

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian secara global, yang terjadi pada sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahun. Penyakit kardiovaskular adalah sekelompok gangguan jantung dan pembuluh darah dan termasuk penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, penyakit jantung rematik dan kondisi lainnya. Lebih dari empat dari lima kematian penyakit kardiovaskuler disebabkan oleh serangan jantung dan stroke, dan sepertiga dari kematian ini terjadi sebelum waktunya pada orang di bawah usia 70 tahun. Operasi jantung dilakukan untuk memperbaiki masalah pada jantung. Jenis operasi jantung yang paling umum untuk orang dewasa adalah *coronary artery bypass graft* (CABG). CABG memiliki angka mortalitas di rumah sakit sebesar 5,4% dan pada CABG terisolasi sebesar 3,5%.¹

Operasi jantung tradisional, sering disebut operasi jantung terbuka, dilakukan dengan membuka dinding dada untuk mengoperasi jantung. Setelah jantung terbuka, pasien dihubungkan ke mesin *bypass* jantung-paru. Mesin ini mengambil alih tindakan pemompaan jantung dan memindahkan darah dari jantung. Hal ini memungkinkan untuk mengoperasi jantung yang tidak berdetak dan tidak ada darah yang mengalir melaluinya. Jenis lain dari operasi jantung disebut operasi *off-pump*, dimana tulang dada dibuka untuk mengakses jantung. Namun, jantung tidak berhenti dan mesin *bypass* jantung-paru tidak digunakan. Terlepas dari prosedur yang dilakukan, hasil operasi yang sukses tergantung pada perawatan pasca operasi yang optimal di *Intensive Care Unit* (ICU). Sebagian besar kematian yang dapat dicegah setelah operasi CABG telah dikaitkan dengan masalah pasca operasi di ICU.² Meskipun profil risiko beragam, 93,7% pasien pasca operasi jantung menjalani rawat inap di ICU selama <2 hari. Beberapa hal dapat menjadi faktor penyebab peningkatan lama perawatan pasca operasi jantung di ICU.³

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang meningkat pasca trauma akut seperti operasi dan dapat meningkat secara kronis pada penyakit jantung. Penelitian menunjukkan bahwa IL-6 mungkin memainkan peran penting dalam pembentukan sindrom respon inflamasi sistemik setelah *cardiopulmonary*

bypass (CPB) yang digunakan dalam operasi jantung terbuka besar. Amy dkk menunjukkan hubungan antara IL-6 plasma pascaoperasi dan lama rawat inap.⁴ Interleukin-6 (IL-6) dilepaskan sebagai respon terhadap cedera jaringan atau stimulus inflamasi, dan bekerja secara lokal dan sistemik untuk menghasilkan berbagai respons fisiologis. Konsentrasi interleukin-6 meningkat setelah operasi, trauma, dan penyakit kritis. Besarnya elevasi IL-6 berkorelasi dengan tingkat keparahan trauma/cedera jaringan. Selanjutnya, ada hubungan antara elevasi IL-6 dan hasil yang merugikan. Kadar interleukin-6 juga dapat digunakan untuk stratifikasi pasien untuk intervensi terapeutik.⁵ Andreas dkk menunjukkan bahwa IL-6 membantu dalam memprediksi perjalanan di ICU setelah operasi jantung dan penggunaan sumber daya perawatan intensif. Kadar IL-6 yang sangat tinggi terbukti menjadi prediktor yang sangat baik untuk menunjukkan kondisi pasca operasi yang tidak menguntungkan di ICU.⁶ Masashi dkk juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 darah saat awal trauma tumpul secara signifikan berhubungan dengan lama tinggal di ICU.⁷

Dexmedetomidine telah disetujui untuk analgesia jangka pendek dan sedasi pasien di ICU.⁸ Dexmedetomidine adalah agonis 2-adrenoseptor yang digunakan sebagai sedasi pasien yang sakit kritis dan diketahui memberikan efek neuroprotektif dengan aksi langsung pada neuron dan aksi tidak langsung pada neuron melalui astrosit. IL-6 memainkan peran kunci dalam peradangan saraf, yang menyertai infeksi, cedera otak traumatis, iskemia, gangguan neurodegeneratif, baik sebagai sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Dexmedetomidine dapat menekan fungsi kekebalan tubuh.⁹ Daoyun dalam metanalisisnya menunjukkan bahwa penggunaan DEX dapat menurunkan kadar IL-6 jangka panjang dan berfungsi sebagai anti-inflamasi.¹⁰ Meta-analisis oleh Milian menunjukkan bahwa dexmedetomidine pada bedah jantung dapat menurunkan konsentrasi CK-MB, cTn-I, IL-6, kadar *tumor necrosis factor- α* sampai batas tertentu dan memperpendek lama rawat inap di ICU.¹¹

Sebagai agonis α_2 -adrenergik yang poten, dexmedetomidine bekerja pada lokus caeruleus otak dan merangsang α_2 -presinaptik adrenoseptor, sehingga menghambat pelepasan noradrenalin pada sinapsis simpatis. Pengurangan norepinefrin menginduksi pelepasan neurotransmitter, termasuk asam g-

aminobutirat dan galanin oleh nukleus preoptik ventrolateral. Neurotransmitter ini selanjutnya menghambat pelepasan norepinefrin oleh lokus seruleus dan menekan sekresi histamin oleh nukleus tuberomamillary. Mengurangi pelepasan histamin bermanfaat untuk peradangan yang disebabkan oleh kerusakan jaringan. Selain itu, dexmedetomidine menekan pelepasan oksida nitrat yang dimediasi mikroglia, interleukin 1b, protein kemoatraktan monosit-1, prostaglandin E2, dan faktor-faktor lain yang tidak terpisahkan dengan kaskade pro-inflamasi, yang memainkan peran integral dalam kaskade pro dan anti-inflamasi. Dexmedetomidine memiliki efek anti-inflamasi yang mengurangi simpatis pusat dan respons stres bedah.¹⁰

Midazolam banyak digunakan sebagai obat penenang di ICU bedah. Midazolam adalah obat benzodiazepin yang umum digunakan dalam sedasi prosedural dan anestesi umum melalui beberapa rute termasuk oral, intravena, intranasal dan intramuskular. Midazolam meningkatkan efisiensi reseptor GABA otak dan mengurangi rangsangan saraf dengan pengurangan kecemasan dan sedasi secara bersamaan. Lotfy dkk menunjukkan bahwa infus midazolam menurunkan kadar IL-6 serum dan dapat memodulasi status proinflamasi yang sudah ada sebelumnya pada pasien anak dengan infeksi intraabdominal dan mencegah stres imun akibat anestesi dan pembedahan.¹² Wen-Fang Xia dkk juga menunjukkan adanya penurunan signifikan kadar IL-6 setelah operasi jantung pada pasien yang menggunakan midazolam.¹³

Ekspresi IL-6 dalam operasi jantung mencerminkan proses inflamasi dalam kaitannya dengan anestesi, trauma bedah, penggunaan CPB, dan komplikasi perioperatif. Hal ini memprediksi fungsi jantung pasca operasi dan komplikasinya. Kondisi praoperasi atau pengobatan steroid, anestesi, aprotinin, dan ultrafiltrasi dapat menguntungkan pasien dengan eliminasi sitokin inflamasi dan perbaikan hasil mereka. Sejumlah temuan menunjukkan berbagai bukti bahwa kadar IL-6 berbeda dalam hal perbandingan jenis dan teknik operasi jantung,¹⁴ sehingga peneliti bermaksud untuk meneliti perbandingan kadar IL-6 pada populasi operasi jantung yang paling sering dilakukan yaitu CABG.¹ Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk membandingkan pengaruh penggunaan dexmedetomidine dan midazolam terhadap kadar interleukin-6 pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft* di perawatan unit intensif.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan penggunaan dexmedetomidine dan midazolam dalam menurunkan kadar interleukin-6 pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft* di perawatan unit intensif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Utama Penelitian

Menganalisis perbedaan penggunaan dexmedetomidine dan midazolam dalam menurunkan kadar interleukin-6 pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft* di perawatan unit intensif.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Menganalisis perbedaan kadar interleukin-6 pasca operasi *coronary artery bypass graft* yang mendapatkan dexmedetomidine di perawatan unit intensif.
2. Menganalisis perbedaan kadar interleukin-6 pasca operasi *coronary artery bypass graft* yang mendapatkan midazolam di perawatan unit intensif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Bidang Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan ilmu anestesi mengenai perbedaan penggunaan dexmedetomidine dan midazolam dalam menurunkan kadar interleukin-6 pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft* di perawatan unit intensif.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini apabila terdapat perbedaan kadar IL-6 pasien pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft* yang menjalani perawatan intensif diharapkan dapat meningkatkan luaran hasil operasi, menurunkan lama waktu perawatan dan menurunkan biaya perawatan. Hasil penelitian ini dapat menjadikan rekomendasi penggunaan sedatif perawatan intensif yang lebih baik pada pasien pasca operasi *coronary artery bypass graft*.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai penggunaan obat anestesi yang dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas pasien yang dirawat intensif setelah operasi *coronary artery bypass graft*.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian
Junju Cui dkk ¹⁵	<i>Dexmedetomidine Improves Lung Function by Promoting Inflammation Resolution in Patients Undergoing Totally Thoracoscopic Cardiac Surgery</i>	Sebanyak 57 pasien operasi katup mitral thoracoscopic secara acak dibagi menjadi kelompok kontrol (n = 28) dan kelompok dexmedetomidine (n = 29). Analisis gas darah arteri dilakukan, dan oksigenasi (PaO ₂ /FiO ₂) dan indeks pernapasan (P(Aa)O/PaO ₂) dihitung 5 menit setelah intubasi trakea (T1), 2 jam setelah operasi (T2), 6 jam setelah operasi (T3), dan 24 jam setelah operasi (T4). Selain itu, sitokin serum interleukin-6 (IL-6), <i>tumor necrosis factor-α</i> (TNF-α), dan <i>intercellular adhesion molecule-1</i> (ICAM-1) terdeteksi menggunakan metode ELISA di semua titik waktu.
Riker RR dkk ¹⁶	<i>Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial</i>	Penelitian prospektif, <i>double-blind</i> secara acak dilakukan pada 375 pasien ICU medis/bedah dengan ventilasi mekanis yang diharapkan >24 jam. Tingkat sedasi dan delirium dinilai menggunakan <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i> (RASS) dan <i>Confusion Assessment Method</i> untuk ICU. Dexmedetomidine (0,2-1,4 mikrog/kg per jam [n = 244]) atau midazolam (0,02-0,1 mg/kg per jam [n = 122]) dititrasi untuk mencapai sedasi ringan (skor RASS antara -2 dan +1) sejak masuk sampai ekstubasi atau 30 hari. Persentase waktu dalam kisaran target RASS. Titik akhir sekunder termasuk prevalensi dan durasi delirium, penggunaan fentanil dan midazolam label

		terbuka, dan penilaian keperawatan. Hasil tambahan termasuk durasi ventilasi mekanik, lama tinggal di ICU, dan efek samping.
Nader D Nader Dkk ⁸	<i>Long-Term Dexmedetomidine versus Midazolam in Patients Under Mechanical Ventilation: A Double-blinded Randomized Clinical Trial</i>	Sebanyak 101 pasien dengan ventilasi mekanis diacak untuk menerima Dexmedetomidine 0,2-1,0 g/kg/jam atau Midazolam 20-40 g/kg/jam dengan cara tersamar ganda untuk mencapai target -2 banding 1 pada <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i> (RASS). Durasi ventilasi mekanis adalah titik akhir utama; titik akhir sekunder termasuk kejadian gabungan efek samping jantung (CCAЕ), bradikardia, hipotensi, disritmia yang signifikan, gagal jantung infark miokard atau kematian dalam 28 hari, lama perawatan, kebutuhan analgesik aditif, waktu yang dihabiskan di target sedasi, dan delirium.
Chao Han dkk ¹⁷	<i>Effect of dexmedetomidine vs midazolam vs propofol on cytokines production in esophagectomy patients under TIVA: a randomized, controlled clinical study</i>	Sebanyak 40 pasien ASA I-II yang dijadwalkan operasi esofagus dibagi secara acak menjadi tiga kelompok dengan masing-masing 15 orang: kelompok midazolam), kelompok propofol dan kelompok dexmedetomidine. Semua pasien menerima pengobatan perioperatif yang sama kecuali untuk sedatif. Sampel darah vena diambil sebelum anestesi (T0), 2 jam setelah insisi kulit (T1), dan 24 jam setelah pembedahan (T2) untuk menentukan serum <i>tumor necrosis factor</i> (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-10 oleh ELISA. Sampel darah arteri diekstraksi pada saat yang sama untuk menganalisis gas darah dan menghitung rasio PaO ₂ /FiO ₂ .

Maodong dkk ¹⁸	Liu	<i>Effect of dexmedetomidine anesthesia on perioperative levels of TNF-α and IL-6 in patients with ovarian cancer</i>	Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis secara retrospektif data kasus pasien yang menjalani operasi laparoskopi radikal kanker ovarium, dan membandingkan hemodinamik anestesi dexmedetomidine dengan anestesi midazolam dan konsentrasi TNF- α dan IL-6, untuk memberikan referensi untuk implementasi klinis operasi radikal kanker ovarium.
<hr/>			
Peng J, He F, Qin C, Que Y, Fan R, Qin B ¹⁹		<i>Intraoperative Dexmedetomidine Versus Midazolam in Patients Undergoing Peripheral Surgery with Mild Traumatic Brain Injuries: A Retrospective Cohort Analysis</i>	Catatan medis pasien yang menjalani operasi perifer dengan cedera otak traumatis ringan dimasukkan dalam analisis. Pasien menerima midazolam intraoperatif (kohort MDZ, n = 225) atau dexmedetomidine (kohort DEX, n = 231). Karakteristik pasien sebelum, intra, dan pasca operasi dikumpulkan dan dianalisis.
