

Peningkatan Peran α_2 - agonis Adrenergik dalam Anestesiologi Mutakhir

M. Roesli Thaib

Bagian Anestesiologi FKUI / RSCM, Jakarta

Pendahuluan

Prototip α_1 -agonis adrenergik (klonidin) yang pertama kali disintesa pada tahun 1926; tetapi dilontarkan untuk pelayanan kesehatan setelah 10 tahun kemudian.¹ Obat ini telah dipergunakan terutama untuk pasien yang menderita hipertensi esensial. Walaupun FDA (*Food and Drug Administration* dari Amerika Serikat) semula menyetujui indikasi obat ini hanya untuk pengobatan hipertensi arterial; tetapi dalam perkembangan selanjutnya dipakai untuk dekongestan nasal dan pemakaian dalam praktek klinik anestesia.⁽²⁾ Akhir-akhir ini mulai dirintis penggunaannya untuk premedikasi, suplementasi sedasi dan hypnosis, menambah efek anestesia dan analgesia, mendapatkan efek ansiolisis, stabilisasi hemodinamik, serostomia (xerostomia) dan anti menggigil (*shivering*).¹ Di negara-negara maju maupun berkembang, kombinasi obat ini dengan anestetik atau analgetik mulai dilakukan uji klinik; hal ini dapat memacu perkembangan penggunaan α_2 -agonis adrenergik perioperatif.

Pengetahuan tentang tempat kerja dan mekanisme kerja α_2 - agonis adrenergik dapat menjadikan titik tolak pola pemakaian obat rasional. Kadang-kadang beberapa obat anestetik atau analgetik tidak memberikan efek anestesia atau analgesia yang adekuat untuk tindakan bedah atau dapat memberikan dampak samping yang kurang menguntungkan. Penyulit ini mungkin tidak akan terjadi jika sebelumnya pasien mendapat medikasi obat klonidin. Karenanya, α_2 - agonis adrenergik mungkin memberikan keuntungan dengan cara mengurangi risiko kardiovaskuler terhadap prosedur bedah dan membuat pasien senang pasca bedah.³

Struktur, identitas dan efek selular

Obat α_2 - agonis adrenergik dapat diklasifikasi 3 kelompok utama, yaitu;⁴

1. Fenitelamin (misalnya, a-metilepinefrin, guanabenz)
2. Imidazolin (misalnya, klonidin, deksmedetomidin)
3. Oksaloazpin (misalnya, azepeksol)

Klonidin adalah agonis parsial yang selektif untuk α_2 -reseptor adrenergik dengan rasio seleksi α_2 : α_1 sebesar 200 : 1.⁵ Struktur agonis dari klonidin juga mengikat reseptor nonadrenergik lain yang dinyatakan

Tabel: α agonis dan antagonis adrenergik

Agonis	Antagonis	
Dekmedetomidin (1300:1)	—	α_2  α_1
Mivazerol (450 : 1)	—	
Guanabenz	Atipamezol	
Guanfasin	Idazolan	
Klonidin (220 : 1)	Rauwolsin	
Ksilazin (160 : 1)	Yohimbin	
Dopamin	—	
a-metilnorepinefrin	Tolazol	
Epinefrin	Fentolamin	
Norepinefrin	—	
Fenilefrin	Korinantin	
—	Fenoksibenzamin	
Metoksamin	Prazosin	

sebagai reseptor klonidin, menghasilkan beberapa efek yang dianggap berasal dari reseptor α_2 - adrenergik. Deksmetomidin adalah d-enantiomer dari demetomidin, juga suatu α_2 - agonis adrenergik yang sangat poten dengan ratio α_2 : α_1 = 1300 : 1 ; hingga kekuatannya 6 - 10 kali klonidin.⁽⁶⁾ Guanabenz termasuk golongan obat dari golongan α_2 - agonis adrenergik mempunyai satu cincin imidazole yang memungkinkan terikat dengan reseptor nonadrenergik dan menghasilkan berbagai perubahan pada hemodinamik.³

Reseptor α_2 - adrenergik telah dibedakan dari

grup reseptor α - adrenergik, pada mulanya karena tempat presinaptik-nya, yang berhadapan dengan posisi postsinaptik dari reseptor α_1 .⁷ Reseptor-reseptor (α_2) ini memacu pengambilan (*reuptake*) norepinefrin ke dalam ruang sinaptik dan akstrasynaptik dari reseptor α_2 - adrenergik menghalangi klasifikasi hanya berdasarkan lokasi anatomik.⁸ Reseptor α_2 - adrenergik terletak dalam berbagai jaringan, termasuk ginjal, trombosit, kandung kencing, dinding usus, dinding pembuluh darah dan sistem saraf sentral dan perifer.³ Rangsangan pada reseptor-reseptor tersebut dapat merubah mekanisme kontrol ketahanan tekanan arteri, laju nadi, termoregulasi, tonus otot dan persepsi nosiseptif.³

Pada investigasi akhir-akhir ini dinyatakan bahwa, reseptor α_2 - adrenergik dibagi beberapa kategori berdasarkan analisis molekular biologik; yaitu 3 jenis reseptor α_2 - adrenergik terdiri dari : α_{2-1} - A, α_{2-1} - B, dan α_{2-3} - C.⁽⁹⁾ Jenis α_2 - A terletak pada seluruh bagian otak dan mengatur pelepasan epinefrin di ujung saraf serta merupakan mediator efek sedasi, anestesia dan hipotensi. α_2 - B terutama ada di daerah talamus dan menghantarkan efek vasokonstriksi. Sedangkan α_2 - C terutama ada di daerah, tuberkel olfaktorius, hipokampus dan korteks serebri yang mungkin mengatur neurotransmisi.

Reseptor α_2 - adrenergik dapat ditemukan di susunan saraf pusat, saraf (somatik dan autonom) dan ganglion autonom; yang tersebar diseluruh tubuh terutama jaringan yang dipersarafi oleh sistem saraf simpatikus. Reseptor α_2 - adrenergik postsinaptik juga terdapat pada organ efektor seperti, otot pembuluh darah. Aktivasi reseptor α_2 menghasilkan berbagai respons. Stimulasi reseptor α_2 - presinaptik yang terletak pada saraf simpatikus menghambat pelepasan neurotransmitter norepinefrin. Aktivasi reseptor α_2 - adrenergik postsinaptik oleh α_2 - agonis di SSP cenderung menekan kegiatan simpatikus, menurunkan tekanan darah dan laju jantung, sedasi; sedangkan ikatan agonis dengan reseptor α_2 pada medulla spinalis menghasilkan analgesia.¹⁰ Reseptor α_2 perifer pada pembuluh darah menghantarkan kontraksi otot polos pembuluh darah; sehingga, pemberian intravena obat α_2 - agonis adrenergik yang poten pada awalnya dapat meningkatkan tekanan darah akibat bertambahnya resistensi pembuluh darah.⁽¹⁰⁾

Tetapi efek ini hanya berlangsung sementara, karena inhibisi sentral aktifitas simpatikus lebih dominan setelah obat agonis melalui sawar darah otak. Ditambah pula, pergerakan usus, saliva dan sekresi cairan gastrointestinal sebagian dikendalikan oleh reseptor α_2 - adrenergik.¹⁰ Aktivasi reseptor α_2 merangsang ekskresi natrium dan air. Diuresis akibat peran yang kompleks dari α_2 - agonis adrenergik terhadap system multiorgan mengenai homeostasis air dan natrium; ini juga mencakup inhibisi sekresi rennin dan ADH (hormon antidiuretik).¹⁰

Klonidin dan α_2 - agonis adrenergik lainnya bekerja dengan cara melakukan aktivasi reseptor α pada dua sinaps yang lokasinya jelas, yaitu presinaptik dan postsinaptik. Reseptor-reseptor ini terletak di pusat (Susunan Saraf Pusat, termasuk otak, batang otak dan medula spinalis) dan perifer (di luar SSP); yang jika dirangsang masing-masing memberikan efek yang berbeda.¹

Ada hal yang membingungkan, yaitu golongan obat yang ada di klinik tidak semuanya selektif untuk reseptor α_2 - adrenergik; tetapi juga dapat mengaktivasi reseptor α_1 - adrenergik. Inilah salah satu alasan mengapa obat dalam bentuk parental di klinik dapat membahayakan. Klonidin bolus intravena dapat meningkatkan tekanan darah sampai tingkat yang membahayakan akibat vasokonstriksi α_1 dan α_2 adrenergik. Efek terpenting dari klonidin dianggap karena aktivasi reseptor α_2 - adrenergik sentral (mungkin postsinaptik). Pengaruh ini memberikan manifestasi, penurunan tonus simpatikus, peningkatan tonus vagus, sedasi, analgesia dan ansiolisis. Respons hypnosis mungkin dihantarkan oleh aktivasi reseptor α_2 - adrenergik di daerah lokus seruleus yang berpasangan melalui "pertussis toxin-sensitive G protein" mengubah hantaran ion.⁽²⁾ Inhibisi siklase adenilat (adenylate cyclase) mungkin juga terlibat dalam respons hypnosis. α_2 - agonis adrenergik sentral yang aktif mengerahkan kekuatan analgesia dan dihantarkan pada beberapa level, tetapi hanya satu yang dapat dipastikan. Pada level neuron radiks dorsalis, α_2 - agonis adrenergik menekan pelepasan substans P di jaras nosiseptif.²

Efek presinaptik perifer ujung saraf simpatikus menurunkan pelepasan transmitter dan perpindahan norepinefrin. Reseptor perifer postsinaptik α_2 -

adrenergik telah dibuktikan terletak di pembuluh darah dan jantung. Aktivitas reseptor-reseptor ini mengakibatkan terjadi vasokonstriksi dan bradikardia.

Respons fisiologik yang dihantarkan oleh reseptor adrenergik

Sistem Neuroendokrin

α_2 agonis adrenergik menekan pengaliran simpatoadrenal dan pelepasan neurotransmitter pada hubungan saraf dan efektor. Agonis klonidin juga dapat menekan genesis steroid karena struktur klonidin, bukan karena aktivitas sebagai α_2 agonis. Demikian juga setelah pemberian klonidin. Pelepasan hormon adrenokortikotropik berkurang. Karena itu kenaikan kortisol akibat stress bedah, dapat dibatasi oleh terapi klonidin.²

Reseptor α_2 -agonis adrenergik menekan pelepasan hormon insulin karena kerja langsung terhadap pulau-pulau Langerhan pankreas, seperti yang diperlihatkan oleh pasien yang mengalami tetraplegi.² Dalam klinik, efek ini tidak bertahan lama dan tidak menambah masalah untuk pasien dengan hiperglikemia.

Sistem Kardiovaskular

Klonidin dan α_2 agonis adrenergik lainnya dapat menurunkan tekanan darah dengan mempengaruhi pusat pengatur (*set point*) kardiovaskular di susunan saraf pusat. Khususnya, obat ini dapat mempengaruhi refleksi baroreseptor hingga tonus simpatikus menurun dan tonus parasimpatikus meningkat. Respons sentral hemodinamik dari klonidin tergantung tingkat tonus simpatikus sebelumnya. Klonidin akan menurunkan tekanan darah, jika pasien sebelumnya mempunyai tekanan darah tinggi. Karena itu dapat dimengerti mengapa klonidin tidak banyak mempengaruhi tekanan darah pada pasien normotensi. Klonidin tidak seperti nitroprusid, semakin banyak dosis obat diberikan mengakibatkan semakin besar tekanan darah turun. Umumnya, manifestasi pengaruh obat ini seperti, penurunan laju jantung, curah jantung dan resistensi pembuluh darah menjadi penting untuk mempertahankan tekanan darah yang rendah agar aliran darah ke organ penting tetap stabil. Penurunan kontraktilitas miokard dapat membahayakan pasien dengan depresi fungsi miokard yang mengandalkan

tonus simpatikus level tinggi.¹¹

Pada pasien muda efek antiadrenergik dari α_2 -agonis dimanifestasikan oleh penurunan bermakna dari level katekolamin plasma berkaitan dengan bradikardia dan hipotensi.¹² Episode blok pada sinoaurikular setelah pemberian oral deksmedetomidin telah diperlihatkan oleh populasi ini; yang mungkin karena sifat α_2 kuat dan dikombinasi dengan peningkatan tonus parasimpatikus yang biasanya terdapat orang muda. Bradikardi dapat diatasi dengan atropin, yang kadang-kadang membutuhkan dosis tinggi.

Peningkatan efek hipotensi dalam anestesia pada pasien yang mendapat α_2 agonis cenderung dapat menurunkan tekanan perfusi arteri koroner yang berkaitan dengan gangguan fungsi regional miokard. Pengaruh α_2 agonis terhadap pembuluh darah koroner cukup kompleks dan tergantung pada anatomi dan fungsinya. Misalnya penyuntikan klonidin intrakoroner dapat mencegah rangsangan simpatikus dan mencegah iskemia miokard poststenotik eksperimental.^{13,14} Keseluruhan pengaruh α_2 agonis terhadap keseimbangan oksigen miokard adalah akibat dari efek-efek yang saling berlawanan; seperti penurunan kebutuhan (*demand*) oksigen miokard karena aktivitas antiadrenergik.³ Pada kebanyakan kasus, keseimbangan oksigen miokard membaik jika penurunan tekanan darah dibatasi. Studi akhir-akhir dengan binatang membuktikan bahwa mivazerol dapat menurunkan kebutuhan oksigen miokard saat mempertahankan aliran darah koroner, terutama pada bagian lapisan dalam miokard yang iskemik.¹⁵ Untuk pasien dengan tonus simpatikus yang tinggi kita harus hati-hati memberikan obat α_2 agonis dengan efek hipotensif kuat karena dapat menurunkan aliran darah koroner dengan akibat iskemia miokard.¹⁶

Telah diketahui bahwa penghentian mendadak klonidin setelah terapi yang lama dapat memacu terjadi sindroma kemunduran (*withdrawal*) hipertensi, gelisah, sakit kepala, mual, muntah dan mungkin dengan iskemia miokard yang progresif.^{17,18}

α_2 agonis adrenergik tidak mempengaruhi sintesis, penyimpanan, pengambilan atau metabolisme neurotransmitter adrenergik (dopamine, adrenalin dan nonadrenalin) dan tidak menekan reseptor adrenergik.² Pada dosis besar, α_2 agonis adrenergik

akan mendepresi konduksi pada nodus atrioventrikular dan sedikit memperpanjang interval P-R.² Pengaruh antihipertensi klonidin dihantarkan melalui rangsangan reseptor sentral α_2 -adrenergik secara fisiologik, yang mungkin dimodulasi oleh epinefrin. Hal ini mengakibatkan inhibisi aktivitas preganglionik saraf simpatikus yang terletak di sel-sel tanduk intermediolateral medula spinalis.

Pengaruh α_2 - agonis adrenergik terhadap stabilitas hemodinamik

Untuk menghilangkan atau mengurangi kejadian hipertensi dan takikardia akibat stress anestesia dan pembedahan sering dipergunakan narkotik, lidokain atau obat penghambat β adrenergik. Pasien dengan riwayat hipertensi atau penyakit jantung koroner cenderung mengalami respons hiperdinamik kardiovaskular. Slogoff dan Keats telah mendemonstrasikan hubungan antara bedah dan anestesia yang menghasilkan stimulasi nyata saraf simpatikus, episode iskemia miokard perioperatif dan infark miokard pasca bedah.¹⁹ Stres bedah dan anestesia secara umum dapat meningkatkan kadar hormon katekolami, kortisol, ADH, renin dan endorfin. Secara tidak langsung dapat mempengaruhi hemodinamik kardiovaskuler hingga terjadi kenaikan tekanan darah dan laju nadi, karena meningkatnya tonus simpatikus.

Klonidin terbukti efektif mempertahankan stabilitas hemodinamik perioperatif seperti obat golongan penghambat β -adrenergik (contoh propranolol, esmolol), dan juga sebagai obat antiangina dan memperbaiki rasio penyediaan dan permintaan oksigen (O_2 supply and demand ratio).^{20,21} Efek klonidin ini adalah akibat keseimbangan penurunan tonus α dan β . Tidak seperti halnya dengan obat penghambat β - adrenergik, klonidin tidak memblokir reseptor β atau α .²⁰ Karena itu klonidin tidak mempunyai efek pada tonus bronkus, seperti isoprotorenol.

Pemberian fentanil dosis besar (30-200 μ g/kg) selama anestesia untuk bedah pintas jantung koroner adalah salah satu usaha untuk mempertahankan stabilitas hemodinamik, tetapi dosis setinggi ini dapat berakibat peningkatan kebutuhan bantuan ventilasi pasca bedah yang berkepanjangan.^{22, 23} Klonidin

dapat mempertahankan stabilitas hemodinamik perioperatif dengan menekan tonus simpatikus lebih baik dari pada fentanil, sufentanil atau lidokain.^{20,24,25}

Ghignone dan kawan-kawan telah melaporkan bahwa premedikasi dengan klonidin lebih efektif menekan respons kardiovaskular selama tindakan laringoskopi daripada pre-medikasi dengan lidokain (1 mg/kg) atau fentanil (2 μ g/kg). Pasca intubasi laju jantung meningkat 15% untuk pasien yang tidak mendapat klonidin; dua dari pasien ini memperlihatkan perubahan EKG yang nyata menunjukkan iskemia dan laju jantung meningkat lebih dari 110 kali/menit.²⁵ Thaib M R melaporkan bahwa premedikasi klonidin 3 μ g/kg i.v. lebih cepat menurunkan respons kardiovaskular dibanding lidokain 1,5 mg/kg i.v. selama laringoskopi dan intubasi.²⁶

Flacke dan kawan-kawan menunjukkan bahwa klonidin tidak hanya menurunkan kebutuhan narkotik untuk anestesia (40%) tetapi secara bermakna dapat menurunkan laju jantung dan tekanan darah selama pra-induksi, pasca induksi, pasca intubasi dan pasca insisi.²² Selama penelitian tersebut kadar katekolamin plasma tetap rendah.

Dalam banyak penelitian, dilaporkan dosis yang aman untuk mempertahankan tekanan darah, laju jantung dan kemampuan pompa jantung, yaitu : bervariasi sampai dosis 5 μ g/kg per oral.¹ Pemberian klonidin dapat menghasilkan bradikardia terutama pada pasien yang tidak (belum) mengalami stimulasi, tetapi hal ini dapat segera diatasi dengan atropin atau glikopirrolat.

Klonidin oral atau parenteral telah banyak diperlihatkan dapat menurunkan dosis tidur beberapa obat intravena;²⁷ tetapi kejadian bradikardia dan hipotensi dapat menjadi indikasi untuk mempergunakan premedikasi obat golongan antikolinergik secara rutin.²⁸ Hipotensinya sendiri dapat diratasi dengan pemberian efedrin dosis kecil.

Dorman, melaporkan pada *Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists*, 1993 dengan judul ; Pemakaian kombinasi klonidin oral dan transdermal sangat bermanfaat untuk mencegah komplikasi yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas simpatikus.²⁹ Kombinasi obat tersebut, yang terdiri dari klonidin oral 0,2 mg dan transdermal (Catapres TTS, 3 lembar) diberikan malam hari

sebelum operasi pada 40 pasien dewasa yang akan dilakukan bedah laparotomi perut atas. Dengan demikian dapat dipertahankan kadar tertentu dalam darah sampai tiga hari pasca bedah; yaitu kadar klonidin rata-rata 2,1 mg/ml sesaat sebelum operasi dan 1,4 mg/ml selama 3 hari pasca bedah. Kadar katekolamin menunjukkan penurunan yang bermakna selama penelitian yang diukur sebelum pembedahan, 6 dan 12 pascabedah.

Pengaruh klonidin terhadap kebutuhan anestesia

Klonidin sebagai α_2 -agonis adrenergik, jika diberikan mendadak dapat menurunkan kebutuhan anestetik inhalasi dan narkotik sampai mencapai 40-50%.^{24,25} Efek pemakaian mendadak klonidin ini pertama kali dilakukan pada model anjing dengan kebutuhan anestetik halotan hingga 48%. Efek hemat anestetik dari klonidin ini dapat ditawarkan oleh obat α -antagonis adrenergik, seperti tolazolin. Obat-obat lain yang lebih selektif untuk reseptor α_2 -adrenergik. Mekanisme yang menyebabkan kebutuhan obat anestetik berkurang belum dapat dipastikan; mungkin obat α_2 -agonis adrenergik dapat mempengaruhi farmokinetik atau farmakodinamik atau keduanya dari obat anestetik.

Kebanyakan obat depresan SSP, seperti narkotik, barbiturat atau benzodiazepin secara efektif menurunkan kebutuhan obat anestetik inhalasi. Pada dosis biasa obat depresan tersebut dapat menyebabkan depresi napas. Tetapi pemakaian klonidin dosis besar belum pernah dilaporkan mengakibatkan depresi napas.³⁰

Kombinasi klonidin seolah-olah menambah potensi obat anestetik intravena atau inhalasi, tetapi klonidin dosis besar tidak dapat diharapkan menambah penurunan dosis obat anestetik lebih jauh. Klonidin juga mempunyai komponen α_1 -agonis adrenergik, yang jika diberikan dengan dosis besar akan menghasilkan efek seperti amfetamin yang dapat menawarkan menaruh efek α_2 -agonis adrenergik.

Flacke dan kawan-kawan melakukan evaluasi efek klonidin per oral yang diberikan 90 menit sebelum tiba di kamar bedah. Penilaian kebutuhan anestetik dan pengaruh terhadap stabilitas hemodinamik dilaksanakan sebelum dan setelah bedah pintas koroner.²⁴ Mereka mendapatkan efek

ansiolitik dan sedatif yang nyata sekali pada saat sampai di kamar bedah dan selama operasi kebutuhan sufentanil berkurang hingga 40% dan masa ekstubasi juga berkurang sampai 30%.

Dalam artikel lain Ghignone melaporkan lagi bahwa penggunaan EEG sebagai indikator kebutuhan anestetik dan menilai pemakaian isofluran dan fentanil pada 30 pasien dengan ASA II - III yang mempunyai riwayat hipertensi.²⁵ Klonidin (5 μ g / kg) per oral dapat menurunkan dosis isofluran sebanyak 40% dan fentanil sebesar 74% sebelum stabilitas hemodinamik tercapai.

Klonidin dan semua α_2 agonis adrenergik reseptor spesifik dapat ditawarkan oleh antagonisnya secara farmakologik seperti halnya dengan obat narkotik. Kedua α_2 antagonis adrenergik spesifik (misalnya, yohimbin, idazoksan) dan antagonis adrenergik nonspesifik (seperti, fentolamin, tolazolin) menghambat, memblokir atau menawarkan efek dari α_2 agonis adrenergik sesuai dengan dosis pemberian. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bloor, ternyata tolazolin menawarkan efek klonidin hingga nilai Konsentrasi Minimal Alveoli (MAC) ke nilai yang berbeda tak bermakna dari nilai kontrol; sebelumnya tolazolin sendiri tidak mempengaruhi MAC halotan secara bermakna.¹ Penemuan ini menghasilkan dua kesimpulan; yaitu; pertama, proporsi anestetik halotan terukur yang dapat diblok oleh tolazolin pada fungsi adrenergik tak bermakna; kedua, efek klonidin terhadap kebutuhan halotan merupakan stimulasi fungsi adrenergik. Seperti yang dikemukakan sebelumnya bahwa kemampuan analgesia dapat ditekan oleh α_2 antagonis adrenergik, bukan oleh nalokson.

Pengaruh klonidin yang lain

Efek sedasi. α_2 agonis adrenergik memberikan efek sedasi dengan cara menurunkan katekolamin system susunan saraf pusat. Lokus seruleus yang terletak di daerah kaudal ventrikel IV adalah bagian penting otak yang mengatur tidur dan bangun.⁽³¹⁾ Aktivitas spontan nucleus ini sangat erat dengan status bangun atau tidur; yaitu penurunan aktivitas mencetuskan tidur paradoksikal.³¹ Stimulasi reseptor α_2 adrenergik yang terletak di lokus seruleus dapat menghasilkan efek sedasi dan tidur.^{32,33} Efek sedasi melalui sistem yang dihasilkan oleh klonidin lebih

singkat dan kurang poten dibandingkan deksmedetomidin.³³ Aktivitas α_2 agonis pada reseptor yang ada di lokus sureleus diperhitungkan untuk mengurangi kebutuhan anestetik dan relevansi dengan penanggulangan sindroma ketagihan opioid.

Analgesik sistemik. Klonidin merupakan analgesik poten untuk manusia dan bintang jika diberikan secara sistemik.³⁴ Dengan memperhitungkan berat badan, telah dibuktikan bahwa analgesia klonidin 10 - 60 kali morfin.^{35,36} Walaupun demikian terbukti adanya hubungan antara aktivitas analgesia klonidin dan system opiat endogen,³⁷ analgesia ini dihambat oleh α_2 - antagonis adrenergik dan bukan oleh nalokson.^{35,38} Telah dilaporkan juga bahwa toleransi terhadap sedasi dan analgesia dapat terjadi pada pemberian klonidin sistemik.²

Menggigil. Flacke dan kawan-kawan melaporkan kekerapan menggigil yang bermakna pada pasien yang mendapat premedikasi klonidin dibanding pasien kontrol.²⁴ Joris dan kawan-kawan melaporkan bahwa klonidin bolus intravena dengan dosis 75 - 150 μ g dapat menghilangkan komplikasi menggigil pasca anesthesia, dengan mekanisme yang belum dapat dipastikan.⁴² Thaib dan kawan-kawan mendapatkan bahwa klonidin (2 μ g/kg) i.v. intraoperatif dapat mencegah menggigil lebih bermakna dibandingkan petidin (0,35 mg/kg) i.v. pada pasca bedah.⁴³ Kerja α_2 agonis klonidin terutama pada pusat pengatur mekanisme sentral menggigil; klonidin dapat menurunkan skala termoregulasi menggigil dan vasokonstriksi di hipotalamus melalui stimulasi reseptor α_2 adrenergik.^{44,45} Teori lain mengemukakan bahwa, klonidin bekerja pula di perifer melalui reseptor postsinaptik α_1 dan α_2 adrenergik. Hal ini menjadi kontroversi karena stimulasi reseptor postsinaptik α_1 adrenergik menimbulkan vasokonstriksi perifer dan kulit yang berakibat suhu permukaan kulit turun hingga memperberat menggigil.⁴⁶ Capogna dan kawan-kawan telah melaporkan bahwa pemberian klonidin 30 μ g i.v. dan dapat diulang tiap 5 menit sampai dosis total 90 μ g, dapat menurunkan angka kejadian menggigil pasca analgesia regional (ekstradural).⁴⁷ Efek antimenggigil ini merupakan efek tambahan dari α_2 - agonis

adrenergik terhadap stabilitas kardiovaskular dan system simpatoadrenal yang mungkin sangat bermanfaat untuk mempertahankan keseimbangan penyediaan dan kebutuhan oksigen pada pasien dengan risiko tinggi.

Hipotensi kendali. Woodcock dan kawan-kawan mendemonstrasikan penurunan dosis isofluran sampai 30% untuk mencapai titik akhir hipotensi pada pasien yang mendapat premedikasi klonidin.⁽⁴⁸⁾ Toivonen dan Kaukinen juga melaporkan penurunan dosis obat hipotensif (labetalol) yang bermakna untuk mempertahankan hipotensi kendali hingga tingkat tekanan arteri rata-rata 50 mmHg pada pasien yang mendapat premedikasi klonidine oral 4 - 5 μ g/kg.⁴⁹ Pengalaman penulis pada berbagai bedah kepala - leher, mendapat kan stabilitas hemodinamik yang baik pada tekanan darah rendah (TAR 50 - 60 mm Hg). Cara yang dipergunakan ialah, selama anesthesia dengan hipotensi kendali, klonidin diberikan kontinu atau secara intermiten intravena dengan dosis titrasi sampai tekanan darah yang diinginkan tercapai.

Kaku otot. Pemberian opiat dosis besar dalam anesthesia, terutama jika disuntikan dengan cepat dapat mencetuskan kaku otot. Pada penelitian dengan binatang terbukti, bahwa obat α_2 - agonis adrenergik mencegah komplikasi ini, tetapi belum pernah dilaporkan dalam uji klinik dengan manusia.⁵⁰

Neuroprotektif. Studi akhir-akhir ini pada model tikus memperlihatkan adanya peningkatan pengaruh neuroprotektif dari α_2 - agonis adrenergik terhadap keadaan iskemia global.⁵¹

Antiaritmia. Bergantung dengan dosisnya, α_2 - agonis adrenergik dapat meningkatkan ambang aritmia untuk pemakaian kombinasi halotan - adrenalin pada anjing.⁵² Penelitian ini belum dilakukan dalam uji klinik.

Sindroma balik klonidin. Episode krisis hipertensi dapat terjadi setelah penghentian pengobatan dengan klonidin. Penyulit ini dapat terjadi pada penghentian klonidin setelah pengobatan lama.^{17,18} Fenomena balik dapat terjadi setelah pengobatan klonidin berlangsung dari 30 hari. Penggunaan α_2 agonis perioperatif umumnya berlangsung untuk periode singkat dan belum pernah dilaporkan terjadi sindroma balik (*rebound syndrome*).

Peran klonidin pada analgesia epidural dan spinal

Telah terbukti dalam banyak penelitian bahwa klonidin yang diberikan epidural, spinal, atau intratekal merupakan analgesik poten pada binatang maupun manusia.¹ Komplikasi pruritis, mual, muntah, depresi napas, blokade motorik, perubahan neurobehavior atau perubahan histologi medula spinalis belum pernah dilaporkan. Kalau diberikan dosis besar (lebih dari 150 µg) secara sistemik, menghasilkan penurunan tekanan darah dan laju jantung, dan sedasi sangat mungkin terjadi. Sedasi akan terlihat jika kadar klonidin dalam plasma mencapai 1,5 - 2 µg/ml; pada dosis ini sekresi air liur dihambat hingga pasien merasa mulutnya kering.

Tamsen dan Gordh mendapatkan bahwa klonidin 75 - 150 µg yang disuntikan epidural, sangat efektif menghilangkan nyeri neurogenik dan berlangsung selama 3 - 4 jam.⁵³ Kalau klonidin (150 µg) dicampur dengan morfin (5 mg), analgesia yang didapat berlangsung sampai lebih dari 9 jam; lebih lama secara bermakna dari pada masing-masing obat dipakai sendiri-sendiri.⁵³ Nampaknya kombinasi dengan klonidin dapat memperlambat terjadinya toleransi opiat.

Penelitian Eisenach dan kawan-kawan pada domba yang disuntikan epidural, ternyata efek antinosiseptif 33 kali lebih kuat dari pada morfin tanpa mendapat perubahan laju jantung, tekanan darah dan tekanan gas darah arteri yang bermakna.⁵⁴ Efek antinosiseptif yang maksimal timbul pada klonidin dosis 300 µg, yaitu terjadi perubahan perilaku dan sedasi pada dosis lebih dari 150 µg. Pemberian obat α_2 - antagonis adrenergik spesifik (idazoksan) ke dalam rongga epidural dan bukan intravena, dapat menawarkan efek antinosiseptik klonidin.

Pada studi beberapa pusat penelitian yang terpisah dilaporkan hasil penelitian banding antara klonidin epidural 30 µg/jam dan analgesia morfin (morfin sistemik > 100 mg/hari atau morfin epidural 20 mg/hari) pada pasien kanker dengan nyeri neuropatik.^{55,56} Ternyata efisiensi analgesia yang diperlihatkan oleh klonidin epidural lebih bermakna.

Basuki dan kawan-kawan melaporkan hasil penelitian mereka pada 20 kasus bedah tungkai yang diberikan klonidin epidural 3 µg/kg ternyata efektif

untuk menanggulangi nyeri pasca bedah; efek samping terhadap kardiovaskular dan respirasi, rasa ngantuk, mual dan mulut kering minimal.⁵⁷

Penelitian Brichant dan kawan-kawan melaporkan hasil penelitian pemakaian kombinasi klonidin (75 µg) dan bupivakain 0,5 % epidural pada bedah sesar; perubahan hemodinamik ibu tidak membahayakan dan nilai Apgar bayi normal.⁵⁸

Thaib melaporkan bahwa kombinasi bupivakain 0,5% hiperbarik dan klonidin 150 µg yang diberikan pada analgesia spinal menghasilkan analgesia yang sangat efektif; blokade motorik diperpanjang dan blokade sensorik lebih diperpanjang lagi.⁵⁹ Tetapi Malinovsky dan kawan-kawan melaporkan klonidin hiperbarik sebagai obat tunggal pada analgesia spinal kurang adekuat untuk dapat dilakukan operasi reseksi transuretral prostat.⁶⁰ Hendrawati dan kawan-kawan melakukan studi banding efek kombinasi lidokain hiperbarik dengan klonidine dan lidokain hiperbarik dengan adrenalik pada analgesia spinal.⁶¹ Ternyata kombinasi lidokain dengan adrenalin maupun klonidine memperpanjang masa analgesia, blokade sensorik lebih lama pada kombinasi dengan klonidin sedangkan blokade motorik lebih lama pada adrenalin secara bermakna dan keduanya tidak memberikan perubahan hemodinamik yang bermakna.

Ringkasan

Klonidin dan obat α_2 agonis adrenergik lainnya dapat menurunkan kebutuhan obat anestetik inhalasi dan narkotik hingga mencapai 50% dan dapat mempertahankan stabilitas hemodinamik dalam menghadapi stress pembedahan. Seperti halnya dengan golongan narkotik, klonidin dapat berlaku sebagai analgetik poten jika diberikan secara sistemik, epidural atau intratekal. Efek obat ini dapat ditawarkan oleh α_2 antagonis adrenergik. α_2 agonis adrenergik yang lebih baru dan selektif mempunyai beberapa narkotik yang ada di klinik. Perbedaan yang penting antara lain adalah obat ini tidak mendepresi napas dan tidak cenderung membuat adiksi seperti narkotik. Kemampuan ansiolisis obat ini, dapat dimanfaatkan untuk premedikasi sebelum operasi. Aspek penting lain dari α_2 agonis adrenergik ialah kemampuan mencegah terjadi menggigil pascabedah baik dalam umum maupun analgesia regional. Untuk beberapa

hal tertentu obat ini sangat potensial menyediakan komponen yang diperlukan untuk tindakan bedah dan perawatan perioperatif. Dalam perkembangan selanjutnya, golongan obat α_2 agonis adrenergik, seperti deksmedetomidin diantisipasi menjadi penting dalam anestesiologi di masa yang akan datang.

Daftar Pustaka

1. Bloor BC: Clonidine and other Alpha 2 adrenergik agonists : An important new drug class for the perioperative period. Seminar in Anesthesia 3 : 170 - 177, 1989.
2. Maze M : Clinical uses of α_2 agonists. In : Barash PG, Deutch S, Tinker S, eds. Refresher Courses in Anesthesiology Vol XX, The ASA Inc : 133 - 142, 1992.
3. De Bels D, Coriat P : α_2 - adrenoceptor agonists : an increasing role in modern anesthesia. Problems in Anesthesia. Vol. 12 No. 1 : 65 -72, 2000.
4. Bonnet F, Darmon PL : Interference entre les médicaments cardio-vasculaire et l'anesthésie, IV : Les agonistes α_2 -adrenergiques. In : Coriat P, ed. Les Contraintes Circulatoire et le Risque Cardiaque de l'Anesthésie. Paris : arnette : 291 - 305, 2000.
5. Virtanen R, Savola YM, Saanov, Nyman L : Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 adrenoceptor agonist. Eur J Pharmacol 150 : 9 - 14, 1988.
6. Aanta R, Kallio A, Viartaner R : Dexmedetomidine, a novel α_2 - adrenergic agonist : a review of pharmacodynamic characteristics. Drugs of the Future 18 : 49 - 56, 1993.
7. Van Zweiten PA : Central and peripheral α_2 -adrenoceptor s. Pharmacological aspects and clinical potential. Adv Drug Res 13 : 221 - 253, 1979.
8. Drew GM : Effect of α_2 adrenoceptors agonists and antagonist on pre- and postsynaptically located α_2 adrenoceptors. Eur J Pharmacol 36 : 313 -320, 1976.
9. Scheinin M : Sedative and hypnotic effects of α_2 adrenoceptors agonists. In : Bonnet F, Coriat P, eds. Agonistes Alpha 2- Adrenergiques te anesthesia, Paris : arnette : 27 - 33, 1976
10. Hayashi Y, Maze M : α_2 - adrenoceptor agonist and anaesthesia. Br J Anaesth 71 : 108 - 118, 1993.
11. Abi-Jaoude F, Brusset A, Ceddaha A, et al : Clonidine premedication for coronary artery bypass grafting under high dose Alfentanyl anesthesia : intraoperative and postoperative hemodynamic study. J Cardiothorac Vasc Anesth 6 : 418 - 423, 1993.
12. Kallio A, Scheinin M, Koulou M, et al : Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on Hemodynamic control mechanism. Clin Pharmacol Ther 46 : 33 - 42, 1989.
13. Seiteberger R, Guth BD, Heusch G, et al : Intracoronary α_2 -adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dogs during exercise. Circ Res 62 : 436 - 442, 1988.
14. Heusch G, Schipke J, Thamer V : Clonidine prevents the sympathetic initiation and aggravation of poststenotic myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 7 : 1176 - 1182, 1985.
15. Kono M, Morita S, Hayashi T, et al : The effects of intravenous clonidine on regional myocardial function in a canine model of regional myocardial ischemia. Anesth Analg 78 : 1047 - 1052, 1994.
16. Roekaerts PM, Prinzen FW, Willigers HM, et al : The effects of α_2 -adrenergic stimulation with mivazero on myocardial blood flow and function during coronary artery stenosis in anesthetized dogs. Anesth Analg 82 : 702 - 711, 1996.
17. Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T : Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkey suggests a role in vigilance. In : Barnes CD, Pompeiano O, eds. Neurobiology of the Locus Coeruleus, Progress in Brain Research. Amsterdam : 187 -195, 1991.
18. Angle A, Majeed AB : Alterations of sleeping time in the rat induced by drugs which modulate central monoaminergic systems. Br J Anaesth 64 : 594 - 600, 1990.
19. Slogott S, Keats AS : Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction ? anesthesia 62 : 107 - 144, 1985.
20. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, et al : Effects of clonidine narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology 64 : 36 - 42, 1986.
21. Prys - Robert C, Meloche R, Foex P : Studies of anesthesia in relation to hypertension : Cardiovascular responses of treated and untreated patients. Br J Anaesth 43 : 122 - 137, 1971.
22. Wynands JE, Townsend GE, Wong P, et al : Blood pressure response and plasma fentanyl

- concentrations if high dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62 : 661 - 665, 1983.
23. Wynands JE, Wong P, Whalley DG, et al : Oxygen fentanyl anesthesia in patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 62 : 476 - 482, 1983.
 24. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al : Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 67 : 11 - 19, 1987.
 25. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L : Anesthesia and hypertensin. The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 67 : 3 - 10, 1987.
 26. Thaib MR : Comparison between clonidine and lidocaine administration on cardiovascular response during laryngoscopy and intubation. *Asean Otorhinolaryngo Head & Neck Surg J* 4 : 181 - 188, 1998.
 27. Orko R, Pouttu I, Ghignone M, Rosenberg PH : Effect of clonidine on hemodynamic responses to intubation and on gastric acidity. *Acta anesthesiol Scand* 31 : 325 - 329, 1987.
 28. Nishihawa T, Dohi S : Oral clonidine blunts the heart rate responses to intravenous atropin in humans. *Anesthesiology* 75 : 217 - 222, 1990.
 29. Dorman T : Combined administration oral and transdermal clonidine found to block hormonal and stress response. Annual Meeting of The American Society of Anesthesiologists. A272, 1993.
 30. Maxwell GM : The effect of 2-(2,6 dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (CatapresR) upon the systemic and coronary hemodynamics and metabolism of intact dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 181 : 7 - 14, 1969.
 31. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M : A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2-agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 71 : 75 - 79, 1989.
 32. Doze VA, Chen BX, Maze M : Dexmedetomidine produces a hypnotic - anesthetic action in rats via activation of central alpha 2- adrenoceptors. *Anesthesiology* 71 : 75 - 79, 1989.
 33. Horvath G, Benedek G, Szikszay M : Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth Analg* 70 : 284 - 288, 1990.
 34. Lipman JJ, Spener PSJ : Further evidence of central site of action of atinociceptive of clonidinlike drugs. *Neuropharmacology* 18 : 731 - 733, 1979.
 35. Spaulding TC, Fielding S, Venafrro JJ, et al : Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 58 : 19 - 25, 1979.
 36. Bentley GA, Copeland IW, Starr J : The actions of some alpha-adrenoceptor agonist and antagonists in an antinociceptive test in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 4 : 405 - 419, 1977.
 37. Pettibone DJ, Mueller GP : Alpha-adrenergic stimulation by clonidine increases plasma concentration of immunoreactive beta-endorphin in rats. *Endocrinology* 109 : 798 - 802, 1981.
 38. Yaksh TL, Reddy SVR : Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 54 : 451 - 467, 1981.
 39. Bruce DL, Croley TF, Lee JS : Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 51 : 90 - 92, 1979.
 40. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, et al : Clonidine induced analgesia in postoperative patients : epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 72 : 423 - 427, 1990.
 41. Kobilka BK, Matsui H, Kobilka TS, et al : Cloning, sequencing, and expression of the gene coding for the human platelet alpha 2 -adrenergic receptor. *Science* 238 : 650 - 656, 1987.
 42. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessier DJ, Lamy M : Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 79 : 532 - 539, 1993.
 43. Thaib MR, Harijanto E, George YWH : Comparative study of the effectiveness of pethidine and clonidine for prevention of postanesthetic shivering in enflurane anesthesia. *Asean Otorhinolaryngo Head & Neck Surg J* 3 : 208 - 215, 1999.
 44. Nicolau G, Chen AA, Johnstone CE, et al : Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating thresholds. *Can J Anaesth* 446 : 636 - 642, 1997.
 45. Donal B, Patrick H, Ciaran M : Clonidine at induction reduces shivering after general anesthesia. *Can J anaesth* 443 : 263 - 267, 1997.
 46. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P : Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anesthesia. *Br J Anaesth* 67 : 397 - 401 (A), 1991.

47. Capogna G, Celleno D : Intravenous clonidine for post-extradural shivering in parturients : a preliminary study. *Br J Anaesth* 71 : 294 - 295, 1993.
48. Woodcock TE, Millar RK, Dixon F, Prys-Roberts C : Clonidine premedication for isoflurane induced hypotension. *Br J Anaesth* 60 : 388 - 394, 1990.
49. Tiovonon J, Kakinen S : Clonidine premedication : A useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 : 653 - 657, 1990.
50. Weinger MB, Segal IS, Maze M : Dexmedetomidine acting through central α_2 -adrenoceptors, prevent opiate induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 71 : 242 - 249, 1989.
51. Hoffman WE, Segal IS, Maze M : Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat : Reversal by the α_2 antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 75 : 328 - 332, 1991.
52. Hayashi Y, Sumihawa K, Maze M, Yamatodani A, Kamibayashi T, Kuro M, Yosiya I : Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central α_2 adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 75 : 113 - 117, 1991.
53. Tamsen A, Gordh T : Epidural clonidine produces nalgesia. *Lancet* 2 : 231 - 232, 1984.
54. Eisenach JC, Dewan DM, Rose C, et al : Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension in sheep. *Anesthesiology* 66 : 496 - 501, 1987.
55. DuPen S, Eisenach JC, Allin D, Zaccaro D : Epidural clonidine for intractable cancer pain. *Regional Anesthesia* 45 : 23, 1993.
56. Miguel R, DuPen S, Dobois M, Eisenach J, Leak D, Bryce D : Cancer pain management with epidural clonidine : A multicenter study . *Anesthesiology* 79 Supl : A 809, 1993.
57. Basuki G, Madjid AS, Hadimulya I, Nizar R : Penanggulangan nyeri pasca bedah tulang tungkai dengan klonidin epidural. *Majalah Anestesia & Critical Care* 1 : 1- 8, 1991.
58. Brichant JF, Henkes W, Loonard D, Schaaps JP, Hans P, Lamy M : Maternal and fetal effects of the admixture of clonidine to bupivacain for the extradural anesthesia. *Anesthesiology* 70 Supl : A 969, 1993.
59. Thaib MR : Effects of subarachnoid clonidine spinal anesthesia with hyperbaric bupivacain. *Med J of the University of Indonesia* 1 : 48 - 53, 1994.
60. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Bernard JM, Pinand M : Intrathecal clonidine as sole anesthetic agent for surgery. *Regional anesthesia* 45 : 15, 1993.
61. Hendrawardati T, Thaib MR, Suntoro A : Perbandingan penambahan klonidin atau epinefrin pada analgesia subaraknoid menggunakan lidokain 5% hiperbarik. *Kumpulan Makalah Pra PIB VIII, IDSAI, Surakarta* 10 Juni 1994.