

Perbandingan Tingkat Sedasi Klonidin Syrup 2 mcg/kgBB dengan Diazepam Syrup 0.4 mg/kgBB sebagai Premedikasi pada Pasien Anak yang Menjalani Pembedahan dengan General Anestesi

Vera Muharrami, A. Sani P. Nasution, Nazaruddin Umar¹

ABSTRACT

Introduction: Anxiety in children undergoing surgery is characterized by subjective feeling of tension, apprehension, nervousness and worry that may be expressed in various forms. Clonidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, has been shown to be as a preanesthetic medication in children. The current study was designed to investigate the differences of level sedation clonidine syrup and diazepam syrup as a premedicant in children.

Methods: In a randomized, double-blind, controlled clinical trial, 40 children, aged 2-12 yr, undergoing elective surgery received 2 micrograms/kg clonidine syrup or 0.4 mg/kg diazepam syrup orally. These agents were administered 120 min before the estimated time of induction of general anesthesia and noted the children's level of sedation. The level of sedation were compared among the two groups. PASS <1 demanded rescue intravenous sedation.

Result: Clonidine syrup 2 mcg/kgBB provided better quality of sedation after 60 min of premedicant but it wasn't significant (1.8 ± 0.92) and diazepam syrup (0.80 ± 0.89 ; $p > 0.05$) and number of patients with rescue intravenous diazepam acceptance were same both clonidine group compared to diazepam, there was no significant difference between two groups, 10% of clonidine group patients, 10 % of diazepam group patients ($p > 0.05$). No clinically significant hypotension or bradycardia was observed after preanesthetic medications of diazepam and clonidine syrup.

Discussion: These data indicate that, even in pediatric surgery, the 2 micrograms/kg syrup clonidine is an effective premedication. However, the safety and optimal dose of clonidine in this setting remain to be determined.

Keywords: children's level of sedation, clonidine, diazepam

Anak-anak mempunyai kondisi berbeda dengan orang dewasa pada saat pra bedah sebelum masuk ke kamar operasi. Salah satu kondisi tersebut berupa kecemasan. Kecemasan merupakan salah satu faktor stres emosional anak yang perlu diperhatikan sebelum masuk ke kamar operasi akibat pisah dengan orang tua.¹

Berdasarkan data pada Agustus 2010, terdapat pasien anak berusia 2-12 tahun yang dilakukan tindakan operasi dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Pusat RSUP H. Adam Malik Medan dengan rerata sekitar 39 pasien anak dari 350 pasien atau

sekitar 11 % setiap bulannya dan sekitar 90 % dengan *general* anestesi. Sedangkan prevalensi anak-anak yang menjalani operasi di Afrika Barat sekitar 34 pasien anak dari 625 pasien setiap bulannya, dan di Gambia sekitar 11,3%.²

Keadaan sebelum masuk ke kamar operasi dapat memberikan ketidaknyamanan dan rasa cemas pada anak-anak yang berpengaruh terhadap mental anak. Hal ini akan berpengaruh terhadap respon tubuh untuk melepaskan katekolamin sehingga dapat mengakibatkan peningkatan laju jantung, kontraksi otot jantung, vasokonstriksi arteri, peningkatan kadar gula darah dan lain-lain; keadaan tersebut dapat memperberat kondisi anak sebelum masuk ke kamar operasi.¹⁻³

¹ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara / Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan veramuharrami@yahoo.com

Tingkat kecemasan anak pada usia tersebut sangat tinggi sebelum masuk kamar operasi sekitar 50 – 70 %, maka diperlukan cara untuk mencegah stres emosional pada anak, baik dengan persiapan psikologis pada saat preoperatif (sehari sebelum operasi) dimana anak dan orang tua diberikan penjelasan mengenai teknik anestesi dan pembedahan yang akan dijalani keesokan harinya. Pada anak-anak usia kurang dari 5 tahun akan merasa lebih nyaman dengan genggaman tangan dibandingkan dengan ucapan. Anak-anak perkotaan akan lebih mudah untuk diajak komunikasi dibandingkan anak yang bukan dari perkotaan.⁷

Salah satu cara untuk mencegah stres emosional anak dapat dilakukan dengan mengizinkan orang tua masuk ke dalam kamar operasi, namun hal ini dapat memberikan sumber infeksi nosokomial dari luar. Cara lainnya dapat dilakukan dengan pemberian obat premedikasi yang dapat menimbulkan efek sedasi ringan, tidak menimbulkan depresi nafas dan disfungsi jantung.

Premedikasi dapat diberikan dengan cara injeksi baik intra vena, intra muskular, inhalasi, intra nasal, rektal ataupun oral dengan tablet ataupun syrup. Pemberian obat premedikasi dengan cara intra vena memerlukan jalur akses dimana pada anak yang akan menjalani pembedahan tidak jarang akses belum dapat dipasang, memerlukan teknik khusus karena obat dapat keluar pembuluh darah, dan menimbulkan flebitis sedangkan pemberian dengan cara intra muskular akan memberikan efek trauma yang besar pada anak karena menimbulkan nyeri. Cara lain adalah dengan cara intra nasal tetapi hal ini akan menimbulkan rasa pahit dan tidak nyaman sampai beberapa hari.

Pemberian obat premedikasi dapat juga diberikan dengan cara oral. Idealnya suatu premedikasi yang diberikan secara oral sebaiknya efektif, enak rasanya, memiliki efek sedasi tanpa depresi pernafasan, sedikit menimbulkan efek samping, dan tidak memberikan efek trauma yang besar pada anak baik trauma fisik maupun psikis anak. Pada anak-anak yang menolak diberikan obat premedikasi oral dapat diberikan dengan jalur rektal tetapi absorpsi obat tidak dapat diprediksi.^{1,2,4,6}

Terdapat beberapa golongan obat yang sering digunakan sebagai premedikasi untuk mengatasi kecemasan anak adalah golongan benzodiazepin

yang menimbulkan sedasi seperti *chlordiazepoxide*, *oxazepam*, *lorazepam*, *diazepam*, *temazepam*, dan *triazolam*.^{6,7}

Diazepam merupakan derivat benzodiazepin yang sering digunakan untuk mencegah cemas, insomnia dan kejang. Diazepam cepat diabsorpsi secara oral dengan konsentrasi puncak yang lebih cepat pada anak-anak. Diazepam mengubah efek neurotransmitter GABA yang berikatan dengan tempat benzodiazepin di reseptor GABA a yang mendepresi sistem saraf pusat. Diazepam memiliki efek depresan pada ventilasi dengan peningkatan PaCO₂ serta memiliki rasa yang pahit maka premedikasi obat lain yang dapat diberikan adalah golongan *alpha-2* adrenergik seperti klonidin, medetomidin, deksmedetomidin, opioid, *phenothiazine*, *butyrophenone*.^{8,9}

Klonidin sebagai alternatif pemberian premedikasi pada anak-anak yang merupakan grup *alpha* agonis yang bekerja sentral dengan regulasi aktivitas otak sehingga mengakibatkan efek tenang pada anak-anak dan terbatas efeknya pada fungsi kardiorespirasi sehingga menimbulkan sedikit depresi pernafasan. Klonidin oral mudah diperoleh dan memiliki rasa yang lebih manis dibandingkan dengan diazepam.^{10,11}

Pemberian kedua obat premedikasi tersebut (Diazepam dan Klonidin) dapat diberikan secara oral dalam bentuk syrup mengingat anak sulit untuk diberikan obat oral pil. Obat premedikasi diberikan pada waktu sekitar 60-90 menit sebelum masuk ke kamar operasi.^{3,13,14}

Browning dkk melakukan penelitian perbandingan oral dan intra vena diazepam sebagai sedasi untuk operasi gigi. Dari penelitian tersebut, diperoleh bahwa diazepam oral dan intra vena dapat menurunkan stres dan meningkatkan rasa nyaman dengan mula kerja pemberian intra vena lebih cepat dibandingkan oral. Diazepam intra vena lebih efektif menimbulkan amnesia *anterograde* daripada diazepam oral, tetapi menimbulkan efek samping depresi nafas yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian oral.¹⁵

Root B dkk melakukan penelitian tentang perbandingan pemberian premedikasi pada anak dengan diazepam atau hidroksin secara oral versus intra muskular. Penelitian tersebut melibatkan 50 orang anak dan diperoleh hasil bahwa dengan

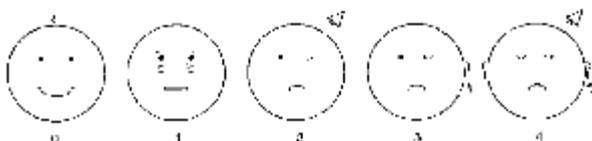
peningkatan dosis diazepam oral akan meningkatkan efek hipnotik dan amnesia pada pasien. Sedangkan oral hidroksin lebih rendah efek hipnotik dibandingkan oral diazepam, dengan hasil 40% menimbulkan sedasi sedang, 8% sedasi dalam, dan 70% menimbulkan amnesia. Pada penelitian Root B dkk ditunjukkan bahwa pemberian oral premedikasi pada anak tidak signifikan menambah volume isi lambung.¹⁶

Mikawa dkk melakukan penelitian terhadap perbandingan klonidin oral 4 mcg/kgBB dengan klonidin 2 mcg/kg BB, diazepam 0,4 mg/kgBB. Penelitian tersebut memperoleh hasil bahwa klonidin oral 4 mcg/kgBB lebih memberikan efek sedasi dibandingkan dengan klonidin 2 mc/kgBB atau diazepam 0,4 mg/kgBB¹⁷.

Ramesh dkk melakukan penelitian terhadap perbandingan klonidin oral 3 mcg/kgBB dengan diazepam 0,2 mg/kgBB. Penelitian Ramesh dkk menunjukkan bahwa klonidin oral 3 mcg/kgBB memberikan efek sedasi lebih baik dibandingkan diazepam 0,2 mg/kgBB dengan efek samping bradikardi, hipotensi atau depresi nafas yang lebih besar dibandingkan diazepam 0,2 mg/kgBB¹⁸.

METODE

Metode penelitian adalah uji klinis acak tersamar ganda. Pelaksanaan Juli 2013 sampai Agustus 2013, setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Populasi yang dijadikan sampel dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A mendapat klonidin syrup 2 mcg/kg (racikan catapres tablet ® 0,03 mg/cc) dan kelompok B dapat diazepam syrup 0,4 mg/kg (racikan stesolid tablet ® 5 mg/cc) dengan tersamar ganda. Kemudian peneliti menilai tingkat sedasi obat yang diberikan setelah 60 menit, 90 menit, dan 120 menit setelah pemberian.



Skor 0: tidak tersedasi (sadar penuh).

Skor 1: sedikit tersedasi (terlihat mengantuk tetapi

masih respon dengan suara atau kata-kata).

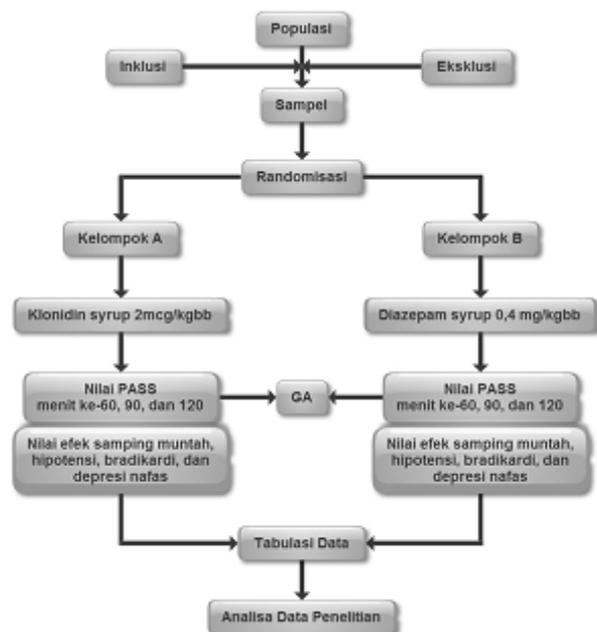
Skor 2: sedasi sedang (tertidur, mudah terbangun dengan rangsangan cahaya pada daerah wajah atau perintah kata).

Skor 3: tersedasi baik (tertidur, mudah terbangun dengan rangsangan fisik).

Skor 4: sedasi dalam (tidak mudah terbangun).

Apabila nilai PASS yang ditunjukkan oleh pasien menunjukkan tingkat sedasi yang tidak tersedasi sampai ringan (PASS < 1), maka akan diberikan midazolam tambahan yaitu 0,1 mg/kg intra vena.

Data-data hasil pengamatan tingkat sedasi setelah pemberian premedikasi dikumpulkan untuk ditabulasi. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan Uji t yang berpasangan pada data yang berdistribusi normal, sedangkan data yang



Gambar 1: Alur penelitian.

Berdistribusi tidak normal menggunakan uji Mann Whitney dengan interval kepercayaan 95% dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara signifikan seperti yang tertera pada gambar 1.

HASIL

Tabel 1: Karakteristik umum.

Karakteristik umum	Kelompok A (n=20)	Kelompok B (n=20)	P
Umur (tahun)	7,7 (SD 2,9)	8,1 (SD 3,3)	0,722*
Jenis Kelamin (Lk/Pr)	10 / 10	11 / 9	0,752#
BB (kg)	23,3 (SD 7,5)	21,3 (SD 6,2)	0,375*
TB (cm)	114,9 (SD 15,9)	117,0 (SD 15,7)	0,677*

Keterangan : * Uji T independent
Uji Chi-square

Umur sampel penelitian pada kedua kelompok mulai dari yang paling muda umur 2 tahun dan tertua usia 12 tahun dengan nilai rerata 7,7 (SD 2,9) pada kelompok A dan 8,1 (SD 3,3) pada kelompok B. Dari hasil analisa dengan uji T independent didapatkan p = 0,722 berarti tidak ada perbedaan rerata umur diantara kedua kelompok (Tabel 1).

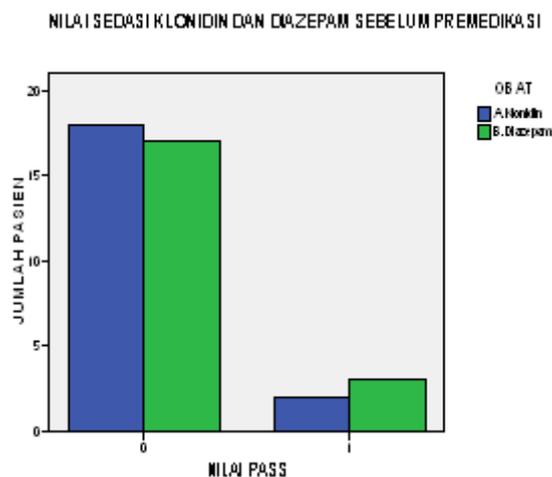
Karakteristik nilai PASS pada kedua kelompok pada saat sebelum pemberian premedikasi, menit ke-60, menit ke-90, dan menit ke-120 sesudah pemberian premedikasi sebelum masuk kamar operasi dimuat pada Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2: Nilai PASS sebelum dan sesudah pemberian premedikasi.

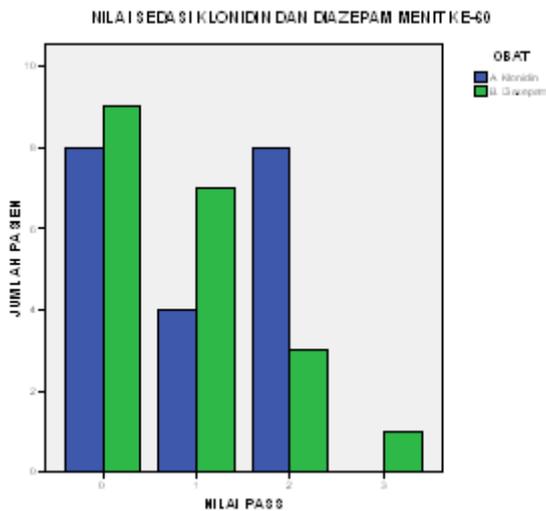
PASS waktu	Kelompok		P
	A	B	
Sebelum premedikasi	0,1 (SD 0,31)	0,15 (SD 0,37)	0,637 # (NS)
Menit ke-60	1,00 (SD 0,92)	0,80 (SD 0,89)	0,454 # (NS)
Menit ke-90	1,8 (SD 0,95)	1,55 (SD 0,83)	0,394 # (NS)
Menit ke-120	2,10 (SD 0,79)	1,8 (SD 0,89)	0,290 # (NS)

Keterangan : # Uji Mann Whitney

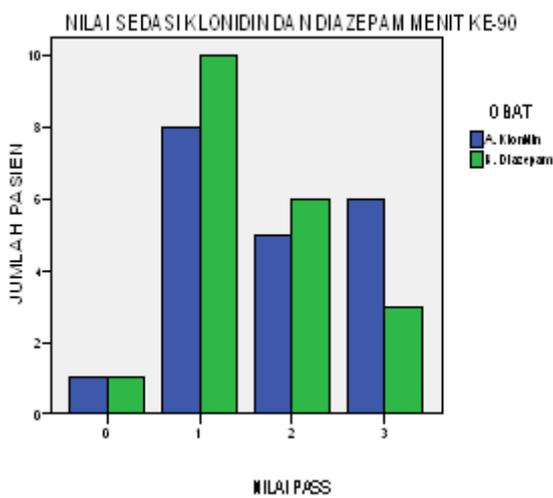
Dengan uji T independent sebelum pemberian premedikasi nilai p=0,637, menit ke-60 diperoleh nilai p=0,454, menit ke-90 p=0,394, dan pada menit ke-120 dengan nilai p=0,290 dimana tidak ada perbedaan tingkat sedasi (PASS) pada kedua kelompok sebelum premedikasi (Gambar 1), menit ke-60 (Gambar 2), menit ke-90 (Gambar 3), dan menit ke-120 (Gambar 4) sesudah pemberian premedikasi.



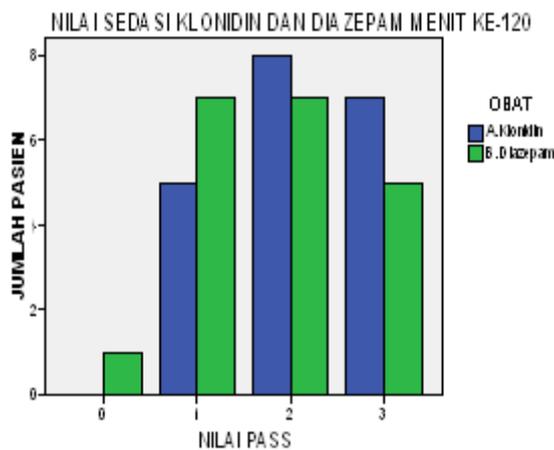
Gambar 2: PASS sebelum pemberian premedikasi.



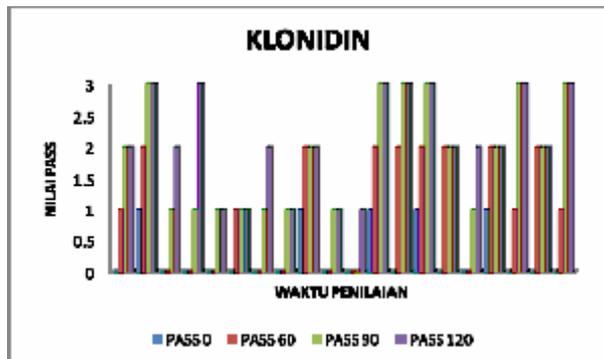
Gambar 3: PASS pada menit ke-60.



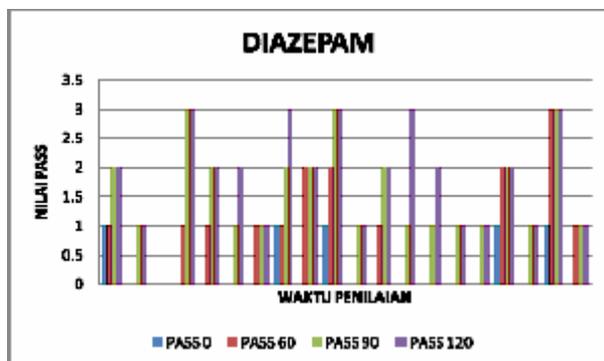
Gambar 4: PASS pada menit ke-90.



Gambar 5: PASS pada menit ke-120.



Gambar 6: Perubahan Nilai PASS setelah pemberian Klonidin.



Gambar 7: Perubahan Nilai PASS setelah pemberian Diazepam.

Dalam penelitian ini tidak ada perbedaan proporsi antara kelompok A dan B dalam hal penambahan sedasi intra vena diantara kedua kelompok dengan $p=1,000$ dan pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping (muntah dan depresi nafas) pada kelompok A maupun kelompok B.

PEMBAHASAN

Nilai PASS (*Pediatric Analog Sedation Score*) yang didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok sebelum pemberian premedikasi, menit ke-60 ($p=0,454$), menit ke-90 ($p=0,394$), dan menit ke-120 ($p=0,290$), dimana pemberian premedikasi klonidin syrup 2 mcg/kgBB lebih memberikan efek sedasi dibandingkan dengan diazepam syrup 0,4 mg/kgBB (tabel 2). Hal ini sesuai dengan Malde dkk, bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara klonidin oral 2 mcg/kgBB dengan klonidin oral 4 mcg/kgBB, sedangkan menurut Mikawa dkk, klonidin oral 4

mcg/kgBB memiliki efek yang lebih baik dalam hal pemisahan anak dengan orang tua. Raval DL dkk pada penelitiannya didapatkan bahwa kelompok diazepam oral 10 mg lebih mendapatkan efek sedasi dibandingkan kelompok klonidin oral 3 mcg/kgBB. Dahmani dkk pada penelitian premedikasi klonidin dengan benzodiazepin secara meta analisis diperoleh hasil bahwa klonidin memberikan efek sedasi yang lebih dibandingkan benzodiazepin.^{17,20,21}

Mula kerja premedikasi sedasi oral sehingga timbul efek sedasi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok dimana kelompok dengan $p=0,454$ dimana secara klinis diazepam syrup 0,4 mg/kgBB lebih cepat timbul efek sedasinya dibandingkan klonidin syrup 2 mcg/kgBB. Hal ini sesuai menurut Lavrich dkk bahwa efek sedasi klonidin 4 mcg/kgBB lebih lambat dibandingkan midazolam 0,5 mg/kgBB. Efek sedasi kelompok diazepam syrup 0,4 mg/kgBB lebih cepat hilang dibandingkan klonidin syrup 2 mcg/kgBB tetapi tidak signifikan dengan $p=0,290$. Hal ini sesuai dengan Malde AD dkk bahwa diazepam 0,2 mg/kgBB memiliki efek sedasi yang lebih cepat hilang dibandingkan klonidin 2 mcg/kgBB dimana setelah 90 menit pemberian klonidin 2 mcg/kgBB efek sedasinya sekitar 48 % sedangkan diazepam 0,2 mg/kgBB sekitar 20%.^{19,20}

Penambahan sedasi intra vena pada kedua kelompok yang tidak tersedasi tidak berbeda bermakna dimana masing-masing kelompok berjumlah 2 orang (10%) dengan $p=1,000$, sedangkan pada penelitian Malde dkk diperoleh hasil yang signifikan kelompok diazepam oral 0,2 mg/kgBB yang mendapatkan penambahan obat sedasi.

Efek samping muntah dan depresi nafas tidak ditemukan pada kedua kelompok penelitian. Hal ini sesuai menurut Raval DL dkk, bahwa tidak signifikan dalam hal penurunan laju nafas pada pemberian premedikasi oral diazepam dan klonidin.^{10,20}

KESIMPULAN

Premedikasi klonidin syrup 2 mcg/kg BB secara klinis lebih baik daripada diazepam syrup 4 mg/kg BB walaupun secara statistik berbeda tidak bermakna dalam hal menimbulkan efek sedasi pada

anak sebelum masuk kamar operasi dimana kenaikan tingkat sedasi klonidin syrup 2 mcg/kgBB sebelum premedikasi sampai menit ke-60 sesudah pemberian premedikasi lebih banyak ($n=6$) daripada diazepam syrup 4 mg/kgBB ($n=1$).

Mula kerja premedikasi sedasi oral sehingga timbul efek sedasi tidak ada perbedaan bermakna antara klonidin syrup 0,2 mcg/kgBB dan diazepam syrup 0,4 mg/kg BB sedangkan efek sedasi diazepam syrup 0,4 mg/kg BB lebih cepat hilang dibandingkan klonidin syrup 2 mcg/kg BB tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna.

Efek samping seperti muntah dan depresi nafas tidak ditemukan pada pemberian premedikasi dengan klonidin syrup 2 mcg/kg BB maupun diazepam syrup 0,4 mg/kg BB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Motoyama EK, Davis PJ. Smith's Anesthesia for Infants and Children. Mosby Elsevier Medical Books 7th ed.; 2006: 241- 58.
2. Cann ME, Kain ZN. The Management of Preoperative Anxiety in Children: An Update. *Anesth Anal.* 2001; 93: 98-105.
3. Cote CJ. Preparation, Premedication and Induction of Anesthesia in Children. Chicago, Illinois. 2001; 243: 1-4.
4. Paul AK. Clinical Anaesthesia. 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd ; 2006: 100- 49.
5. Rozkurt, Pervin. Premedication of Pediatric Patient-Anesthesia for the Uncooperative Child. *Pediatric Anaesthesia.* 2007; 20(3): 211- 5.
6. Saxena KN. Recent Advances In Pediatric Anesthesia. 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd; 2009: 12-33.
7. Vas L. Preanaesthetic Evaluation and Premedication in Paediatrics. *Indian J. Anaesth.* 2004; 48(5): 347- 54.
8. Elsharkawi NG. Simple Pediatric Analog Sedation Score (PASS). *Anesth Analg.* 1999; 88: 227.
9. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenergic agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 108- 18.

10. Raval DL, Mehta MK. Oral Clonidine Pre Medication For Attenuation of Haemodynamic Response To Laryngoscopy And Intubation. *Indian J. Anaesth.* 2002; 46(2) : 124- 9.
11. Rudolph U, Mohler H. Analysis of GABA A Receptor Function And Dissection Of The Pharmacology Of Benzodiazepines And General Anesthetics Through Mouse Genetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 44: 475- 98.
12. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in Paediatric Anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia.* 1999; 9: 187-202.
13. Wilson G. Preoperative Assessment and Preparation for Anaesthesia in Children. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2003; 4(11): 374- 7.
14. Mazme M. Clinical use of alpha-2 agonists. 1992 ASA Refresher Course Lectures (New Orleans). 1992; 274: 1-7.
15. Browning RD, Allen GD, Kinney EBA, Carranza FA, Odont. A Comparison of Oral and Intravenous Diazepam Sedation for Periodontal Surgery. *Anesthesia Progress.* 1987: 46-50.
16. Root B, Loveland J. Pediatric Premedication With Diazepam or Hydroxyzine: Oral Versus Intramuscular Route. *Anesthesia and Analgesia.* 1973; 52(5): 717- 23.
17. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N et al. Attenuation of the catecholamine response to tracheal intubation with oral clonidine in children. *Can J Anaesth.* 1995; 42: 869- 74.
18. Ramesh VJ, Bhardwaj N, Batra YK. Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35: 218- 21.
19. Lavrich PS, Hermann D, Pang LM et al. Clonidine as a premedicant in children anaesthesiology. 1996; 85: A 1085.
20. Malde AD, Pagedar RA, Jagtap SR. Oral Clonidine in Children: Efficacy As Premedicant And Postoperative Analgesic As Compared To Diazepam. *Indian J. Anaesth.* 2006; 50 (1) : 27- 31.
21. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, Nivoche Y, Constant I, Murat I. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2010; 54: 397-402.