

## PENELITIAN

# PERBANDINGAN PERUBAHAN NILAI RATE PRESSURE PRODUCT PADA LARINGOINTUBASI ENDOTRAKEA ANTARA PREMEDIKASI PREGABALIN 225 MG DENGAN CLONIDIN 0,15 MG PER ORAL

Mulyono, Bambang Suryono S\*, Sri Rahardjo\*

RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

\*Konsultan Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito

### ABSTRAK

**Latar belakang:** respon hemodinamik terhadap laringointubasi merupakan stimuli noxious kuat yang dapat ditumpulkan dengan premedikasi yang tepat. Beberapa obat telah digunakan sebagai premedikasi. Penggunaan premedikasi pregabalina dan clonidin telah dilaporkan dapat menumpulkan respon hemodinamik saat laringointubasi endotrakea.

**Tujuan penelitian:** untuk membandingkan perubahan nilai rate pressure product pada tindakan laringointubasi endotrakea antara premedikasi pregabalina 225 mg dengan clonidin 0,15 mg per oral.

**Metode penelitian:** menggunakan percobaan acak terkontrol dengan pembutaan ganda (double blind randomized controlled trial), dengan jumlah subyek penelitian sebanyak 78 pasien, status fisik ASA I dan II yang direncanakan dengan pembedahan elektif dengan anestesi umum di RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Subyek dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 39 pasien. Kelompok P (kelompok yang mendapatkan pregabalina 225 mg) dan kelompok C (kelompok yang mendapatkan clonidin 0,15 mg per oral). Semua pasien diberi preoksigenasi dengan oksigen 100% selama 3 menit, fentanil 1 µg/kg iv, kemudian diinduksi dengan propofol 1,5 mg/kgbb iv dan diberi rocuronium 0,6 mg/kgbb iv. Pengukuran dilakukan terhadap tekanan darah, laju denyut jantung, dan rate pressure product sebelum premedikasi, setelah premedikasi, induksi, dan laringointubasi pada menit ke-1, 3, 5 dan 10. Nilai rate pressure product (RPP) diukur dengan mengalikan tekanan darah sistolik dan laju jantung. Data numerik dianalisis menggunakan paired sample t-test (data berpasangan), dan uji independent t-test (data tidak berpasangan). Sedangkan variabel nominal, digunakan uji chi square. Nilai  $p < 0,05$  secara statistik dinyatakan bermakna dengan tingkat kepercayaan 95%.

**Hasil penelitian:** terdapat perbedaan signifikan secara statistik perubahan nilai rate pressure product (RPP) saat menit 90 setelah premedikasi, setelah induksi, dan menit ke-1, 3, 5, 10 setelah intubasi ( $p < 0,05$ ) antara kedua kelompok, dimana pregabalina menunjukkan perubahan nilai RPP yang lebih rendah dibanding clonidin. Secara klinis tidak ada perbedaan perubahan nilai rate pressure product (RPP) saat menit 90 setelah premedikasi, setelah induksi, menit ke-1, 3, dan 10 setelah intubasi, kecuali menit ke-5 setelah intubasi dimana kelompok pregabalina menunjukkan penurunan 13,3% dibanding 17,0% pada clonidin.

**Kesimpulan:** pada penelitian ini perubahan nilai rate pressure product pada tindakan laringointubasi endotrakea dengan premedikasi pregabalina 225 mg per oral lebih rendah dibanding dengan premedikasi clonidin 0,15 mg per oral.

**Kata kunci:** rate pressure product, laringointubasi endotrakea, pregabalina, clonidin.

### ABSTRACT

**Background:** Hemodynamic response towards laryngointubation is a strong noxious stimuli which can be dampened with precise premedication. Several drugs have been used as premedication. The usage of pregabalina and clonidine as premedication prior to endotracheal intubation could lessen the hemodynamic response.

**Objective:** To compare the change in rate pressure product value for premedication using pregabalin 225 mg and clonidine 0.15 mg per oral prior endotracheal laryngointubation.

**Method:** This is a double blind randomized controlled trial, with a total of 78 subjects with ASA physical status score of I and II scheduled for elective operation under general anesthesia in RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjects are divided into 2 groups with 39 patients respectively. Group P (group receiving pregabalin 225 mg) and group C (group receiving clonidine 0.15 mg per oral). All patients were preoxygenated with 100% oxygen for 3 minutes, fentanyl 1 µg/kg iv, and then induced with propofol 1.5 mg/kgbw iv and administered rocuronium 0.6 mg/kgbw iv. Measurement is done for blood pressure, heart rate, and rate pressure product prior premedication, after premedication, induction, and laryngointubation at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> minute. Rate pressure product (RPP) value is measured by multiplying systolic blood pressure with heart rate. Numeric data is analysed using paired sample t-test, and independent t-test. While nominal variable are analysed using chi square test. Value  $p < 0.05$  is accepted to be statistically significant with 95% confidence level.

**Results:** There is a significant difference in the rate pressure product (RPP) value at 90 minutes after premedication, after induction, and the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> minute after intubation ( $p < 0.05$ ) between both groups, whereby pregabalin showed a lesser change in RPP value than clonidine. Clinically there is no difference in the change of rate pressure product (RPP) value at 90 minutes after premedication, after induction, 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 10<sup>th</sup> minute after intubation except for the 5<sup>th</sup> minute after intubation whereby pregabalin showed a 13.3% decrease as compared to 17.0% with clonidine.

**Conclusion:** In this study the change in rate pressure product value in endotracheal laryngointubation with pregabalin 225 mg per oral premedication is lower than clonidine 0.15 mg per oral premedication.

**Keywords:** rate pressure product, endotracheal laryngointubation, pregabalin, clonidine

## PENDAHULUAN

Laringoskopi dengan atau tanpa intubasi trakea dapat meningkatkan tekanan darah arteri dan katekolamin, sementara intubasi signifikan meningkatkan laju jantung.<sup>(1)</sup> Pasien-pasien dengan hipertensi dilaporkan mempunyai insidensi tinggi terhadap aritmia, iskemia, gagal ventrikel kiri akut dan *cerebrovascular accident* setelah intubasi.<sup>(2,3)</sup> Namun tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakea yang menyebabkan respon peningkatan tekanan darah dan laju jantung dapat dicegah, salah satunya dengan premedikasi clonidin dengan beberapa variasi dosis.<sup>(4,5,6)</sup> Penggunaan adrenoseptor  $\alpha_2$  agonist dikaitkan dengan peningkatan insiden hipotensi dan bradikardi saat anestesi.<sup>(7,8,9)</sup>

Pregabalin adalah obat baru untuk menumpulkan respon laringoskopi intubasi dan menjaga stabilitas hemodinamik pada laringoskopi dan intubasi.<sup>(9,10,11,12,13,14)</sup> Dosis 75 dan 150 mg telah digunakan untuk menumpulkan respon tekanan darah dan laju jantung, dengan hasil belum memuaskan pada respon laju jantung 1 menit setelah laringoskopi intubasi.<sup>(10,12,13,14)</sup> Dosis efektif terendah pemberian pregabalin pada periode pendek perioperatif sebagai analgesi tambahan adalah 225–300 mg/hari,<sup>(15)</sup> sehingga penggunaan dosis pregabalin lebih dari 150

mg sebagai premedikasi untuk menumpulkan respon hemodinamik saat laringointubasi masih memungkinkan. Peningkatan laju jantung dapat menyebabkan perubahan segmen-ST yang mengindikasikan terjadinya iskemia miokard. *Rate pressure product* (RPP) merupakan indeks konsumsi oksigen miokard. RPP lebih dari 22.000 menyebabkan iskemia miokard dan angina.

Berdasarkan uraian di atas penulis bermaksud membuktikan perbandingan perubahan nilai *rate pressure product* pada tindakan laringointubasi endotrakea antara premedikasi pregabalin 225 mg dengan clonidin 0,15 mg per oral.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan uji acak terkontrol dengan pembutaan ganda (*double blind randomized controlled trial*). Sampel penelitian dibagi dua kelompok yaitu Kelompok P (kelompok yang mendapatkan pregabalin 225 mg) dan kelompok C (kelompok yang mendapatkan clonidin 0,15 mg per oral). Alokasi sampel penelitian menggunakan teknik randomisasi. Jumlah sampel penelitian sebanyak 78 pasien dari pasien-pasien yang menjalani prosedur bedah elektif yang menggunakan teknik anestesi umum intubasi oral di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah memenuhi kriteria penelitian.

Kriteria penelitian terdiri dari: (1) kriteria inklusi meliputi: a) Pria atau wanita usia 18-60 tahun. b) Status Fisik ASA I-II. c) Prosedur operasi elektif selain bedah saraf dan seksio sesaria dengan anestesi umum dan intubasi oral. d) Berat 40-60 kg. e) BMI 20-30 kg/m<sup>2</sup>. f) Prediksi intubasi tidak sulit dan penilaian menggunakan hukum *Lemon*, dan g) Pasien setuju berpartisipasi dalam penelitian. (2) Kriteria eksklusi meliputi: a) Pasien dengan kelainan kardiovaskuler, serebrovaskuler, ginjal dan gastrointestinal. b) Pasien yang mendapat terapi dengan obat-obatan anti hipertensi, antidepresan, anti cemas, anti konvulsi, atau anti psikotik, c) Pasien hamil, dan d) Riwayat alergi dengan obat-obatan yang digunakan dalam penelitian, sedangkan kriteria *drop-out* meliputi: a) Tindakan laringoskopi-intubasi berlangsung lebih dari 30 detik. b) Intubasi endotrakea gagal dilakukan dalam 1 kali perlakuan, karena rangsangan berulang akan mempengaruhi validitas pengukuran kardiovaskuler. c) Pelaksanaan laringointubasi melebihi durasi kerja dari obat premedikasi yaitu laringointubasi dilakukan lebih dari 5 jam sejak obat premedikasi diberikan. d) Saat pengukuran di ruang operasi timbul efek samping yang tak dapat dipulihkan segera, sehingga memerlukan penanganan sesuai dengan protokol yang telah ditetapkan.

Pengukuran *outcome* dilakukan dengan mengukur respon tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), dan laju jantung (LJ), yang diukur dengan monitor *non invasive blood pressure* (NIBP). Pengukuran dilakukan sebagai berikut: (a) data dasar pada menit ke-0 saat pasien berada di ruang persiapan pasien, sebelum pemberian obat premedikasi sebagai data dasar (*baseline*) pasien; (b) 90 menit setelah pemberian premedikasi dan setelah pasien diinduksi yaitu setelah diberikan fentanyl 1 µg/kgbb, kemudian propofol 1,5 mg/kgbb dan rocuronium 0,6 mg/kgbb; (c) setelah laringointubasi endotrakea pada menit ke 1, 3,5 dan 10, dan (d) *Rate pressure product* (RPP) dihitung dari tekanan darah sistolik (mmHg) x laju jantung (x/menit).

Analisis data yang digunakan adalah uji komparatif untuk variabel numerik pada masing-

masing kelompok berpasangan diuji dengan *paired sample t-test*, dan perbandingan rerata antar kelompok dengan uji *independent t-test*. Sedangkan variabel nominal, digunakan uji *chi square*. Nilai  $p < 0,05$  secara statistik dinyatakan bermakna dengan tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan komite etik FK UGM, pasien diberi penjelasan mengenai jalannya penelitian, bila menyetujui ikut terlibat dalam penelitian, menandatangani *informed consent*, sedangkan jalannya penelitian adalah sebagai berikut:

Pasien yang sudah terdaftar untuk operasi terencana dan masuk kriteria inklusi penelitian dari pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang pada kunjungan pra operasi pertama oleh residen anestesi. Di bangsal pasien dipasang infus dengan kateter vena no. 18 G pada daerah punggung tangan dan diberikan pemeliharaan dengan cairan infus ringer laktat 2 ml/kgbb/jam. Di ruang persiapan pasien dilakukan pemeriksaan tekanan darah, laju jantung, TAR dan SpO<sub>2</sub>, catat sebagai data *baseline*, kemudian diberikan premedikasi clonidin atau pregabalina kapsul dengan sedikit air putih (tidak lebih dari 5 ml atau satu sendok teh) dan dicatat jam pemberian obat. Penyediaan obat sesuai amplop randomisasi dan pembagian pasien dilakukan oleh petugas khusus (pembantu peneliti) kemudian dipersiapkan sesuai prosedur rutin. Diberikan cairan pengganti puasa dengan ringer laktat 2 ml/kgbb/jam selama 90 menit. Setelah menit ke-90, dilakukan pengukuran TDS, TDD, LJ, TAR dan SpO<sub>2</sub>, catat sebagai data menit ke-90 setelah premedikasi, kemudian pasien dibawa ke ruang operasi.

Di kamar operasi, dinilai skala sedasi *Ramsay*, ditanyakan keluhan sehubungan komplikasi, Mencatat jam induksi, ukur TDS, TDD, TAR, LJ dan SpO<sub>2</sub>, kemudian preoksigenasi dengan O<sub>2</sub> 100% selama 3 menit. Diberikan fentanyl 1 µg/kg iv, setelah 1 menit kemudian diinduksi dengan propofol 1,5 mg/kgbb iv, setelah reflek bulu mata pasien menghilang dilakukan ventilasi dengan oksigen 100%, setelah ventilasi terkuasai diberi rocuronium 0,6 mg/kgbb, lakukan pengukuran TDS, TDD, TAR, LJ dan SpO<sub>2</sub>, catat sebagai data

setelah induksi. Laringointubasi endotrakea dilakukan 2 menit setelah pemberian rocuronium, setelah terintubasi diberikan ventilasi dengan O<sub>2</sub> 100%. Pencatatan TDS, TDD, TAR, dan LJ pada menit ke-1, 3, 5, 10 setelah intubasi. Agen inhalasi anestesi dan N<sub>2</sub>O dialirkan 3 menit setelah terintubasi. Apabila dalam pelaksanaan penelitian timbul efek samping: 1) Hipotensi (TDS < 90 mmHg atau penurunan > 25 % dari data dasar, selama > 60 detik) akan diberikan ephedrine 5 mg iv. bolus. 2) Bradikardia (laju jantung < 45 kali/menit) akan diterapi dengan sulfas atropin 0,5 mg. 3) Takikardia (laju jantung > 130 kali/menit, selama > 60 detik) atau hipertensi (TDS > 200 mmHg atau peningkatan > 25% diatas baseline selama

> 60 detik) diterapi dengan memberi tambahan propofol 25% dari dosis induksi. Paska operasi lakukan pengamatan efek samping obat sampai 3 jam diruang pemulihan. Penanganan terhadap efek samping dari masing-masing obat berdasarkan pada gejala yang timbul, dievaluasi, dimonitor dan diterapi sesuai kondisi klinis pasien.

**HASIL PENELITIAN**

Data demografi pasien antara kedua kelompok meliputi: umur, berat badan, tinggi badan, *Body Mass Index* (BMI), waktu intubasi, jarak antara obat diberikan sampai induksi, jenis kelamin, klasifikasi ASA, dan tingkat pendidikan, dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data demografi, durasi intubasi intubasi dan rentang waktu premedikasi dengan induksi pada kedua kelompok (N = 78)

Variabel	Pregabalin (rerata ± SD)	Clonidin (rerata ± SD)	p
Umur (tahun)	39,90 ± 13,586	41,31 ± 12,159	0,630
Berat Badan (kg)	55,85 ± 5,833	53,67 ± 5,864	0,104
Tinggi Badan (cm)	159,28 ± 5,356	157,97 ± 6,072	0,316
BMI	21,98 ± 1,845	21,45 ± 1,508	0,168
Jenis kelamin, N (%)			
Laki-laki	17 (43,6%)	22 (56,4%)	0,183
Perempuan	22 (56,4%)	17 (43,6%)	
Status fisik ASA, N (%)			
ASA I	20 (47,6%)	22 (52,4%)	0,410
ASA II	19 (52,8%)	17 (47,2%)	
Tingkat pendidikan, N (%)			
SD	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,626
SMP	6 (60,0%)	4 (40,0%)	
SMA	23 (53,5%)	20 (46,5%)	
Perguruan tinggi	8 (42,1%)	11 (57,9%)	

\* p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Dari tabel 1 dilaporkan bahwa kedua kelompok mempunyai karakteristik umum yang sebanding dimana rerata umur, rerata berat badan, rerata tinggi badan, rerata *Body Mass Index* (BMI), durasi intubasi, rentang waktu antara obat diberikan sampai induksi, prosentase jenis kelamin, prosentase klasifikasi ASA, dan prosentase tingkat pendidikan tidak berbeda bermakna secara statistik karena semua nilai p pada variabel

tersebut lebih besar dari 0,05 (p > 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa karakteristik umum subyek antara kedua kelompok homogen, sehingga dapat dibandingkan dan tidak ikut mempengaruhi hasil dari penelitian ini.

Hasil penelitian terkait dengan perubahan tekanan darah sistolik dengan *baseline* pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Perbandingan perubahan tekanan darah sistolik dengan *baseline* masing-masing kelompok

Kelompok	Waktu pengukuran	Rerata ± SD (mmhg)	Perbedaan (mmhg)	Prosentase perbedaan	p value
Pregabalin Clonidin	<i>baseline</i>	129,21 ± 3,83			
		128,82 ± 6,39			
Pregabalin Clonidin	Menit 90 setelah premedikasi	125,15 ± 3,31	↓ 4,051	↓ 3,1%	0,001*
		121,46 ± 5,78	↓ 7,359	↓ 5,7%	0,001*
Pregabalin Clonidin	Setelah induksi	114,64 ± 2,93	↓ 14,564	↓ 11,3%	0,001*
		107,77 ± 4,73	↓ 21,027	↓ 16,3%	0,001*
	Setelah laringointubasi				
Pregabalin Clonidin	Menit ke-1	126,00 ± 2,80	↓ 3,205	↓ 2,5%	0,001*
		134,54 ± 5,61	↑ 5,718	↑ 4,4%	0,001*
Pregabalin Clonidin	Menit ke-3	122,69 ± 2,35	↓ 6,513	↓ 5,0%	0,001*
		130,10 ± 5,23	↑ 1,282	↑ 1,0%	0,001*
Pregabalin Clonidin	Menit ke-5	118,59 ± 2,15	↓ 10,615	↓ 8,2%	0,001*
		122,33 ± 4,95	↓ 6,487	↓ 5,0%	0,001*
Pregabalin Clonidin	Menit ke-10	115,05 ± 1,88	↓ 14,154	↓ 11,0%	0,001*
		118,03 ± 3,96	↓ 10,795	↓ 8,4%	0,001*

p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Dari tabel 2 di atas dapat dilaporkan bahwa terdapat perbedaan signifikan secara statistik (p < 0,05) perubahan tekanan darah sistolik dengan *baseline* mulai menit 90 setelah premedikasi sampai menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea pada kedua kelompok, dimana penurunan lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding clonidin saat menit 90 setelah premedikasi dan sesudah induksi, tetapi penurunan lebih besar pada

kelompok pregabalin dibanding clonidin setelah laringointubasi endotrakea. Secara klinis tidak ada terdapat perbedaan, keduanya menunjukkan perubahan tekanan darah sistolik ≤ 15%, kecuali saat setelah induksi dimana tekanan darah sistolik turun sebesar 11,3% pada kelompok pregabalin dibanding 16,3% pada clonidin.

Untuk melihat perubahan laju jantung kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Perbandingan perubahan laju jantung dengan *baseline* masing-masing kelompok

Kelompok	Waktu pengukuran	Rerata ± SD (x/m)	Perbedaan (x/m)	Prosentase perbedaan	p value
Pregabalin Clonidin	<i>baseline</i>	91,08 ± 3,76			
		92,08 ± 3,98			
Pregabalin Clonidin	90 menit setelah premedikasi	86,97 ± 3,62	↓ 4,103	↓ 4,5%	0,001*
		86,56 ± 4,00	↓ 5,513	↓ 6,0%	0,001*
Pregabalin Clonidin	Setelah induksi	82,92 ± 4,72	↓ 8,160	↓ 8,9%	0,001*
		75,15 ± 3,07	↓ 16,923	↓ 18,4%	0,001*
	Setelah laringointubasi				

Kelompok	Waktu pengukuran	Rerata ± SD (x/m)	Perbedaan (x/m)	Prosentase perbedaan	p value
Pregabalin	Menit ke-1	90,77 ± 4,79	↓0,308	↓ 0,3%	0,534
Clonidin		87,87 ± 3,85	↓ 4,205	↓4,6%	0,001*
Pregabalin	Menit ke-3	88,44 ± 4,75	↓2,641	↓ 2,9%	0,001*
Clonidin		84,00 ± 3,43	↓ 8,077	↓ 8,8%	0,001*
Pregabalin	Menit ke-5	85,28 ± 4,45	↓5,795	↓ 6,4%	0,001*
Clonidin		80,31 ± 3,14	↓11,769	↓12,8%	0,001*
Pregabalin	Menit ke-10	82,92 ± 4,45	↓8,154	↓ 9,0%	0,001*
Clonidin		73,28 ± 2,72	↓18,795	↓20,4%	0,001*

p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Pada tabel 3 dilaporkan bahwa terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) perubahan laju jantung dengan *baseline* mulai menit 90 setelah premedikasi sampai menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea pada kelompok clonidin, sementara kelompok pregabalin juga menunjukkan penurunan signifikan secara statistik, kecuali menit ke-1 setelah laringointubasi terjadi penurunan tidak signifikan. Penurunan lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding clonidin. Secara klinis tidak ada terdapat

perbedaan, keduanya menunjukkan perubahan laju jantung  $\leq 15\%$ , kecuali saat setelah induksi dimana laju jantung turun sebesar 8,9% pada kelompok pregabalin dibanding 18,4% pada clonidin dan menit ke-10 setelah laringointubasi dimana laju jantung turun sebesar 9,0% pada kelompok pregabalin dibanding 20,4% pada clonidin.

Untuk melihat perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 4 berikut.

Tabel 4. Perbandingan perubahan nilai *rate pressure product* dengan *baseline* masing-masing kelompok

Kelompok	Waktu pengukuran	Rerata ± SD (mmHg.x/m)	Perbedaan (mmHg.x/m)	Prosentase perbedaan	p value
Pregabalin	baseline	11670,10 ± 630,30			
Clonidin		11869,15 ± 895,58			
Pregabalin	Menit 90 setelah premedikasi	10885,15 ± 530,10	↓ 784,949	↓ 6,7%	0,001*
Clonidin		10519,77 ± 780,27	↓ 1349,385	↓ 11,4%	0,001*
Pregabalin	Setelah induksi	9502,64 ± 527,72	↓ 2167,462	↓ 18,6%	0,001*
Clonidin		8165,26 ± 521,28	↓ 3703,897	↓ 31,2%	0,001*
	Setelah laringointubasi				
Pregabalin	Menit ke-1	11435,26 ± 622,97	↓ 234,846	↓ 2,0%	0,001*
Clonidin		12013,13 ± 851,08	↑ 143,974	↑1,2%	0,245
Pregabalin	Menit ke-3	10854,56 ± 585,04	↓ 815,538	↓ 7,0%	0,001*
Clonidin		10925,54 ± 577,46	↓ 943,615	↓ 8,0%	0,001*
Pregabalin	Menit ke-5	10112,77 ± 544,62	↓ 1557,333	↓ 13,3%	0,001*
Clonidin		9848,31 ± 499,13	↓2020,846	↓ 17,0%	0,001*
Pregabalin	Menit ke-10	9530,46 ± 523,71	↓ 2139,641	↓ 18,3%	0,001*
Clonidin		8645,08 ± 346,02	↓ 3224,077	↓ 27,2%	0,001*

p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Pada tabel 4 dilaporkan bahwa terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) dengan *baseline* mulai menit 90 setelah premedikasi sampai menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea pada kedua kelompok, kecuali menit ke-1 setelah laringointubasi dimana pada kelompok clonidin menunjukkan peningkatan yang tidak signifikan secara statistik. Perubahan nilai RPP lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding clonidin, dimana terjadi penurunan kecuali saat menit ke-1 setelah laringointubasi endotrakea pada kelompok clonidin terjadi peningkatan.

Secara klinis tidak terdapat perbedaan, keduanya menunjukkan perubahan nilai *rate pressure product* (RPP)  $\leq 15\%$  saat menit 90 setelah premedikasi, menit ke-1, dan 3 setelah laringointubasi dan RPP  $> 15\%$  saat setelah induksi dan menit ke-10 setelah laringointubasi, kecuali saat menit ke-5 terdapat perbedaan dimana kelompok pregabalin menunjukkan penurunan 13,3% dibanding 17,0% pada clonidin.

Hasil penelitian terkait dengan perbandingan perubahan hemodinamik antara kedua kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel 5 berikut.

Tabel 5. Perbandingan perubahan hemodinamik antara kedua kelompok

Kelompok	Waktu pengukuran	Tekanan darah sistolik $\pm$ SD (mmHg)	Laju jantung (x/m)	<i>Rete pressure product</i> (mmHg.x/m)
Pregabalin	baseline	129,21 $\pm$ 3,83	91,08 $\pm$ 3,76	11670,10 $\pm$ 630,30
Clonidin		128,82 $\pm$ 6,39	92,08 $\pm$ 3,98	11869,15 $\pm$ 895,58
<i>p value</i>		0,748	0,258	0,260
Pregabalin	Menit 90 setelah premedikasi	125,15 $\pm$ 3,31	86,97 $\pm$ 3,62	10885,15 $\pm$ 530,10
Clonidin		121,46 $\pm$ 5,78	86,56 $\pm$ 4,00	10519,77 $\pm$ 780,27
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,001*
Pregabalin	Setelah induksi	114,64 $\pm$ 2,93	82,92 $\pm$ 4,72	9502,64 $\pm$ 527,72
Clonidin		107,77 $\pm$ 4,73	75,15 $\pm$ 3,07	8165,26 $\pm$ 521,28
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,001*
	Setelah laringointubasi			
Pregabalin	Menit ke-1	126,00 $\pm$ 2,80	90,77 $\pm$ 4,79	11435,26 $\pm$ 622,97
Clonidin		134,54 $\pm$ 5,61	87,87 $\pm$ 3,85	12013,13 $\pm$ 851,08
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,006*
Pregabalin	Menit ke-3	122,69 $\pm$ 2,35	88,44 $\pm$ 4,75	10854,56 $\pm$ 585,04
Clonidin		130,10 $\pm$ 5,23	84,00 $\pm$ 3,43	10925,54 $\pm$ 577,46
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,0194*
Pregabalin	Menit ke-5	118,59 $\pm$ 2,15	85,28 $\pm$ 4,45	10112,77 $\pm$ 544,62
Clonidin		122,33 $\pm$ 4,95	80,31 $\pm$ 3,14	9848,31 $\pm$ 499,13
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,001*
Pregabalin	Menit ke-10	115,05 $\pm$ 1,88	82,92 $\pm$ 4,45	9530,46 $\pm$ 523,71
Clonidin		118,03 $\pm$ 3,96	73,28 $\pm$ 2,72	8645,08 $\pm$ 346,02
<i>p value</i>		0,001*	0,001*	0,001*

$p < 0,05$  = berbeda bermakna secara statisti

Dari tabel 5 di atas menunjukkan terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,01$ ) perubahan tekanan darah sistolik mulai menit 90 setelah premedikasi sampai dengan menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea antara kedua kelompok, dimana penurunan lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding clonidin saat menit 90 setelah premedikasi dan sesudah induksi, tetapi

penurunan lebih besar pada kelompok pregabalin dibanding clonidin setelah laringointubasi endotrakea. Terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,01$ ) perubahan laju jantung mulai menit 90 setelah premedikasi sampai dengan menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea antara kedua kelompok, dimana penurunan lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding

clonidin. Terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,01$ ) perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) mulai menit 90 setelah premedikasi sampai dengan menit ke-10 setelah laringointubasi endotrakea antara kedua kelompok, dimana penurunan lebih rendah pada kelompok pregabalin dibanding clonidin, kecuali pada menit ke-1 setelah laringointubasi endotrakea, dimana pregabalin menunjukkan penurunan sementara clonidin peningkatan.

Pada penelitian ini Skala sedasi *Ramsay* preinduksi kedua kelompok penelitian berada pada skala 2 (kooperatif, berorientasi dan tenang) dan skala 3 (mengantuk tapi respon terhadap panggilan). Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan skor *ramsay* yang terdiri dari skor *ramsay* 2 dan 3 pada kedua kelompok terdapat perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) tingkat sedasi antara kedua kelompok, dimana didapatkan peningkatan derajat sedasi yang lebih besar pada kelompok pregabalin dibanding clonidin.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok pada pengukuran menit ke-90 setelah pemberian premedikasi dengan *baseline* menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik, dimana premedikasi pregabalin menunjukkan perubahan lebih rendah dibanding clonidin. Perbandingan perubahan secara klinis menunjukkan penurunan RPP sebesar 6,7% pada kelompok pregabalin dan 11,4% pada clonidin. Penurunan nilai RPP disebabkan adanya penurunan baik pada tekanan darah sistolik (TDS) maupun laju jantung yang juga mengalami penurunan berbeda pada kedua kelompok. Hal ini menunjukkan pemberian premedikasi kedua obat tersebut mempunyai kemampuan sebagai sedasi, analgesia dan mengurangi stress autonom sehingga dapat digunakan sebagai obat premedikasi yang efektif untuk tujuan tersebut.

Perubahan nilai RPP setelah induksi dengan *baseline* menunjukkan penurunan nilai RPP pada kedua kelompok. Perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok menunjukkan adanya

perbedaan signifikan secara statistik, dimana premedikasi pregabalin menunjukkan perubahan lebih rendah dibanding clonidin. Perbandingan perubahan secara klinis nilai RPP antar kelompok menunjukkan penurunan sebesar 18,6% pada kelompok pregabalin dan 31,2% pada clonidin. Penurunan nilai RPP disebabkan adanya penurunan baik pada TDS maupun laju jantung yang juga mengalami penurunan berbeda pada kedua kelompok. Penurunan ini dapat dihubungkan dengan penggunaan propofol sebagai obat induksi dan fentanyl sebagai analgesia. Penelitian ini menggunakan propofol sebagai agen induksi anestesi yang dapat menimbulkan bradikardia dan hipotensi, sehingga pemberiannya akan meningkatkan derajat penurunan hemodinamik. Sinus bradikardi yang sering terjadi pada pasien dewasa sehat saat anestesi dihubungkan dengan penggunaan opioid atau anestesi yang dalam dan setelah injeksi cepat analgesia opioid kerja singkat intravena seperti remifentanyl, alfentanil dan fentanyl. Terdapat beberapa laporan terjadinya *profound bradycardia* dikaitkan dengan penggunaan propofol.<sup>(16)</sup> Tanpa adanya rangsangan nosiseptor ditambah dengan mekanisme kerja clonidin sebagai simpatolitik, yang menstimulasi *prejunctional inhibitory* reseptor  $\alpha$ -2 adrenergik pada pusat vasomotor medulla oblongata menyebabkan menurunkan *outflow* simpatis (simpatolitik), yang bermanifestasi vasodilatasi perifer, penurunan tekanan darah, laju jantung dan curah jantung, sehingga pemberian premedikasi clonidin menyebabkan penurunan nilai RPP yang lebih besar pada kelompok ini.

Perubahan nilai RPP saat menit ke-1 setelah laringointubasi dari *baseline* menunjukkan penurunan nilai RPP pada kelompok pregabalin, sedangkan pada kelompok clonidin mengalami peningkatan. Perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ). Perbandingan perubahan secara klinis nilai RPP antar kelompok menunjukkan tidak adanya perbedaan. Hal ini menunjukkan penurunan nilai RPP menit ke-1 setelah laringointubasi lebih besar pada pemberian premedikasi pregabalin dibanding clonidin, dengan



demikian respon lonjakan hemodinamik akibat tindakan laringointubasi dapat ditekan, sehingga efek samping lonjakan hemodinamik dapat dicegah. Penurunan nilai RPP pada kelompok pregabalin disebabkan penurunan pada laju jantung maupun tekanan darah sistolik sedangkan peningkatan nilai RPP pada kelompok clonidin didominasi oleh adanya peningkatan tekanan darah sistolik, sementara laju jantung menurun. Hasil ini mendukung bahwa proses intubasi terdiri dari beberapa fase yang berbeda dan efek pada respon hemodinamik juga berbeda. Intubasi orotrakea terdiri dari 2 fase: *Direct laryngoscopy* dan memasukkan tube endotrakeal melalui korda vokalis dan trachea.<sup>(17)</sup> Dari studi Singh, (2003),<sup>(17)</sup> Shinji (2002)<sup>(18)</sup> dan Hassan (1991)<sup>(3)</sup> menunjukkan bahwa peningkatan tertinggi pada laju jantung terjadi saat intubasi laring dan endotrakea sedangkan peningkatan tekanan darah tertinggi terjadi pada saat laringoskopi. Inilah salah satu yang menyebabkan perbedaan respon tekanan darah dan laju jantung tersebut, disamping mekanisme kerja dari masing-masing obat. Laju jantung terutama ditentukan oleh pengaruh sistem saraf otonom. Clonidin bekerja sebagai simpatolitik sentral dan menurunkan sekresi ketekolamin di perifer, meningkatkan tonus parasimpatis sehingga efek terhadap laju jantung lebih besar dibandingkan yang ditimbulkan pregabalin yang bekerja sebagai *calcium channel blocker* pada subunit  $\alpha_2\delta$  voltage dependent calcium channels (VDCC). Memis *et al.*, (2006)<sup>(19)</sup> melaporkan bahwa penghambatan pengeluaran  $Ca^{2+}$  dari sel-sel otot menyebabkan relaksasi otot polos. Penghambatan ini juga mungkin sama seperti mekanisme kerja *calcium channel blocker* (CCB) sehingga dapat menurunkan kontraktilitas otot jantung, menurunkan laju jantung, menurunkan aktivitas nodus sinoatrial dan bersifat vasodilator. Mekanisme ini yang mungkin menjelaskan efektifitas gabapentinoid dalam menekan respon hemodinamik saat laringointubasi.

Perubahan nilai RPP saat menit ke-3 setelah laringointubasi dari *baseline* menunjukkan penurunan nilai RPP pada kedua kelompok. Perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok

menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ), dimana penurunan lebih rendah pada pregabalin dibanding clonidin. Perbandingan perubahan secara klinis nilai RPP antar kelompok menunjukkan tidak adanya perbedaan. Penurunan nilai RPP pada kelompok pregabalin disebabkan adanya penurunan baik tekanan darah sistolik maupun laju jantung, sementara kelompok clonidin didominasi oleh laju jantung yang menurun lebih cepat dibanding pregabalin. Pregabalin menunjukkan stabilitas RPP yang lebih baik dibanding clonidin sampai menit ke-3 setelah laringointubasi, keadaan ini disebabkan mekanisme kerja clonidin dalam menekan laju jantung yang dominan sehingga dengan cepat RPP akan turun.

Perubahan nilai RPP saat menit ke-5 setelah laringointubasi dari *baseline* menunjukkan penurunan nilai RPP pada kedua kelompok. Perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ), dimana penurunan lebih rendah pada pregabalin dibanding clonidin. Perbandingan perubahan secara klinis nilai RPP antar kelompok menunjukkan adanya perbedaan, dimana kelompok pregabalin menunjukkan penurunan 13,3% dibanding 17,0% pada clonidin. Hal ini menunjukkan perubahan nilai RPP menit ke-5 setelah laringointubasi lebih rendah pada pemberian premedikasi pregabalin dibanding clonidin. Penurunan nilai RPP pada kelompok pregabalin disebabkan adanya penurunan baik tekanan darah sistolik maupun laju jantung, sementara kelompok clonidin didominasi oleh laju jantung.

Perubahan nilai RPP saat menit ke-10 setelah laringointubasi dari *baseline* menunjukkan penurunan nilai RPP pada kedua kelompok. Perbandingan perubahan nilai RPP antar kelompok menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ), dimana penurunan lebih rendah pada pregabalin dibanding clonidin. Perbandingan perubahan secara klinis nilai RPP antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan, walaupun penurunan lebih rendah pada pregabalin dibanding clonidin. Hal ini menunjukkan perubahan nilai RPP

menit ke-10 setelah laringointubasi lebih rendah pada pemberian premedikasi pregabalin dibanding clonidin. Penurunan nilai RPP pada kelompok pregabalin disebabkan adanya penurunan baik tekanan darah sistolik maupun laju jantung, sementara kelompok clonidin didominasi oleh laju jantung.

Pemberian agen inhalasi serta N<sub>2</sub>O mempengaruhi tingkat penurunan nilai RPP pada menit ke-5 dan 10 setelah laringointubasi. Agen anestesi inhalasi dapat mempengaruhi laju jantung dengan merubah aktifitas sinoatrial nodus atau autonom. Mekanisme ini dapat menyebabkan bradikardia yang dapat sebagai akibat depresi konduksi atrioventrikuler. Efek ini juga dapat dipotensiasi oleh pemberian *calcium channel blocker* (CCB). Agen inhalasi menurunkan tekanan arterial sebagai akibat penurunan curah jantung atau penurunan resistensi vaskuler sistemik. Efek hipotensi ini dipotensiasi oleh pemberian *calcium channel blocker* (CCB), *beta blocker*, *angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitor* dan obat-obat anti hipertensi lainnya.<sup>(16)</sup> Semenjak menit ke-5 sampai menit ke-10 setelah laringointubasi pemberian agen inhalasi dan N<sub>2</sub>O menambah efek hipotensi dan bradikardi yang terutama terjadi pada premedikasi clonidin, sehingga menyebabkan penurunan RPP yang lebih besar.

*Rate pressure product* (RPP) digunakan untuk mengukur kebutuhan oksigen miokard. RPP yang besar merupakan indikator adanya potensi bahaya iskemia miokard, tetapi RPP yang terlalu rendah tidak berarti menghilangkan resiko iskemia. Pasien hipotensi dan takikardi dapat mempunyai RPP yang normal, tetapi baik takikardi (meningkatkan kebutuhan oksigen) maupun hipotensi (menurunkan suplai oksigen) dapat menyebabkan iskemia miokard. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik menit ke-90 setelah premedikasi dan setelah induksi dengan *baseline* signifikan secara statistik pada kedua kelompok. Pada data menit ke-1, 3, 5 dan 10 setelah laringointubasi pada kelompok pregabalin didapatkan penurunan bermakna secara statistik, sementara pada menit ke-1 dan 3 setelah laringointubasi pada kelompok clonidin meningkat

signifikan secara statistik tetapi pada menit ke-5 dan 10 mengalami penurunan. Hal ini menunjukkan premedikasi pregabalin menghasilkan penurunan tekanan darah sistolik yang lebih baik dibanding clonidin, sehingga dapat digunakan sebagai obat premedikasi terhadap pasien-pasien dengan kecenderungan terjadi peningkatan tekanan darah tanpa kenaikan laju denyut jantung. Adanya peningkatan tekanan darah menyebabkan peningkatan kerja miokard melalui peningkatan *afterload* dan tegangan dinding ventrikel kiri. Kondisi ini tidak diperbolehkan pada pasien-pasien dengan penyakit jantung iskemia atau hipertrofi ventrikel kiri, dimana keseimbangan suplai oksigen dan kebutuhan oksigen miokard mudah terganggu. Peningkatan tekanan darah juga meningkatkan resiko iskemia, infark dan perdarahan pada organ-organ lain, misalnya otak. Hipertensi saat anestesi yang paling sering disebabkan peningkatan tonus simpatis dan resistensi vaskuler sistemik yang merupakan respon fisiologis sebagai akibat anestesi yang kurang dalam, nyeri, dan manipulasi jalan nafas atau tindakan operasi.<sup>(16)</sup> Kebutuhan oksigen tergantung pada tingkat beban kerja jantung, dimana tergantung pada tekanan sistolik dan curah jantung. Kebutuhan oksigen meningkat disproporsional terhadap peningkatan sistolik, dibanding curah jantung, sehingga jika kerja jantung ditingkatkan oleh karena kenaikan sistolik, kebutuhan oksigen miokard adalah lebih besar dibanding jika kenaikan kerja jantung akibat peningkatan curah jantung. Peningkatan kerja jantung karena '*Pressure*' adalah lebih berharga daripada karena '*volume*' dalam terminologi konsumsi oksigen.<sup>(20)</sup> Hassan *et al.*,<sup>(3)</sup> melaporkan insiden yang tinggi aritmia, iskemia, gagal ventrikel kiri akut dan *cerebrovascular accident* setelah intubasi pada pasien-pasien hipertensi.

Laju denyut jantung pada menit ke-90 setelah premedikasi sampai menit ke-10 setelah laringointubasi dengan *baseline* menunjukkan penurunan signifikan secara statistik pada premedikasi clonidin dibanding pregabalin. Hal ini menunjukkan premedikasi clonidin 0,15 mg menghasilkan penurunan laju denyut jantung yang lebih besar dibanding pregabalin 225

mg, sehingga dapat digunakan sebagai obat premedikasi terhadap pasien-pasien dengan kecenderungan terjadi peningkatan tekanan darah disertai kenaikan laju denyut jantung. Pada penelitian ini penurunan RPP yang terjadi saat setelah induksi dan menit ke 10 setelah intubasi lebih besar pada premedikasi clonidin, penurunan ini memerlukan kewaspadaan adanya bahaya iskemia. Penurunan laju jantung akan menurunkan kebutuhan oksigen tetapi penurunan yang berlebihan akan menyebabkan penurunan tekanan darah yang menyebabkan penurunan perfusi arteri koroner yang dapat menyebabkan iskemia miokard. Beberapa pasien dengan resiko adanya penyumbatan arteri koroner seperti umur  $\geq 60$  tahun, hipertensi, diabetes, perokok dan hiperlipidemia, maupun penyakit penyumbatan pembuluh darah otak adalah beresiko terhadap penurunan perfusi ini. Ketika laju jantung turun dibawah 40 x/menit akan menyebabkan hipotensi dan penurunan perfusi.<sup>(21)</sup> Autoregulasi koroner bekerja pada batas tekanan perfusi koroner antara 60-180 mmhg.<sup>(15)</sup> Vasodilatasi yang berlebihan dan adanya stenosis arteri koroner menggagalkan autoregulasi, sehingga aliran darah koroner menjadi tergantung tekanan.<sup>(22)</sup> Begitu juga pada organ yang lain misal otak, autoregulasi normal otak bekerja pada tekanan arteri rerata 50-150 mmhg, ketika autoregulasi tidak bekerja maka aliran darah serebral tergantung pada tekanan perfusi serebral.<sup>(23)</sup> Pada batas tekanan arteri rerata sebesar 90–200 mmHg, aliran darah renal adalah tidak tergantung oleh tekanan perfusi, autoregulasi terjadi pada batas tekanan perfusi arteri yang lebar (80–180 mmHg), *glomerulus filtration rate* (GFR) dan aliran darah ke renal akan menurun ketika tekanan arteri rerata turun dibawah 70 mmHg, dan GFR berhenti pada *mean arteri pressure* (MAP) 40–50 mmHg.<sup>(24)</sup> Monk *et al.*,<sup>(25)</sup> melakukan studi hubungan antara manajemen anestesi dengan mortalitas dalam satu tahun pada operasi non kardiak. Studi ini meliputi 880 pasien. *Multivariate analysis* mengindikasikan 3 prediktor signifikan mortalitas dalam satu tahun. Salah satu dari prediktor ini adalah hipotensi intra operatif. Hipotensi sistolik <80 mmHg meningkatkan resiko mortalitas sebesar (RR)

1.036 per menit (95 % CI 1.006-1.066). Walsh *et al.*,<sup>(26)</sup> melakukan analisis prospektif dengan penuntun data dari 33.000 pasien yang menjalani operasi non kardiak. Mereka menemukan bahwa tekanan arteri rerata 55 mmHg secara independen berhubungan dengan berkembangnya *acute kidney injury*, *myocardial injury*, dan komplikasi kardiak. Besarnya resiko ini dipengaruhi oleh lamanya TAR < 55 mmHg, sehingga lamanya TAR < 55 mmHg berhubungan dengan keselamatan pasien.

Penelitian ini menunjukkan bahwa premedikasi pregabalin 225 mg per oral yang diberikan 90 menit sebelum operasi dapat menekan respon tekanan darah dan laju jantung pada intubasi endotrakea. Penelitian ini mendukung penelitian Gupta *et al.*<sup>(9)</sup> dengan *prospective randomized double blind study* pada 180 sampel, membandingkan premedikasi pregabalin 150 mg dan clonidin 0,2 mg dengan placebo per oral untuk membandingkan tingkat sedasi, kecemasan preoperasi, dan respon hemodinamik setelah laringoskopi dan laparoskopi dengan hasil baik pregabalin maupun clonidin dapat menumpulkan respon hemodinamik pada laringoskopi dan laparoskopi, tetapi dikatakan clonidin lebih superior dibanding pregabalin untuk menurunkan respon hemodinamik pada tindakan laringointubasi. Pada penelitian yang kami lakukan terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada tekanan darah sistolik saat setelah laringointubasi ( $p < 0,05$ ) dimana respon pregabalin menunjukkan penurunan lebih besar dibanding clonidin. Sementara laju denyut jantung clonidin menunjukkan lebih superior dibanding pregabalin pada tindakan laringointubasi. Adanya perbedaan pada respon tekanan darah sistolik mungkin dapat disebabkan adanya perbedaan dosis obat premedikasi pada kedua kelompok penelitian sehingga efek analgesik dan sedasi yang dihasilkan mempengaruhi perubahan respon pada tekanan darah. Hasil penelitian ini juga mendukung penelitian Salman *et al.*,<sup>(13)</sup> Sundar *et al.*,<sup>(12)</sup> dan Rastogi *et al.*,<sup>(14)</sup> dengan hasil penelitiannya perubahan tekanan darah setelah laringointubasi secara signifikan lebih rendah pada grup pregabalin dibanding kontrol.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa premedikasi clonidin 0,15 mg per oral yang

diberikan 90 menit sebelum operasi dapat menekan respon tekanan darah dan laju jantung pada intubasi endotrakea. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Dipak dan Malini,<sup>(27)</sup> yang melaporkan premedikasi clonidin 4 µg/kgbb (maksimal 0,2 mg) per oral 90 menit sebelum operasi dapat menekan respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi endotrakea. Penelitian ini juga mendukung penelitian Suwondo,<sup>(28)</sup> melaporkan efikasi clonidin 0,25 µg/kg yang diberikan 60 menit sebelum operasi dapat menumpulkan respon hemodinamik saat laringoskopi dan intubasi secara signifikan ( $p < 0,05$ ), Talebi *et al.*,<sup>(29)</sup> yang juga melaporkan premedikasi oral clonidin 0,2 mg, dapat menekan respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi endotrakea.

Pada studi kami menunjukkan bahwa hipotensi (penurunan TDS  $\geq 20\%$ ) dan bradikardi (laju jantung  $< 60$ /m) dapat disingkirkan. Hasil penemuan ini mendukung penelitian sebelumnya pada pasien-pasien tua yang menjalani operasi mata dengan lokal anestesi, dimana hipotensi terjadi 30% pada pasien-pasien yang dipremedikasi dengan clonidin 300 µg, tetapi tidak dengan clonidin 150 µg clonidine.<sup>(30)</sup> Penulis lain juga menjelaskan terjadinya episode hipotensi berat pada paling tidak 10% pada pasien-pasien yang dipremedikasi dengan clonidin 300 µg,<sup>(31)</sup> atau digunakan secara intravena atau peroral dengan dosis 4-5 mcg/kgBB.<sup>(32)</sup> Secara klinis penurunan tekanan darah sistolik tertinggi saat setelah induksi 16,3% data dasar dan laju jantung 18,4% data dasar saat setelah induksi dan 20,4% data dasar saat menit ke-10 setelah laringointubasi pada kelompok clonidin.

Tingkat sedasi sebelum induksi dibandingkan kedua kelompok, terdapat perbedaan secara signifikan tingkat sedasi sebelum induksi dimana lebih tinggi pada kelompok pregabalin 225 mg dibanding clonidin 0,15 mg. Skor sedasi *Ramsay* sebelum induksi hanya terdiri dari skor *Ramsay* 2 dan 3 pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Hasil ini mendukung studi yang dilakukan oleh Gupta *et al.*,<sup>(9)</sup> yang menjelaskan pemberian pregabalin 150 mg 75-90 menit sebelum operasi menyebabkan tingkat sedasi yang lebih besar dibanding clonidin

0,2 mg. Gupta *et al.*,<sup>(10)</sup> juga menjelaskan pemberian pregabalin 150 mg 60-75 menit sebelum operasi menyebabkan tingkat sedasi yang lebih besar dibanding kontrol. Efek sedasi yang ditimbulkan disebabkan karena mekanisme kerja pregabalin dimana berikatan secara poten pada subunit  $\alpha 2\delta$  dan memodulasi kalsium influks pada ujung-ujung syaraf, sehingga mengurangi pelepasan beberapa neurotransmitter eksitatori, seperti glutamat. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatori mayor pada susunan syaraf pusat mammalia, sehingga penghambatan subunit  $\alpha 2\delta$  VDCC dapat bekerja seperti berbagai agen anestesi intravena maupun inhalasi. Efek clonidin pada sedasi adalah tergantung dosis dan peningkatan dosis lebih dari 4 µg/kgbb tidak meningkatkan efisasinya. Pemberian dosis 4 µg/kgbb clonidin peroral menyebabkan tingkat sedasi yang lebih kecil dibanding diazepam 0,2 mg/kgbb. Pemberian dosis 3 µg/kgbb per oral yang menyebabkan tingkat sedasi yang lebih rendah dibanding diazepam 0,2 mg/kgbb.<sup>(33)</sup>

Pusing, pening (*dizziness*), somnolen dan mulut kering merupakan 3 efek samping yang muncul pada studi ini. Efek samping somnolen yang ditemukan pada penelitian ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ( $p < 0,05$ ). Efek samping somnolen lebih besar pada kelompok pregabalin yaitu 18 (46,2%) dibanding 2 (5,1%) kelompok clonidin. Somnolen pada pasien ini adalah dinilai sederajat dengan skor sedasi *Ramsay* 3, dimana terjadi sedasi tanpa adanya depresi kardiorespirasi yang merupakan salah satu tujuan yang diinginkan pada pemberian obat premedikasi. Efek samping pusing dan pening (*dizziness*) lebih besar pada kelompok pregabalin yaitu 6 (15,4%), sedangkan pada kelompok clonidin tidak ditemukan. Efek samping ini mendukung penelitian lain dimana *somnolen dan dizziness* terjadi 22-29% pasien pada premedikasi dengan pregabalin<sup>(34)</sup> dan efek samping ini dipengaruhi oleh dosis.<sup>(35)</sup> Efek samping pada penelitian ini hanya terjadi pada periode sebelum induksi anestesi dan pada observasi sampai 3 jam setelah operasi tidak terjadi. Efek samping paska operasi yang tidak muncul dapat disebabkan karena kadar puncak plasma pregabalin yang pendek sekitar

1-2 jam, sehingga tidak ditemukan paska operasi. Dari hasil meta-analisis pemberian pregabalina 225–300 mg/hari pada periode pendek perioperatif meningkatkan efek sebagai analgesik tambahan tetapi ada efek samping yang harus ditanggung, namun efek samping ini terbatas hanya pada periode pendek setelah obat diberikan, tanpa adanya efek residual.<sup>(45)</sup> Efek samping pada periode ini tidak membutuhkan terapi khusus dan dapat disebabkan karena mekanisme kerja pregabalina pada subunit  $\alpha_2\delta$  VDCC yang akan memodulasi kalsium influks pada ujung-ujung syaraf, sehingga mengurangi pelepasan beberapa neurotransmitter eksitatori, seperti glutamat dan noradrenalin. Penurunan glutamat menyebabkan penurunan aktivasi reseptor *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) di otak. Noradrenalin juga merupakan neurotransmitter dalam susunan syaraf pusat. *Noradrenergik pathways* menghubungkan kortek serebral, sistem limbik dan batang otak. Noradrenalin berperan dalam menentukan tingkat kewaspadaan. Penurunan noradrenalin di otak akan menurunkan tingkat kewaspadaan dan berkurangnya kemampuan untuk bereaksi terhadap stres.<sup>(36)</sup> Aksi kerja subunit  $\alpha_2\delta$  VDCC dapat bekerja seperti berbagai agen anestesi intravena maupun inhalasi sehingga dapat muncul gejala *dizziness* dan somnolen. Efek samping mulut kering lebih besar pada kelompok clonidin yaitu 12,8%, sedangkan pada kelompok pregabalina tidak ditemukan. Premedikasi clonidin sering disertai dengan munculnya efek samping mulut kering yang disebabkan efek dari obat pada alfa adrenoceptor presinap di batang otak yang berhubungan dengan syaraf parasimpatis yang mensuplai kelenjar saliva.<sup>(29)</sup>

Kelemahan pada penelitian ini, adalah kedalaman anestesia yang tidak diukur saat dilakukan intubasi yang akan berpengaruh terhadap respon kardiovaskuler. Derajat relaksasi pada saat dilakukan intubasi tidak diukur, tetapi dikontrol dengan waktu yaitu 2 menit, sesuai kepustakaan bahwa rocuronium dengan dosis 0,6 mg/kg, onset untuk dilakukan intubasi dalam 1-2 menit.<sup>(37)</sup> Penelitian ini tidak menggunakan kelompok

kontrol yang dapat dijadikan pembandingan untuk menilai bahwa respon tekanan darah dan laju jantung adalah sepenuhnya efek dari obat yang diujikan.

## PENUTUP

### Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan signifikan secara statistik perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) antara kedua kelompok saat menit ke-90, setelah induksi dan menit ke-1, 3, 5, 10 setelah laringointubasi ( $p < 0,05$ ), dimana perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) adalah lebih rendah pada premedikasi dengan pregabalina. Secara klinis tidak ada perbedaan perubahan nilai *rate pressure product* (RPP) saat menit 90 setelah premedikasi, setelah induksi, menit ke-1, 3, dan 10 setelah intubasi, kecuali menit ke-5 setelah intubasi dimana kelompok pregabalina menunjukkan penurunan 13,3% dibanding 17,0% pada clonidin.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Shribman, A.J., Smith, G., & Achola K.J. 1987. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* p. 295–9.
2. Reid, L.C., Brace DE. 1940. Irritation of the respiratory tract and its reflex effect upon heart. *Surg Gynaec & Obst.* 70: 157-62.
3. Hassan, H.G., el-Sharkawy, T.Y., Renck, H., Mansour, G., & Fouda, A. 1991. Hemodynamic and catecholamine responses to laryngoscopy with vs. without endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* p. 442–7.
4. Singh, N.R., Rajkumar, G., Singh, S.S., Jamatia, P., Singh, T.H., Singh, T.h., & Rupendra. 2012. A study on clonidine as a premedicant and its effects on perioperative hemodynamic in normotensive patients. *Journal of Medical Society.* 26(3):180-83.
5. Kulka, P.J., Tryba, M., & Zenz, M. 1995. Dose response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg.* 80:2638.

6. Doda, M., Abraham, M., Ramesh, K., & Joseph, N.G. 1993. Clonidine as a premedicant and its effects on perioperative haemodynamics in normotensive patients. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 9:2859.
7. Zhang, R.V. 2007.  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist In: Atlee, J.L., Editor. *Complications in Anesthesia*, 2<sup>nd</sup> ed., USA: Saunder Elsevier, p. 94-96.
8. Hata, T.M., & Moyers, J.R. 2009. Preoperative Patient Assessment and Management In: Barash., Cullen, P.G., Bruce, F., Stoelting, R.K., Cahalan, M.K., Stock, M.C., Editor. *Clinical Anesthesia*, 6<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, p. 570-98.
9. Gupta, K., Sharma, D., & Gupta, P.K. 2011a. Oral premedication with pregabalin or clonidine for hemodynamic stability during laryngoscopy and laparoscopic cholecystectomy: A comparative evaluation. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 5(2): 179-84.
10. Gupta, K., Bansal, P., Gupta, P.K., & Singh, Y.P. 2011b. Pregabalin premedication- A new treatment option for hemodynamic stability during general anesthesia: A prospective study. *Anesthesia: Essays and Researches.* 5(1): 57-62.
11. Eren, G., Kozanhan, B., Hergünel, O., Bilgin, U., Demir, G., & Çukurova, Z. 2009. Pregabalin Blunts Cardiovascular Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 7(2):82-7.
12. Sundar, A.S., Kodali, R., Sulaiman, S., Ravullapalli, H., Karthekeyan, R., & Vakamudi, M. 2012. The effects of preemptive pregabalin on attenuation of stress response to endotracheal intubation and opioid sparing effect in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiac Anaesthesia.* 15 (1): 18-25.
13. Salman, E., Çelik, C., & Candan, S. 2012. Premedication with Single Dose Pregabalin 150 Mg Attenuates Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation. *Anesth Analg.* 108: 1140-5.
14. Rastogi, B., Gupta, K., Gupta, P.K., Agarwal, S., Jain, M., & Chauhan, H. 2012. Oral pregabalin premedication for attenuation of haemodynamic pressor response of airway instrumentation during general anaesthesia: A dose response study. *Indian J Anaesth.* 56(1): 49-54.
15. Engelman, E., & Cateloy, F. 2011. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* 55: 927-943.
16. Hobbs, G. 2001. Complications during anaesthesia In: Aitkenhead, A.R., Rowbotham, D.J., Smith, G., Editor. *Textbook of Anaesthesia* 4<sup>th</sup> ed., Elsevier Churchill Livingstone, p. 501-23.
17. Singh, S. 2003. Cardiovascular changes after the three stages of nasotracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* Nov 1, 91(5):667-71.
18. Shinji, T., Mizutani, T., & Masayuki, M. 2002. Hemodynamic responses to tracheal intubation with laryngoscope versus lightwand intubating device (Trachlight) in adults with normal airway. *Anesth. Analg.* p. 480-484.
19. Memis, D., Turan, A., Karamanlioglu, B., Seker, S., Tiire, M. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 686-90
20. Lin, E.S. 2009. Physiology of the circulation In: Smith, T., Pinnock, C., Lin, T., Editor. *Fundamentals of Anaesthesia*, 3<sup>rd</sup> ed., Cambridge University Press, p. 297-324
21. Swanevelde, J.L.C. 2009. Cardiac physiology In: Smith, T., Pinnock, C., Lin, T., Editor. *Fundamentals of Anaesthesia*, 3<sup>rd</sup> ed., Cambridge University Press, p. 266-96.
22. Foëx, P. 1995. Physiology and Pathophysiology of the Cardiovascular System In: Healy, T.E.H and Cohen, P.J., Editor. *Wylie and Churchill Davidson's A Practice of Anesthesia*, 6<sup>th</sup> ed., London: Edward Arnold, p.217-43
23. Butterworth, J.F., Mackey, D.C., & Wasnick, J.D. 2013. Neurophysiology & Anesthesia In: *Morgan & Mikhail's Clinical Anaesthesiology*, 5<sup>th</sup> ed, A Lange Medical Book, p. 575-92.
24. Kraemer, C.V.E. 2004. Renal physiology In: Howard, J.P., Bovill, J.G., Editor. *Physiology for Anaesthesiologists.*, United kingdom, Taylor & Francis, p.148-63.

- 
25. Monk, T.G., Saini, V., Weldon, B.C., Sigl, J.C. 2005. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* Jan100(1):4–10.
  26. Walsh, M., Devereaux, P., & Rodseth, R.N. 2013. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 119(3):507–15.
  27. Dipak, L.R., & Malini, K.M. 2002. Oral clonidine premedication for attenuation of haemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Indian J Anaesth.* 46 (2):124-9.
  28. Suwondo, B.S. 1998. A double blind comparison of oral clonidine and diazepam as premedication. *Thesis* (tidak dipublikasikan). Faculty of Medicine Gadjah Mada University. Yogyakarta. Indonesia.
  29. Talebi, H., Nourozi, A., Fatteh, S. Mohammadzadeh, A. Eghtesadi, A.P., Jabbari, S, & Kalantarian, M. 2010. Effects of Oral Clonidine Premedication on Haemodynamic Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation: A Clinical Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13 (23): 1146-50.
  30. Filos, K.S., Patroni, O., Goudas, L.C., Bosas, O, Kassaras, A., Gartaganis, S. A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg.* 1993;77(6):1185–92.
  31. Carabine, U.A., Wright, P.M., Moore, J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth.* 1991;67(1):79–83.
  32. Ghignone, M., Quintin, L., & Duke, P.C., 1986. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology.* p. 36–42.
  33. Das, A., Saha, T.K., Saikat, M., Deb, M.R., Anindya, M., & Kumar, M.S. 2013. Comparative evaluation of oral clonidine and midazolam as premedication on preoperative sedation and laryngoscopic stress response attenuation for the patients undergoing general anaesthesia. *International Journal of Medicine and Public Health.* 3 (3): p200-06.
  34. Baidya, D.K., Agarwal, A., Khanna, P., & Arora, M.K. 2011. Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 27 (3): 307-14.
  35. Bockbrader, H.N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. 2010. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 49 (10): 661-9.
  36. Martini, F.H. 2006. Neural Tissue., In: *Fundamentals of Anatomy dan Physiology.* 7<sup>th</sup> ed., San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 379-416.
  37. Stoelting, R.K., Hillier, S.C. 2006. Neuromuscular-Blocking Drugs In: Stoelting R.K., editor. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 4th ed., JB Lippincott, Philadelphia, New York, p. 208-45.
-