (Min-Maks). Kemudian dilakukan kembali uji bivariat antara kelompok intervensi dan kontrol dengan variabel independen lainnya. Uji bivariat antara variabel kategorik dengan numerik akan dilakukan uji independen T-Tes untuk sebaran data numerik normal dan Mann-Whitney jika sebaran data numerik tidak normal. Untuk uji bivariat kategorik dengan kategorik menggunakan uji Chi-Square jika syaratnya terpenuhi. Jika tidak terpenuhi, uji menggunakan Fisher exact.

HASIL

Selama periode ini, populasi terjangkau yang didapat sebanyak 117 subjek, dengan 108 subjek

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	Klonidin (n=54)	Kontrol (n=54)	Nilai P
Usia ^a	3 (1-8)	5 (1-8)	0,894
Jenis Kelamin (%)			0,151
Perempuan	20 (37.04)	24 (44.44)	
Laki-laki	34 (62.96)	30 (55.55)	
Berat Badan (kg pembulatan) ^a	15 (6-40)	0	0,614
Status Fisik			0,793
ASA 1	24 (44.44)	21 (38.89)	
ASA 2	30 (55.55)	32 (61.10)	
Durasi Anesthesia (menit) ^a	60 (30-160)	45 (30-180)	0,581
Dosis fentanyl(mcg/kgbb/jam) ^a	0.855 (0-4.5)	1 (0-5)	0,282

^aDisajikan dalam median (minimum-maksimum)

penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan tanpa ada yang dikeluarkan. Sebanyak 6 subjek tidak memenuhi kriteria penerimaan, dan 3 subjek termasuk kriteria penolakan. Dari analisis yang dilakukan (Tabel 1), didapatkan variabel karakteristik subjek penelitian berupa usia, jenis

kelamin, berat badan, status fisik ASA, durasi anestesi, dan dosis fentanyl (mcg/kgbb/jam) yang digunakan. Seluruh data telah diolah dengan Levene Test, dan didapatkan hasil bahwa karakteristik pasien seluruhnya setara. Pada penelitian ini didapatkan hasil median usia di

Tabel 2. Perbandingan kejadian emergence delirium antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Klonidin (n=54)	Kontrol (n=54)	Nilai P	Selisih proporsi (IK 95%)
Tanpa emergence delirium	38 (70.4)	37 (68.5)	0.835	1.091 (0.481- 2.475)
Emergence delirium	16 (29.6)	17 (31.5)		

kelompok klonidin adalah 3 tahun, dengan rentang 1-8 tahun dan median usia di kelompok kontrol adalah 5 tahun dengan rentang 1-8 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa usia 2-7 tahun merupakan faktor resiko terjadinya ED.

Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji

chi square (Tabel 2), tidak didapatkan perbedaan bermakna angka ED pada kelompok klonidin dibandingkan dengan kelompok kontrol pada pasien anak yang menjalani operasi mata ($p = 0,835$). Kelompok klonidin yang mengalami ED adalah 16 dari 54 pasien (29,6%), berbanding 17 dari 54 pasien (31,5%) pada kelompok kontrol.

Tabel 3. Perbandingan angka kejadian ED berdasarkan jenis operasi mata dan durasi operasi

	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih proporsi (IK 95%)
Operasi Katarak ^a				
ED	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,34	0.468 (0.109-2.160)
Tanpa ED	7 (46,7%)	8 (53,3%)		
Operasi bersifat diagnostik ^b				
ED	0(0%)	4 (100%)	0,113	-
Tanpa ED	12 (50%)	12 (50%)		
Operasi Kornea				
ED	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1	1.333 (0.214-8.288)
Tanpa ED	7 (50%)	7 (50%)		
Operasi Rekonstruksi ^b				
ED	3 (60%)	2 (40%)	1	1.111 (0.112-10.986)
Tanpa ED	5 (62,5%)	3 (37,5%)		
Operasi < 60 menit ^a				
ED	6 (40%)	9 (60%)	0,555	1,432(0.434-4.732)
Tanpa ED	21 (48,8%)	22 (51.2%)		
Operasi ≥ 60 menit ^a				
ED	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0,869	0,907 (0.248-2.893)
Tanpa ED	17 (53,1%)	15 (46,9%)		

^aDilakukan uji Chi square

^bDilakukan uji Fisher

Merujuk pada Tabel 3, tidak ditemukan perbedaan bermakna kejadian ED di masing-masing grup terhadap jenis operasi mata. Dari Tabel 3, tidak ditemukan hubungan lama operasi, baik operasi yang berlangsung <60 menit atau ≥60 menit terhadap angka kejadian ED,

dengan nilai $P = 0,555$ dan $P = 0,869$.

Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji mann-whitney (Tabel 4), tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk waktu pulih kelompok klonidin dan kelompok kontrol dengan nilai $P > 0,05$.

Tabel 4. Perbandingan waktu pulih dan waktu pindah antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Klonidin	Kontrol	Nilai P
Waktu pulih (menit)	6 (1-45)	5 (2-20)	0,81
Waktu pindah (menit)	28 (15-56)	29(15-78)	0.998

Dilakukan uji Mann-Whitney

Waktu yang dibutuhkan oleh kelompok klonidin untuk pulih dari anestesi adalah sekitar 6 menit, sedangkan kelompok kontrol sedikit lebih cepat yaitu kurang lebih 5 menit. Sedangkan waktu yang dibutuhkan oleh kelompok klonidin untuk pindah dari ruang pulih ke ruang rawat adalah sekitar 28 menit berbanding dengan 29 menit dari kelompok kontrol

Skala nyeri dinilai saat pasien berada di ruang

pulih dengan menggunakan skala FLACC. Sebelumnya, seluruh pasien telah diberikan analgetik parasetamol 15 mg/kgbb IV saat pengakhiran anestesia. Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji fisher (Tabel 5), tidak didapatkan perbedaan bermakna angka pada derajat nyeri pascaoperasi pada kelompok klonidin dibandingkan dengan kelompok kontrol pada pasien anak yang menjalani operasi mata

Tabel 5. Kejadian nyeri, hipotensi dan bradikardia di ruang pulih

Variabel	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih proporsi (IK 95%)
Skala Nyeri				
Nyeri Ringan	52	54		
Nyeri Sedang	2	0	0.494	0.491 (0.404-0.596)
Nyeri Berat	0	0		
Hipotensi	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1	
Bradikardia	2 (3.7%)	3 (5.6%)	1	-

^bDilakukan uji Fisher

dengan $p = 0,494$

Telah diketahui bahwa efek samping pemberian klonidin adalah hipotensi dan bradikardia. Telah dilakukan uji Fisher untuk kejadian hipotensi dan bradikardi pada seluruh sampel. Dari hasil uji yang dilakukan (Tabel 5), tidak terdapat perbedaan bermakna pada kejadian efek samping hipotensi maupun bradikardia pada kedua kelompok, baik kelompok klonidin maupun kelompok kontrol. Tidak terdapat pula kejadian hipotensi dan bradikardia yang berat sebagai efek samping pemberian klonidin

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa jenis dan durasi operasi tidak memberikan pengaruh yang bermakna ($P > 0,05$) terhadap keluaran ED pada pasien anak. Hasil yang tidak bermakna ini dapat disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya-

yaitu jenis dari tindakan operasi yang dilakukan. Meskipun beragam, namun tindakan operasi yang dilakukan dalam penelitian ini dibatasi hanya pada operasi mata. Operasi mata cenderung tidak membutuhkan waktu yang lama sehingga penggunaan premedikasi melalui berbagai jalur dapat menyambarkan efek dari penggunaan klonidin.

Faktor yang dapat menjadi perancu dalam penelitian ini adalah stres psikologis yang dialami oleh pasien. Upaya peneliti untuk menyamakan faktor perancu tersebut adalah dengan menghadirkan orang tua sewaktu proses induksi dilakukan. Akan tetapi, kehadiran orangtua tidak selalu dapat menurunkan angka kejadian ED.⁷ Sebagian besar pasien anak masih merasa tidak nyaman dan memberontak saat dilakukan induksi dengan sungkup sevofluran. Selain itu, kondisi lingkungan seperti orangtua yang cemas juga bisa menjadi salah satu faktor

risiko terjadinya ED. Hal ini juga turut dipengaruhi oleh tingkat pendidikan orang tua dan interaksi antara anak dengan orang tua.

Skala stres psikologis pra operasi, baik pada anak maupun orang tua, tidak dinilai dalam penelitian ini. Stres psikologis pra operasi pada anak dapat dinilai dengan menggunakan skala PAB atau mYPAS. Suasana hati yang baik sebelum dilakukan pembiusan dianggap berhubungan dengan angka kejadian ED yang rendah. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Kain dkk⁵ dan Beringer dkk⁶ yang menyatakan bahwa skala PAB berkaitan erat dengan kejadian ED pasca operasi. Akan tetapi, hubungan dari penggunaan skala PAB dan mYPAS dengan kejadian agitasi pasca operasi masih menjadi perdebatan pada beberapa literatur.

Klonidin diharapkan dapat menurunkan kejadian ED dengan cara menghambat pelepasan neurotransmitter norepinefrin pada celah sinaps dan α 2-adrenergik di medula presinaps. Hal ini berbeda dengan cara kerja sevofluran yang bekerja dengan cara menghambat neurotransmitter GABA A pada otak. Saat rumatan sevofluran dihentikan, terjadi penurunan aktivitas inhibisi yang pada akhirnya menyebabkan agitasi. Perbedaan mekanisme kerja antara kedua obat tersebut menyebabkan dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara klonidin dengan plasebo dalam mencegah terjadinya ED.

Pemberian klonidin secara bolus menunjukkan gambaran disposisi bifasik, dengan waktu paruh distribusi yang cepat (20 menit) dan waktu paruh eliminasi yang lebih lambat (12-16 jam). Pemberian klonidin pada penelitian ini dilakukan secara bolus lambat dan tanpa pengenceran. Meski begitu, kecepatan dalam pemberian bolus tidak ditetapkan dalam penelitian ini sehingga metode dari pemberian klonidin menjadi bervariasi. Klonidin memiliki onset 30-45 menit, konsentrasi puncak 60-90 menit dan waktu paruh berkisar antara 12-24 jam.

Operasi mata merupakan operasi yang singkat, dengan rentang waktu antara 30 hingga 90 menit. Oleh karena itu, durasi dari operasi mata terkadang lebih singkat bila dibandingkan dengan durasi dari suatu obat anestesi untuk mencapai kadar puncak. Keadaan ini diduga menjadi

salah satu faktor risiko terjadinya ED karena menyebabkan perubahan kondisi fisiologis yang sangat cepat.⁸ Analisa statistik yang dilakukan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan angka kejadian ED yang bermakna antara operasi yang berlangsung lebih dari 60 menit dengan operasi yang berlangsung kurang dari 60 menit. Hal ini menunjukkan bahwa klonidin dengan kadar puncak sekalipun tidak memberikan penurunan angka kejadian ED yang bermakna.

Perbedaan distribusi obat pada pasien anak dan orang dewasa terjadi karena adanya perbedaan permeabilitas membran, ikatan plasma protein, dan total cairan tubuh. Total cairan tubuh dari anak yang berusia 1-8 tahun dapat mencapai 80%. Hal ini menyebabkan anak memiliki volume distribusi yang lebih besar bila dibandingkan dengan orang dewasa, sehingga kebutuhan dosis pada anak juga menjadi lebih besar. Faktor penyebab lain yang juga dapat berpengaruh yaitu mudahnya penetrasi obat melalui sawar darah otak anak yang belum matang. Selain itu, beberapa sistem organ yang belum matur pada anak juga dapat memengaruhi metabolisme maupun ekskresi dari obat anestesi.^{9,10}

Jumlah dan kemampuan protein plasma pada pasien anak lebih rendah bila dibandingkan dengan orang dewasa. Hal ini dapat meningkatkan fraksi obat bebas dari obat-obatan yang memiliki volume distribusi yang besar, sehingga meningkatkan risiko untuk terjadinya toksisitas maupun efek samping dari obat-obatan yang memiliki rentang indeks terapeutik yang sempit.^{9,10} Klirens obat pada ginjal relatif lebih tinggi pada anak. Hal ini disebabkan karena ukuran ginjal yang relatif lebih besar bila dibandingkan dengan ukuran tubuh anak. Klirens ginjal pada neonatus awalnya rendah karena imaturitas organ, namun selanjutnya semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia.^{9,10} Oleh karena berbagai alasan yang telah disebutkan, dapat disimpulkan bahwa penggunaan klonidin sebesar 2 mcg/kgbb yang tidak efektif dalam penelitian ini disebabkan karena kurangnya dosis klonidin yang diperlukan. Akan tetapi, dosis 2 mcg/kgbb ini dikatakan masih cukup aman karena tidak menyebabkan efek samping walaupun metabolisme terjadi pada hepar yang belum matur dan kemampuan

mengikat protein plasma yang masih rendah pada anak.

Ruang pulih kamar operasi mata Kirana memiliki 6 tempat tidur, monitor, dan tenaga terlatih. Pasien yang berada dalam ruangan tersebut tidak hanya pasien anak, namun juga pasien dewasa. Hal ini menyebabkan ruangan tersebut memiliki kondisi yang cukup sibuk dan bising, yang pada akhirnya dapat memicu terjadinya ED pada pasien anak pasca menjalani pembiusan.

Penelitian terdahulu yang meneliti efektivitas klonidin dalam mencegah ED umumnya menggunakan klonidin sebagai premedikasi atau dikombinasikan dengan teknik pembiusan lain, seperti blok perifer maupun neuraksial. Berdasarkan systematic review yang dilakukan oleh Ydemann dkk, didapatkan hanya 2 penelitian yang melibatkan klonidin pada pasien anak.¹¹ Salah satu penelitian yang berada pada systematic review tersebut memiliki hasil yang tidak bermakna, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Lankinen.¹² Penelitian tersebut dilakukan dengan membandingkan penggunaan klonidin 1,5mcg/kgbb dengan tropisetron 0,1 mg/kgbb.

Pemberian klonidin intravena diprediksi dapat memperpanjang waktu pulih dan waktu pindah pasien. Hal ini disebabkan karena klonidin bersifat lipofilik dan dapat menembus sawar darah otak, sehingga memiliki sifat sedasi dan analgesia. Efek sedasi dari penggunaan klonidin disebabkan oleh karena penurunan aktivitas simpatis secara sentral. Dari hasil penelitian, didapatkan bahwa waktu pulih pasien yang mendapat klonidin sebanyak 2 mcg/kgbb yaitu sekitar 6 menit, sedangkan waktu yang diperlukan oleh pasien untuk pindah dari ruang pulih ke ruang perawatan pada penelitian ini juga tidak bermakna jauh, yaitu 28 dan 29 menit untuk kelompok klonidin dan kontrol. Perbedaan waktu pindah dan waktu pulih yang tidak terlalu berbeda jauh antara kelompok klonidin dengan kelompok kontrol dapat disebabkan karena metode randomisasi yang dilakukan dengan uji acak tersamar ganda sehingga memberikan karakteristik kedua kelompok yang relatif sama. Pada penelitian ini, pemberian klonidin tidak menyebabkan waktu pulih dan pindah yang lebih lama karena berkurangnya kebutuhan obat-obatan anestesi pada kelompok klonidin. Pemberian klonidin menurunkan kebutuhan

obat-obatan anestesi hingga 40-60%.¹³ Dengan kebutuhan obat anestesi yang menurun, maka diharapkan tidak terjadi pemanjangan waktu pulih pasien.¹⁴

Dari suatu systematic review, didapatkan bahwa waktu pulih, termasuk waktu membuka mata, ekstubasi, dan kesadaran yang penuh pada pasien yang diberikan klonidin tidak memiliki perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan plasebo, sedangkan pasien yang tiba di ruang pulih dalam kondisi agitasi dan perlu diberikan rescue dose propofol membuat pasien dalam grup kontrol memiliki waktu pindah yang relatif sama dengan kelompok klonidin. Hal ini memengaruhi hasil penelitian karena kondisi ED yang dipantau dihubungkan dengan waktu pindah pasien yang sedikit lebih lama.^{15,16}

Seluruh jalur persarafan nyeri dan nosisepsi telah berkembang dan berfungsi sejak neonatus. Akan tetapi, molekul, neurotransmitter, dan reseptor dari saraf tersebut mengekspresikan stimulus dengan cara yang berbeda-beda sesuai dengan perkembangan usia. Hal ini menyebabkan terjadinya perbedaan respon anak terhadap nyeri pada setiap usia.¹⁷ Selain itu, jalur inhibisi pada korda spinalis juga kurang matur, sehingga persepsi anak terhadap rangsang nyeri dan kurang nyeri juga berbeda. Untuk itu, penting untuk selalu menyertakan orangtua dalam pelayanan terhadap pasien anak.¹⁷

Penggunaan klonidin dipercaya dapat memberikan efek analgesik melalui efek sentral, sehingga penggunaannya sebagai adjuvan pada beberapa intervensi nyeri dapat menurunkan kebutuhan opioid intra maupun pascaoperasi. Berdasarkan hasil analisa statistik, tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam skala nyeri pasien anatara kelompok kontrol dengan kelompok klonidin. Penggunaan fentanyl intraoperatif pada kedua kelompok juga tidak memberikan hasil yang bermakna, yaitu kebutuhan rata-rata fentanyl sebesar 0,8 mcg/kgbb/jam pada kelompok kontrol dan 1 mcg/kgbb/jam pada kelompok kontrol.

Efek samping yang dapat timbul dari pemberian klonidin adalah hipotensi dan bradikardia. Efek samping ini terjadi karena penurunan norepinefrin pada celah sinaps dan penurunan aktivitas simpatis yang bekerja secara perifer maupun sentral, sehingga menyebabkan

penurunan dari tekanan darah dan laju nadi. Dalam beberapa penelitian yang telah dilakukan, hampir seluruhnya menyebutkan tidak adanya kejadian efek samping yang bermakna. Penggunaan klonidin relatif aman bila diberikan dengan dosis 1-3 mcg/kgbb. Hal ini dapat dilihat dengan stabilitas hemodinamik yang ditimbulkan dan penurunan kebutuhan dari obat anestesi lainnya.¹⁸

Pencatatan mengenai waktu terjadinya hipotensi dan bradikardia, dan kemungkinan oculocardiac reflex tidak dilakukan dalam penelitian ini. Kejadian ini dapat terjadi karena proses induksi dengan menggunakan sevofluran 8% dan aliran udara segar yang tinggi. Diketahui bahwa agen anestesi inhalasi menurunkan fungsi kardiovaskuler dan menurunkan MAP, SVR, kontraktilitas, aktivitas simpatis, dan refleksi baroreseptor yang bergantung pada dosis.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, yaitu masih bervariasi jenis operasi mata, mulai dari yang bersifat diagnostik, operasi yang melibatkan banyak tindakan, sampai dengan operasi yang kompleks dan rekonstruksi. Akibatnya, terdapat perbedaan durasi anestesi dan derajat nyeri yang berbeda-beda. Pada penelitian ini juga tidak dicatat atau diteliti tentang skala PAB pada anak yang akan menjalani operasi, sehingga tidak dapat dibandingkan dengan keluaran derajat agitasi pasien. Dapat pula dipertimbangkan untuk pemberian premedikasi medikamentosa pada subjek. Petunjuk teknis pemberian klonidin (cara pengenceran, lama bolus obat) juga tidak dijelaskan dalam cara kerja dan alur penelitian sehingga menyebabkan ketidakseragaman dalam pemberian obat. Sebaiknya disertakan juga mengenai waktu terjadinya hipotensi, bradikardia, atau kejadian intraoperatif lainnya, seperti oculocardiac reflex.

KESIMPULAN

Pemberian klonidin 2 mcg/kgbb yang diberikan saat induksi tidak terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menurunkan kejadian ED pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan angka kejadian ED pada kelompok pasien yang mendapat klonidin 2 mcg/kgbb sebesar 29,6% berbanding dengan angka 31,5%. Tidak ada perbedaan waktu pulih

dan waktu pindah antara kedua kelompok, tidak ada perbedaan derajat nyeri pasien anak yang

SARAN

Penelitian serupa dapat dilakukan dengan menghilangkan faktor-faktor perancu seperti jenis operasi mata yang lebih spesifik dan penilaian dengan skor PAB sebelum dimulainya induksi. Penelitian serupa dilakukan dengan memperjelas cara kerja, proses pemberian obat, dan alur penelitian. Penelitian serupa dapat dilakukan dengan dosis klonidin yang lebih besar hingga 3 mcg/kgbb, dan atau klonidin diberikan menjelang akhir operasi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini. Penelitian ini tidak mendapat sponsor atau bantuan dari pihak manapun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mason KP. Paediatric emergence delirium: A comprehensive review and interpretation of the literature. *Brit J of Anaesth* 2017; 118(3): 335-43.
2. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin in Anaesth*. 2014; 27(3): 309-15.
3. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg*. 2002; 94(6): 1675-76.
4. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anaesth Analg*. 2004;99: 1648-50.
5. Beringer RM, Greenwood R, Kilpatrick N. Development and validation of the pediatric anesthesia behaviour score – an objective measure of behaviour during induction of anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(2): 196-200.
6. Burke CN, Voepel-Lewis T, Hadden S, DeGrandis M, Skotcher S, D'Agostino R. Parental presence on emergence: effect on postanesthesia agitation and parent satisfaction. *J Perianesth Nurs*. 2009;24(4):216-21.

7. Mohkamkar M, Farhoudi F, Alam-Sahebpoor A, Mousavi SA, Khani S, Shahmohammadi S. Postanesthetic emergence agitation in pediatric patients under general anesthesia. *Iran J Pediatr.* 2014(24): 184-90.
8. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanism for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1); 53-72.
9. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3); 295-404.
10. Ydemann M, Nielsen BN, Henneberg S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Lauritsen T et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (prevent agitation): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet Child and Adolescent Health.* 2018; 2(1):15-24
11. Lankinen U, Avela R, Tarkkila. Prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg.* 2006;102(5);1383-6.
12. Basker S, Singh G, Jacob R. Clonidine in pediatrics – a review. *Indian J Anaesth.* 2009;53(3); 270-80.
13. Clonidine and Anaesthesia [Internet]. WFSA Resource Library. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://resources.wfsahq.org/atotw/clonidine-and-anaesthesia/>
14. Munoz MCS, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017;38: 140-53
15. Lin Y, Shen W, Liu Y, Wang Q, Chen Q, Fang Z, Chi W, Gan X. Visual preconditioning reduces emergence delirium in children undergoing ophthalmic surgery: a randomised controlled trial. *Brit J Anaesth.* 2018. 121(2): 476-82
16. Nair S, Neil MJE. Paediatric pain: physiology, assessment and pharmacology. *Anaesthesia tutorial of the week.* 2013
17. Ghai B, Ram J, Chauhan S, Wig J. Effects of clonidine on recovery after sevoflurane anaesthesia in children undergoing cataract surgery. In: *Anaesth Intensive Care* 2010; 38(3):530-37.