

Perbandingan keefektifan antara petidin dan klonidin untuk pencegahan menggigil pascaanestesia dengan N₂O/O₂/enfluran

HM Roesli Thaib, Eddy Harijanto, Yohanes WH George
Bagian/KSMF Anestesiologi dan Unit Perawatan Intensif FKUI / RSUPNCM
Jakarta

ABSTRACT

OBJECTIVE : To determine the efficacy of pethidine or clonidine in preventing postanesthetic shivering if administered at the end of surgery. **STUDY DESIGN :** Randomized controlled clinical trial. **SETTING :** Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, a national referral center hospital in Jakarta. **PATIENTS :** One hundred and two consecutive patients (ASA I & II) undergoing elective simple and superficial procedures. **INTERVENTIONS :** All patients received induction of 5 mg/kg thiopental, 1 - 2 ug/kg fentanyl and 0,1 mg/kg pancuronium, lung were ventilated with enflurane vaporized in 65% N₂O and 33% O₂. Patients randomly allocated to one of two group to receive either clonidine (2 ug/kg) or pethidine (0,35 ug/kg) at the time hen enflurane was stop. **Main Outcome Measure :** heart rate, arterial blood pressure and rectal temperature and the incidence of the postanesthetic shivering were measure every five minutes. **RESULTS :** The incidence of the postanesthetic shivering in the clonidine group (25%) was less than in the pethidine group (58%). Heart rate and blood pressure value after the administration of clonidine were lower than after pethidine. **CONCLUSION :** Postoperative administration of clonidine (2 ug/kg) is suitable for prevention of postanesthetic shivering.

Menggigil merupakan salah satu komplikasi pasca anestesia^{1,2,3} Penyebabnya sampai saat ini belum diketahui dengan pasti⁴. Menggigil sering terjadi pasca anestesia umum inhalasi sebab pada umumnya anestetik volatile mempunyai efek menurunkan skala termoregulasi (*set point*) menggigil dan vasokonstriksi di pusat pengendalian suhu hipotalamus^{5,6}. Faktor lain yang berkontribusi adalah efek vasodilatasi perifer dari anestetik volatile tersebut, terutama isofluran dan enfluran.^{7,8} Vasodilatasi menyebabkan terjadinya perpindahan panas dari kompartemen sentral ke perifer, yang menyebabkan terjadinya hipotermi.⁹

Menggigil dapat mengakibatkan meningkatnya konsumsi oksigen dan produksi CO₂ yang mencapai 200-800%. Hal ini dapat mencetuskan terjadinya

iskemi miokard pada pasien yang mempunyai riwayat penyakit jantung iskemi sebelumnya, atau gagal nafas pada pasien dengan cadangan ventilasi terbatas.^{2,10,15} Telah diketahui bahwa baik klonidin maupun petidin efektif mengobati menggigil pasca anestesia. Untuk itu perlu juga diketahui keefektifannya untuk mencegah menggigil pasca anestesia.

Horn dkk membuktikan bahwa pemberian klonidin IV dosis 3 µg/kg segera setelah isofluran dihentikan atau lima menit sebelum dilakukan ekstubasi, efektif mencegah menggigil pasca anestesia.¹³ Bahkan suatu studi perbandingan petidin dengan klonidin oleh Grunmann dkk membuktikan bahwa klonidin IV dosis 2 µg/kgBB lebih efektif (5%) dibanding petidin IV dosis 0,35 mg/kgBB (22%) dan kontrol NaCl 0,9% (55%) dalam mencegah menggigil pasca anestesia dengan N₂O/O₂, isofluran,²³ jika diberikan lima menit sebelum akhir operasi. Namun sayangnya, data dan penelitian mengenai

* Versi Inggris Makalah ini terdapat dalam ASEAN Head & Neck Surg J. Vol.3 No.:208-255:1999

perbandingan keefektifan klonidin dengan petidin tersebut, masih dirasakan kurang. Oleh sebab itu penulis berniat melakukan penelitian mengenai perbandingan keefektifan klonidin dengan petidin, dalam mencegah menggigil pasca anestesia dengan N₂O/O₂/enfluran.

CARA KERJA

Setelah mendapat *informed consent* 102 pasien ASA I-II yang akan menjalani prosedur elektif untuk operasi superficial (non eksplorasi rongga tubuh) diikutsertakan. Pasien dengan hipertensi dengan terapi penghambat beta atau digitalis dikeluarkan. Di kamar operasi, dipasang kanul intravena ukuran G 16 atau 18 untuk pemberian infus ringier laktat dan obat.

Premedikasi IV fentanyl 1 - 2 µg/kgBB. Sebelum induksi dicatat TD,LJ, suhu kamar operasi serta suhu rectal dicatat sebagai nilai dasar suhu pusat tubuh. Suhu kamar operasi diusahakan dijaga antara 20° -25° C. Induksi dengan pentotal 3-5 mg/kg. Ventilasi kendali diberikan dengan volume tidal 7-8 cc/kg dan respirasi 12 - 14 kali/menit. Pemeliharaan dengan inhalasi enfluren 1-2% dengan kombinasi N₂O :O₂= 2 : 1. Kedalaman anestesia dipertahankan dengan menyesuaikan konsentrasi enfluran sehingga diusahakan tidak perlu penambahan narkotik lagi. Menjelang operasi selesai, pasien diusahakan sudah bernafas spontan. Setelah operasi selesai, enfluren dan N₂O segera dihentikan. Setiap kelompok (waktu "0") secara random diberikan baik klonidin IV dosis 2 µg/kg (kelompok A) dan petidin

IV dosis 0,35 mg/kg (kelompok B), oleh petugas yang tidak mengetahui isi suntikan tersebut. Dicatat TD dan LJ. Kecuali jika LJ < 60 kali/menit, atau TD sistolik < 100 mmHg maka sampel dikeluarkan atau obat tidak diberikan. Jika rencana untuk ekstubasi dalam maka pemberian obat tersebut dilakukan setelah ekstubasi yaitu saat enfluren stop. Jika ventilasi belum adekuat pelumpuh otot direverse dengan SA 0,02 mg/kg dan prostigmin 0,05 mg/kg. Lima menit I, jika ventilasi adekuat, pasien bangun dan refleks laring kembali (batuk waktu dilakukan rangsangan pada trakea) dilakukan ekstubasi. Dicatat TD, LJ, suhu rektal dan kekerapan menggigil. Lima menit II, dicatat TD, LJ dan kekerapan menggigil dan pasien segera dibawa ke kamar pulih. Setelah lima menit ke III di ruang pulih, dicatat TD,LJ, suhu rectal serta kekerapan menggigil, seterusnya sampai waktu VI. Pencatatan dan observasi dilakukan oleh petugas kamar pulih yang tidak mengetahui obat yang diberikan. Hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk prosentase (%) atau rata-rata +- SD dengan menggunakan SPSS (statistical package for the social sciences) 6.0 for Window. Uji t untuk sample berpasangan atau independent atau Mann Whitney U digunakan untuk variable kontinyu dengan distribusi tidak normal, sedangkan uji X² atau uji mutlak Fischer untuk variable nominal/ kategorial. Untuk melihat hubungan antara menggigil dengan suhu rectal digunakan test koefisien korelasi Spearman. Tingkat kemaknaan yang ditentukan adalah sebagai berikut : bila p < 0,05 menunjukkan perbedaan bermakna dan p > 0,05 menunjukkan perbedaan tidak bermakna.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

	Klonidin (n = 51)	Petidin (n = 51)	p
Umur	30 +- 12	31 +- 11	> 0,05
Berat badan (kg)	52 +- 11	52 +- 9	> 0,05
Jenis kelamin(L/P)	24 / 27	21 / 30	> 0,05
Lama operasi (menit)	95 +- 31	103 +- 35	> 0,05
Suhu kamar operasi (C)	21,9 +- 1	22,1 +- 1,1	> 0,05
Suhu rectal pra-induksi (C)	37,4 +- 0,3	37,4 +- 0,3	> 0,05
Suhu kamar pulih (C)	26,3 +- 1,2	26,9 +- 1,0	> 0,05

Tabel 2. Kekerapan dan derajat menggigil pada kedua kelompok pasca perlakuan

Waktu	Klonidin n = 51		Petidin n = 51		p
	derajat menggigil		1	2	
5 menit (I) %	0	0	13,7	0	<0,05
10 menit (II) %	2,0	0	19,6	0	<0,05
15 menit (III) %	11,8	5,9	39,2	9,8	<0,05
20 menit (IV) %	15,7	7,8	33,3	15,7	<0,05
25 menit (V) %	15,7	9,8	33,3	9,8	>0,05
30 menit (VI) %	15,7	3,9	37,3	7,8	<0,05

Data disajikan dalam prosentase. Skala derajat menggigil : skala 1 (derajat sedang) = satu atau lebih tanda berikut, piloereksi, vasokonstriksi dan sianosis perifer tanpa penyebab lain atau aktivitas otot hanya pada satu group otot. Skala 2 (derajat berat) = aktivitas otot seluruh tubuh.

HASIL PENELITIAN

Data dikumpulkan ke dalam table 1,2,3,4 dan 5. Pada tabel 1, tidak ada perbedaan bermakna terhadap umur, BB, jenis kelamin, lama operasi, suhu kamar operasi, suhu rectal pra-induksi dan suhu kamar pulih. Pada tabel 2 terlihat pada kelompok klonidin kekerapan menggigil hampir tidak ditemukan selama 10 menit pasca perlakuan, kecuali 2% derajat 1 yang terjadi pada waktu ke II. Sedangkan pada kelompok petidin derajat 1 mencapai 13,7% pada waktu I dan 19,6% pada waktu II. Kekerapan menggigil derajat 1 tertinggi terjadi pada kelompok petidin 39,2% pada waktu III. Begitu juga dengan derajat II 15,7% pada waktu IV.

Pada tabel 3 terlihat perubahan suhu rektal 15 menit pasca perlakuan secara statistik tidak berbeda bermakna pad kedua kelompok. Tabel 4 terlihat perubahan hemodinamik baik antara kedua kelompok maupun jika dibandingkan terhadap nilai awal meski secara statistik berbeda namun secara klinis tidak menunjukkan perubahan berarti (perubahan TDS dan LJ tidak melebihi 20% nilai awal). Pada table 5 efek samping mual muntah banyak ditemukan pada kelompok petidin (27%) sedangkan hipotensi dan bradikardi pada kelompok klonidin meski hanya 2%.

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan kekerapan menggigil pada kelompok klonidin 25% dibanding petidin 58%, konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Horn dan Grundmann. Horn dkk membuktikan bahwa kekerapan menggigil setelah pemberian klonidin 3 µg/kgBB lima menit sebelum operasi selesai adalah 0% disbanding kontrol NaCl lima menit sebelum operasi selesai adalah 5%, 25% dan 55%.²³

Banyak faktor yang menentukan keefektifan dari klonidin tersebut. Di antaranya adalah dosis, cara pemberian dan waktu pemberian. Beberapa peneliti masih bersilang pendapat mengenai hal tersebut sebab hasil penelitian mereka masing-masing berbeda. Dalam hal dosis, Horn dan Grundmann menemukan bahwa klonidin dosis 2 µ/kgBB²³ dan 3 µg/kgBB¹³ efektif mencegah menggigil pasca anesthesia. Namun Joris dkk menemukan bahwa dosis 75 µg bolus IV juga efektif mengobati menggigil pasca anestesia.¹² Bahkan suatu studi terbaru oleh Capogna dkk menemukan bahwa dengan dosis kecil klonidin bolus IV 30 µg sudah cukup efektif mengobati menggigil pasca analgesia ekstradural pada persalinan spontan.²¹ Hal ini memberi kesan bahwa kadar terapeutik dalam plasma sudah dicapai dengan dosis

Tabel 3. Perbandingan suhu rectal 15 menit pasca perlakuan terhadap nilai suhu rectal sebelum perlakuan pada kedua kelompok.

Suhu rectal	Klonidin n = 51	Petidin n = 51
Sebelum perlakuan (C)	36,2 + 0,5 o	36,2 + 0,4
15 menit pasca perlakuan (C)	36,1 + 0,5 o+	36,3 + 0,7 +

o p > 0,05 terhadap petidin

+p > 0,05 terhadap nilai awal (sebelum perlakuan)

Tabel 4. Variabel hemodinamik (TD sistolik, TD diastolic dan Laju Jantung) kedua kelompok sebelum dan pasca perlakuan

	Klonidin			Petidin		
	TDS	TDD	LJ	TDS	TDD	LJ
Awal :	118 + 16	75 + 11	84 + 13	123 + 15	80 + 11	85 + 16
Pasca perlakuan :						
5 menit (I)	110 + 17	72 + 17	77 + 16	124 + 11	78 + 10	85 + 16
10 menit (II)	106 + 17	66 + 13	73 + 15	123 + 13	77 + 10	83 + 15
15 menit (III)	115 + 25	67 + 13	76 + 15	125 + 20	73 + 10	79 + 17
20 menit (IV)	113 + 23	67 + 12	76 + 18	125 + 18	71 + 10	79 + 16
25 menit (V)	117 + 24	68 + 12	76 + 17	124 + 17	73 + 11	81 + 15
30 menit (VI)	116 + 20	68 + 11	76 + 15	124 + 19	73 + 10	81 + 14

Data disajikan dalam bentuk rata-rata + SD

TDS = Tekanan Darah Sistolik. TDD = Tekanan darah Diastolik. LJ = Laju Jantung

o p < 0,05 terhadap petidin

+ p < 0,05 terhadap nilai awal (sebelum perlakuan)

30 µg. Meskipun demikian masih diperlukan penelitian lanjutan untuk menemukan dosis minimum yang efektif dari klonidin tersebut untuk mencegah menggigil pasca anestesia.

Di samping dosis, cara pemberian yang dinilai efektif adalah dengan pemberian bolus IV. Meski masih ada perbedaan hasil penelitian yang dilaporkan antara pemberian hasil penelitian yang dilaporkan antara pemberian infus dengan bolus IV. Delaunay dkk melaporkan bahwa pemberian klonidin infus 2 µg/kgBB selama 20 menit, efektif menurunkan konsumsi oksigen dan produksi CO₂ sekaligus mengurangi kekerapan menggigil pasca anestesia.²² Tapi sebaliknya Hommeril dkk menemukan bahwa pemberian klonidin infus drip 5 µg/kgBB selama 1

jam diikuti dosis 3 µg/kgBB intraoperatif tidak efektif mencegah menggigil pasca anestesia.¹⁹ Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Quintin dkk setelah pemberian klonidin infus drip 5 µg/kgBB selama 3 jam.⁴²

Meskipun dari cara pemberian infus diatas masih terjadi silang pendapat namun penelitian terbaru tetap menganggap bahwa pemberian bolus IV lebih efektif. Hal ini disimpulkan pada penelitian Horn dan Grundmann, bahwa pemberian klonidin bolus IV efektif mencegah menggigil pasca anestesia,^{13,23} yang dikuatkan lagi dengan hasil studi Capogna dkk dimana dengan dosis kecil 30 ug tapi diberikan dengan cara bolus IV ternyata efektif mengobati menggigil. Hasil ini tentu kontras dengan hasil penelitian Hommeril dan

Quintin dimana dengan dosis yang cukup besar tetapi karena pemberian dengan cara infus drip maka hasilnya tidak efektif. Hasil penelitian kami juga terbukti bahwa pemberian klonidin 2 ug/kgBB bolus IV juga efektif. Alasan pemberian bolus IV lebih efektif karena kadar puncak klonidin dalam plasma cepat dicapai sehingga pengikatan terhadap reseptor lebih cepat, dibandingkan dengan pemberian infus drip dimana kadar puncak dalam plasma sulit dicapai.^{12,20}

Faktor terakhir yang menentukan keefektifan klonidin tersebut adalah waktu pemberian. Seperti halnya dengan kedua factor yang telah disebut di atas, maka factor ini juga masih menjadi perdebatan, sebab dari beberapa penelitian mengenai waktu pemberian klonidin yang teat baik itu pada saat induksi²⁶ maupun menjelang operasi selesai^{13,23} sama-sama memberikan hasil yang efektif. Meskipun demikian, kalau berdasarkan teori farmakokinetik dari klonidin, dimana waktu paruh eliminasinya yang berkisar 6-8 jam dengan efek maksimum yang terjadi 1-2 jam pasca penyuntikan, maka seharusnya hasil penelitian Donal dkk adalah yang lebih sesuai. Tetapi pada penelitian ini kami menemukan hasil yang berbeda.

Pada penelitian kami klonidin memang lebih efektif dibanding petidin, terutama terlihat pada 10 menit pertama (waktu I & II), yaitu tidak ditemukan pasien yang menggigil kecuali 2% derajat satu pada waktu II. Hasil ini jelas berbeda bermakna dibanding petidin yang pada waktu I menggigil derajat satu terdapat 13,7% dan 19,6% pada waktu II. Akan tetapi, setelah waktu II pada kelompok klonidin ditemukan peningkatan kekerapan menggigil sampai menit ke 30 (waktu VI) walaupun jumlahnya tidak sebanyak pada kelompok petidin. (Tabel 2) Hasil ini sebenarnya berlawanan dengan hubungan efek-farmakokinetik klonidin seperti telah disebutkan di atas. Seharusnya efek anti menggigil dari klonidin tersebut dapat bertahan sampai 1-2 jam. Beberapa factor dapat menyebabkan perbedaan ini misalnya penilaian menggigil yang terlalu subjektif atau efek pemakaian obat antikolinergik yang dapat meningkatkan kekerapan dan derajat menggigil pasca operasi.^{47,48} Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengurangi bias seperti penilaian menggigil oleh 2 perawat ahli kmar pulih yang telah dilatih dan membuat criteria menggigil, namun faktor subjektif memang sulit

dihindari. Sedangkan mengenai pemakaian obat antikolinergik yang dapat mempengaruhi kekerapan dan derajat menggigil, penulis masih belum yakin karena penelitian tersebut memakai golongan glikopyrolat bukan atropin, sehingga pada penelitian ini peneliti masih menggunakan atropin untuk campuran revers. Selanjutnya untuk hasil yang lebih baik memang dibutuhkan pengukuran elektromiografi untuk penilaian kualitas menggigil yang lebih akurat atau diupayakan untuk menghindari pemakaian obat antikolinergik.

Menggigil pasca anestesia potensial untuk menyebabkan komplikasi. Selama anesthesia umum terjadi perpindahan panas dari pusat tubuh ke perifer. Hal ini disebabkan oleh obat anestetik yang menginduksi terjadinya peningkatan aliran darah ke kulit.¹⁴ Akhirnya panas tubuh akan hilang melalui kulit melalui konveksi dan radiasi. Obat anestetik, baik inhalasi maupun intravena telah diketahui dapat menurunkan skala termoregulasi di hipoikilotermik selama anesthesia.

Pada periode emergency dari anestesi skala termoregulasi yang diturunkan tadi kembali normal, menyebabkan respon menggigil yang tiba-tiba. Mekanisme kerja klonidin dalam hal ini adalah menurunkan kembali skala termoregulasi di hipotalamus tersebut.^{20,25,26} Hal ini yang berperan dalam keefektifannya menurunkan kekerapan menggigil. Walaupun demikian efek hipotermi yang berlanjut tersebut mempunyai beberapa kerugian, seperti menghalangi upaya penyembuhan luka dan memperpanjang efek obat-obat anestesia.¹⁴

Penelitian sebelumnya oleh Joris menemukan bahwa suhu rektal pasca perlakuan pada kelompok klonidin memang lebih rendah dibanding kelompok ketanserin dan plasebo.¹³ Hal ini mendukung teori bahwa klonidin menurunkan skala termoregulasi untuk menggigil tidak terjadi meski hipotermi.^{20,25} Penelitian kami juga mendapatkan hal yang sama, meski secara statistik tidak berbeda baik itu pada kedua kelompok maupun bila dibandingkan dengan nilai awal (sebelum perlakuan), namun jika dilihat angka langsung terlihat perbedaan. Suhu rectal kelompok klonidin sebelum perlakuan terlihat lebih tinggi yaitu rata-rata 36,2 ± 0,5 dibandingkan 15 menit pasca perlakuan 36,1 ± 0,5. Sedangkan pada kelompok petidin terlihat

Tabel 5. Efek Samping pada kedua kelompok pasca perlakuan

	Klonidin	Petidin
Mual/muntah	5 (3)	27 (14)
Hipotensi	3 (2)	0 (0)
Bradikardi	3 (2)	0 (0)

Data disajikan dalam prosentase

meningkat pasca perlakuan menjadi rata-rata 36,3 ± 0,7 pada 15 menit pasca perlakuan. (Tabel 3).

Banyak faktor dapat mempengaruhi keadaan ini. Misalnya penggunaan jenis alat pengukur suhu dan lokasi pengukuran. Idealnya pengukuran dilakukan secara kontinyu dengan probe yang ditempatkan pada esophagus, nasofaring atau yang paling tepat pada membran timpani. Namun sayangnya pada penelitian ini karena keterbatasan alat maka pengukuran dilakukan dengan pengukur suhu rektal biasa.

Mekanisme anti menggigil klonidin terutama melalui mekanisme sentral di hipotalamus. Seperti diketahui, reseptor α_2 paling banyak terdapat di hipotalamus. Suatu studi oleh Reid JL yang dilaporkan oleh Davies dkk³⁶ menunjukkan bahwa setelah pemberian klonidin pada laki-laki dengan tetraplegi dengan transeksi korda spinalis komplis diatas tingkat jalur simpatis tidak memperlihatkan adanya penurunan tekanan darah. Hasil ini memberi kesan bahwa tempat kerja klonidin terutama di sentral.

Karena menggigil lebih banyak merupakan proses termoregulasi sentral, maka jelas klonidin lebih efektif jika dibanding petidin, sebab efek anti menggigil petidin yang utama adalah melalui reseptor κ yang banyak di korda spinalis dibanding reseptor μ di sentral. Hal ini telah dibuktikan ketika diberikan nalokson dosis kecil efek anti menggigil petidin tetap ada, sedangkan ketika diberikan dosis besar efek tersebut hilang.³²

Jalur adrenergik α_2 sentral dari klonidin mempunyai peranan penting dalam mengendalikan mekanisme menggigil. Walaupun ada beberapa peneliti yang menganggap bahwa mekanisme perifer

yang berperan, karena klonidin mempunyai efek vasokonstriksi. Namun logikanya teori ini tidak begitu tepat karena jika terjadi vasokonstriksi perifer maka suhu kulit tentu akan turun karena aliran darah perifer berkurang, hal ini tentu akan menstimulasi termoreseptor dingin di kulit yang justru akan memperberat menggigil.²⁵

Jadi jelas bahwa mekanisme perifer tampaknya hanya sedikit berperan dalam mengendalikan menggigil dibanding mekanisme sentralnya. Penelitian kami tidak membuktikan teori ini, sebab memerlukan peralatan yang lebih baik yang tidak tersedia saat ini. Termasuk diperlukannya pengukuran perbandingan perbedaan suhu kulit dan perifer terhadap suhu pusat tubuh pada kedua kelompok.

Penelitian ini juga mencoba mencari hubungan antara menggigil pada 15 menit pasca perlakuan dengan suhu rectal pada waktu yang sama. Dengan uji koefisien korelasi Spearman terlihat tidak ada hubungan dengan nilai uji 0,1110. Hal ini konsisten dengan teori sebelumnya bahwa tidak ditemukan hubungan antara mula kerja menggigil dengan suhu tubuh.^{47,48}

Efek hemodinamik yang terjadi pada kedua kelompok meskipun tidak begitu berarti secara klinis namun secara statistis terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) baik itu pada TDD selama 30 menit pengamatan. Kecuali pada LJ terlihat secara statistik perbedaan bermakna hanya terjadi pada waktu ke I dan II (tabel 4).

Seperti diketahui bahwa keterbatasan penggunaan klonidin sebagai obat antihipertensi adalah karena efeknya terhadap kardiovaskular, yang berhubungan erat dengan dosis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa efek hemodinamik klonidin secara klinis tidak begitu berarti, baik itu dengan dosis besar maupun dosis kecil. Joris memakai dosis 75 μ g dan 150 μ g bolus IV menemukan bahwa Tekanan Arteri Rata-rata (TAR) meskipun sedikit rendah namun masih dalam batas-batas normal otoregulasi.¹² Demikian juga oleh Grundmann dan Horn menemukan hal yang sama. Bahkan penelitian pendahuluan oleh Capogna dkk justru menunjukkan bahwa ternyata dosis kecil juga efektif mengobati menggigil yaitu bolus IV 30 μ g pasca epidural analgesia tanpa perubahan hemodinamik yang berarti.²¹ Penemuan ini tentu akan

lebih baik jika dilanjutkan untuk mendapatkan dosis minimum yang efektif untuk mencegah menggigil pasca anestesia.

Pada penelitian kami, efek hemodinamik yang terjadi pada kelompok klonidin terlihat konstan dan lebih rendah dibanding nilai awal selama pengamatan. Hal ini merupakan keuntungan lain dari klonidin yang mempunyai sifat sedasi, analgetik dan hipotensif yang sangat bermanfaat untuk meredam gejala kardiovaskular saat masa pemulihan dari anestesia. Efek kestabilan hemodinamik inilah yang terutama penting bagi pasien-pasien yang mempunyai riwayat penyakit jantung iskemik atau pasien dengan cadangan ventilasi yang terbatas (pasien risiko tinggi), dimana klonidin berperan memperbaiki rasio penyediaan dan permintaan oksigen.⁴⁹

Meskipun 2 pasien mengalami hipotensi (TDS < 80 mmHg) dan 2 pasien bradikardia (LJ < 55 kali/menit) namun keenam pasien tersebut memberikan tanggapan yang baik terhadap terapi efedrin. Kedua pasien yang mengalami bradikardi adalah pasien dengan pasca operasi skleral buckle dan STSG. Penyebabnya kemungkinan kelebihan dosis relatif pada pasien tersebut (sensitive). Namun penyebab yang pasti tidak diketahui. Melihat efek samping tersebut maka perlu upaya lebih lanjut untuk mencari dosis minimum yang efektif seperti yang telah disebutkan diatas, agar efek samping kardiovaskular akibat kelebihan dosis dapat ditekan serendah mungkin.

Meskipun mengakibatkan efek samping hipotensi dan bradikardia, namun efek samping mual/muntah tidak ditemukan. (tabel 5) Hal ini tentu merupakan keuntungan lain dari klonidin dibanding petidin. Selain efek anagesinya, juga efek sedasi dari klonidin tersebut yang juga berkontribusi terhadap kurangnya efek mual/muntah pasca operasi tersebut.

Pada penelitian ini penulis mencatat 3 pasien yang mengalami hipertensi sedang pasca perlakuan dengan klonidin. Efek ini hanya sesaat dan tidak memerlukan terapi. Peningkatan sesaat TDS pasca perlakuan tersebut dikarenakan penyuntikan yang terlalu cepat atau dosis terlalu besar bagi pasien tersebut. Efek ini disebut efek bifasik tekanan darah dari klonidin, yaitu efek stimulasi pada all postsinaps perifer yang menyebabkan vasokonstriksi

perifer.^{36,37,46}

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa klonidin IV bolus dosis 2 µg/kg lebih efektif mencegah menggigil pasca anestesia dibandingkan petidin IV bolus dosis 0,35 mg/kg, tanpa menyebabkan perubahan hemodinamik yang bermakna secara klinis. Klonidin bekerja pada pusat termoregulasi di otak dengan menurunkan skala termoregulasi terhadap menggigil dan vasokonstriksi sehingga respon tubuh terhadap hipotermi tersebut dihambat. Efek samping mual/muntah minimal dan gejala kardiovaskular pasca operasi dapat ditekan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seeleer Di. Post anesthetic shivering. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 4th ed. New York : Churchill Livingstone Inc ; 1994. p.1363-82
2. Macintyre PE, Pavlin EG, Jochen FD. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in posttandesthesia shivering. *Anaesth Analg* 1987 ;66:751-5
3. Sessler Di, Ponte J. Shivering during epidural anaesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:816-21
4. Sessler DI, Israel D, Pozos RS, Pozos M, Rubinstein EH. Spontaneous post-anaesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering. *Anesthesiology* 1988,68:843-50
5. Stone R, Sessler DI. The thermoregulatory threshold is inversely proportional to isoflurane concentration. *Anesthesiology* 1993 ; 72 :816-21
6. Washington DE, Sessler DI, Mc Guire J. Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enfluran anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1992 ; 77 :286-90
7. Pavlin EG, Su JY. Cardiovascular pharmacology of inhaled anesthetics, In : Miller RD, editor. Anesthesia 4th ed. New York ; Churchill Livingstone Inc ; 1994.p.125-56
8. Buswell MV, Collins VJ. Halothane and fluorinated ether anesthetics. In : Cann C , editor. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore : Williams & Wilkins : 1996.p.663-711
9. Sessler DI. In advertent hypothermia during general anesthesia. In : Miller RD, editor. Anesthesia 4th ed. New York ; Churchill Livingstone Inc ; 1994.p.125-56

10. Kirby RR, Gravenstein N. Postoperative hypothermia. In : Kirby RR, Gravenstein N, editor. Clinical anesthesia practice. Philadelphia : WB Saunders Company : 1994.p. 100-2
11. Morgan GR, Mikhail MS. Postanesthesia care. In : Morgan GR, Mikhail MS, editors. Clinical anesthesiology 1 th ed. New York ; Appleton & Lange ; 1992.p.686-95
12. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. Anesthesiology 1993 ; 79 :532-9
13. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte am Esch JS. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anaesthesia. Anesth Analg 1997 ; 84 : 613-7
14. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiology responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. Anesthesiology 1991, 75:594-610
15. Feeley TW. The Postanesthesia care unit. In : Miller RD, editor. Anesthesia 4th ed. New York : Churchill Livingstone Inc : 1994.p.2307-26
16. Wrench IJ, Singh P, Dennis AR, Mahajan RP, Crossley AWA. The minimum effective doses of pethidine and doxaparm in the treatment of post-anaesthetic shivering. Anaesthesiology 1993, 52:32-36
17. Kurz M, Belani KG, Sessler DI, Kurz A, Larson MD, Mrc S, et al. Naloxone, meperidine and shivering. Anesthesiology 1993; 79 : 1193-1201
18. Kurz M, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten AR, Dechert M. Meperidine decreases the shivering thresholds twice as much as the vasoconstriction threshold. Anesthesiology 1997 ; 86 : 1046-54
19. Hommeril J : Bernard JM, Passuti N, Pinaud M, Souron R. Effects of intravenous clonidine on postoperative shivering. Ann Fr anesth Reanim. 1991; 10 : 554-8. (A)
20. Delaunay L, Bonnet F, Liu N, Beydon L, Catoire P, Sessler D. Clonidine comparably decreases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction and shivering in humans. Anesthesiology 1993 ; 79 : 470-4
21. Capogna G, Celleno D. Intravenous clonidine for post extradural shivering in parturients : a preliminary study. Br J Anaesth 1993 ; 71 : 294-5
22. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anesthesia. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 397-401. (A)
23. Grundmann U, Berg K, Stamminger U, Juckenhofel S, Wilhelm W. Comparative study of pethidine and clonidine for prevention of postoperative shivering. A prospective, randomized, plasebo-controlled double-blind study. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzher 1997 ; 32:36-42
24. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. Br J Anaesth 1993 ; 71 : 108-18
25. Nicolau G, Chen AA, Johnston CE, Kenny GP. Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating thresholds. Can J Anaesth 1997 ; 44 : 636-42
26. Donal B, Patrick H, Ciaran M. Clonidine at induction reduces shivering after general anesthesia. Can J Anaesth 1997 ; 44 : 3:263-267
27. Sessler DI. Normal thermoregulation. In : Miller RD, editor. Anesthesia 4th ed. New York ; Churchill Livingstone Inc : 1994.p.1363-82
28. Stoelting RK. Central nervous system. In: Stoelting RK, editor. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. New York : JB. Lippincott Company ; 1991.p.612-42
29. Flacke WE, Flacke JW. Temperatur : homoestasis and unintentional hypothermia. In : Gravenstein N, Kirby, editor. Complication in anesthesiology. 2nd. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1996.p.117-30
30. Sessler DI. Thermoregulation during general anesthesia. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 4th ed. New York : Churchill Livingstone Inc : 1994.p.100-2
31. Pflug AE, Aasheim GM, Foster C, Martin RW. Prevention of post-anesthesia shivering. Canad Anaesth Soc J 1978 ; 25 no 1
32. Bailey PL. Stanley Th. Intravenous opioid anesthetics. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 4th ed. New York : Churchill Livingstone ; 1994.p.291-387
33. Stoelting RK. Opioid agonist and antagonist, In : Stoelting RK, editor. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. New York : J.B. Lippincott Company ; 1991.p.70-101
34. Bloor BC. Clonidine and other alpha 2 adrenergic agonist : An Important new drug class for the perioperative period. Seminars in Anesthesia 1988, VII (No 3) : 170-7

35. Maze M, Tranquili W. Alpha2 adrenoreceptor agonist : defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 74:581-605
36. Davies DS, Wing LMH, Reid JL, Neil E, Tippett P, Dollery CT. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of intravenous and oral clonidine. In : *Clinical pharmacology and therapeutics*. United Kingdom : 1976 ; 593-601.
37. Dollery CT, Davies DS, Draffan GH, Dargle HL, Dean CR, Phil D, et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1975 ; 19 number 1
38. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In : Goodman & Gilman's, consulting editors. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. United Kingdom : Mc Graw Hill ; 1996.p.780-805
39. Cheung DG, Burris JF, Greattinger WF, Webwe MA. Clonidine. In : Messerli FH, editor. *Cardiovascular drug therapy*. Philadelphia : WB Saunders Company ; 1996.p.622-7
40. Maze M. Clinical uses of alpha-2 agonist. In : *annual refresher course lectures* 1995 ; 125 p.1
41. Editorial view. Alpine anesthesia : can pretreatment with clonidine decrease the peak and valley ? *Anesthesiology* 1987;67:1-2
42. Quintin L, Viale JP, Annat G, Hoen JP, Butin E, Coffet Emard JM. Oxygen uptake after major abdominal surgery : effect of clonidine. *Anesthesiology* 1991 ; 74:236-41. (A)
43. Zalunardo M, Zollinger A, Pasch Th. Effects of intravenous versus oral clonidine premedication on hemodynamic and plasma catecholamine response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1994; 81 No 3A-A356 (A)
44. Madiyono B, Moeslichan Mz S, Budiman I. Perkiraan besar sample. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Penyunting : Sastroasmoro S, Ismael S. Jakarta : Binarupa Aksara ; 1995.p.187-212
45. Sessler DI. Temperature monitoring. In : Miller RD, editor. *Anesthesia*. 4th ed. New York : Churchill Livingstone Inc ; 1994.p.1363-82
46. Inomata S, Nishikawa T, Kihara S. Enhancement of pressor response to intravenous phenylephrine following oral clonidine medication in awake or anesthetized patient. *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 2. 119-25
47. Aitkenhead AR. Postoperative care. In : Aitkenhead AR, Smith G, editor. *Textbook of Anesthesia*. 3th ed. United Kingdom : Longman Group ; 1996.p.407-34
48. Baxendale BR, Mahajan RP, Crossley AWA. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 291-4
49. Thaib R. Penggunaan klonidin dalam klinik anestesia. Dalam : Thaib R, penyunting. *Seri penyegar anesthesiologi*. Jakarta : PP IDSAI ; 1994. hal. 1-14.