

TINJAUAN PUSTAKA

NEUROLEPTIK ANALGESIA PADA OPERASI DIRECT LARINGOSCOPY

Mahmud, Yusmein Uyun, Dedi Pujo Purnomo*

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

**Peserta PPDS I Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

ABSTRAK

Teknik anestesi neuroleptik merupakan modifikasi dari anestesi umum konvensional untuk mengeliminasi persepsi stimuli nosiseptif pada korteks serebral tanpa mempengaruhi fungsi kognitif. Karakteristik spesifik dari teknik ini termasuk modulasi respon endokrin, metabolik, dan otonom terhadap stimulasi nosiseptif. Beberapa prosedur yang minimal invasif juga membutuhkan neuroleptanalgesia, sehingga teknik ini ideal digunakan pada pasien berisiko tinggi apabila dilakukan anestesi umum. Pasien yang sadar dan mampu memberi respon merupakan monitor terbaik selama prosedur diagnostik berlangsung. Meskipun teknik ini tetap memiliki kekurangan yaitu bila terjadi unconsciousness sampai pada tingkat unrousable, gangguan ventilasi akibat rigiditas otot dan eksitasi ekstrapiramidal pasca operasi

Kata Kunci : neuroleptik, anestesi, tindakan invasif minimal

ABSTRACT

Neuroleptic anesthesia is a modification of conventional general anesthesia to eliminate perceptions of nociceptive stimuli in the cerebral cortex without affecting cognitive function. Specific characteristics of this technique include modulation of endocrine, metabolic, and autonomic responses to nociceptive stimulation. Some minimally invasive procedures also require neuroleptanalgesia, so this technique is ideally used in high-risk patients when general anesthesia is performed. The conscious and responsive patient is the best monitor during the diagnostic procedure. Although this technique still has a deficiency in the case of unconsciousness to the level of unrousable, ventilation due to muscle rigidity and extrapyramidal excitation after surgery.

Keywords : Neuroleptic, anesthesia, minimally invasive procedure

A. PENDAHULUAN

De Castro dan Mundeeler pada tahun 1959 memperoleh konsep neuroleptanalgesia, yang melibatkan kombinasi obat-obat penenang mayor (butyrophenone droperidol dan suatu analgesik opioid potent (fentanyl)) untuk menghilangkan nyeri, imobilisasi, dan tidak sensitive terhadap nyeri. Neuroleptanalgesia memiliki karakteristik yaitu analgesia, supresi aktifitas motorik, supresi reflek otonom, memelihara stabilitas kardiovaskuler, dan amnesia. Dengan suplemen agen inhalasi, misalnya N₂O, yang meningkatkan amnesia dapat disebut menjadi neuroleptanesthesia¹

Teknik anestesi neuroleptik pertama kali diperkenalkan di Perancis oleh Campan dan Lazoths pada tahun 1954. Teknik anestesi neuroleptik merupakan modifikasi dari anestesi umum konvensional untuk mengeliminasi persepsi stimuli nosiseptif pada korteks serebral tanpa mempengaruhi fungsi kognitif. Karakteristik spesifik dari teknik ini termasuk modulasi respon endokrin, metabolik, dan otonom terhadap stimulasi nosiseptif. Keadaan ini disebut ganglioplegia atau neuroplegia (tidur buatan) dan diperoleh dengan menggunakan lytic cocktail yang terdiri dari chlorpromazine, prometazine, dan meperidin².

Neuroleptanalgesia dikarakteristikan sebagai kombinasi analgesia, supresi aktivitas motorik dan reflek otonom dengan tetap mempertahankan stabilitas kardiovaskuler dan amnesia. Kedua komponen ini pada akhirnya mulai digantikan oleh droperidol dan fentanyl sitrat yang dikenalkan oleh Petr Janssen melalui satu sediaan Innovar yang mulai digunakan secara luas. Apabila anestesi yang diinduksi dengan Innovar dimana setiap milli-liter mengandung 2,5 mg droperidol dan 50 µg fentanyl citrate dan ditambah dengan N₂O dan O₂ dapat mencapai neuroleptanestesia². Droperidol tidak meningkatkan efek analgesi fentanyl, tapi sedikit memperpanjang waktu kerjanya. Orthostatik hipotensi dan disphoria lebih sering terjadi pada pemberian Innovar dibandingkan dengan hanya diberikan fentanyl³.

Agen neuroleptik golongan butyrophenone (droperidol atau haloperidol) sering menimbulkan efek samping yang merugikan seperti gejala ekstrapiramidal; *oculogyric crises*, *torticollis*, agitasi dan halusinasi, sehingga pemberian golongan ini tanpa disertai analgesik atau sedasi lainnya menyebabkan perasaan tidak nyaman atau disforia pada pasien².

Dalam 20 tahun terakhir, beberapa obat sedasi hipnotik dan opioid jangka pendek muncul sebagai alternatif baru neuroleptanalgesia, misalnya sedatif dan hipnotik *short-acting* (midazolam dan propofol) dan opioid yang lebih baru (alfentanil, sufentanil, dan remifentanil)².

Beberapa prosedur radiologi yang minimal invasif juga membutuhkan neuroleptanalgesia, sehingga teknik ini ideal digunakan pada pasien beresiko tinggi apabila dilakukan anestesi umum. Pasien yang sadar dan mampu memberi respon merupakan monitor terbaik selama prosedur diagnostik berlangsung. Meskipun teknik ini tetap memiliki kekurangan yaitu bila terjadi *unconsciousness* sampai pada tingkat *unrousable*, gangguan ventilasi akibat rigiditas otot dan eksitasi ekstrapiramidal paska operasi.

Direct laryngoscopy adalah pemeriksaan untuk melihat larynx secara langsung tanpa cermin tetapi dgn perantaraan alat, yaitu laryngoscope.

DIRECT LARINGOSCOPY

Direct laryngoscopy adalah pemeriksaan untuk melihat larynx secara langsung tanpa cermin tetapi dgn perantaraan alat, yaitu laryngoscope⁴.

Tujuan Pemeriksaan:

1. Menegakkan diagnosa
2. Mendeteksi penyebab *voice problems* (suara serak, suara lemah, tidak ada suara)
3. Mencari penyebab sakit pada tenggorokan dan telinga
4. Mendeteksi ada / tidak injuri
5. Mengevaluasi adanya keluhan menelan, atau sensasi adanya ganjalan yang terus menerus pada tenggorokan
6. Melakukan pengobatan
7. Diagnosa cancer pada larynx
8. Pengangkatan polip
9. Pengambilan jaringan (Biopsy)

INDIKASI DIRECT LARINGOSCOPY

- Pasien dengan masalah pada vocal cords
- Pasien dengan keluhan *chronic hoarseness* (suara parau)
- Suspect adanya *foreign body* (ada benda asing yang masuk ke dalam tenggorokan atau hidung)

HASIL PEMERIKSAAN DIRECT LARINGOSCOPY

Normal

- Inflamasi (-)
- Striktur (-)
- Injury (-)
- Benda asing (-)
- Pita suara tidak ada jaringan parut, tumor, pergerakan abnormal, dan tanda-tanda paralisis

Abnormal

- Inflamasi (+)
- Injury (+)
- Striktur (+)
- Tumor (+)
- Benda asing (+)
- Pita suara terdapat jaringan parut, gerakan abnormal, paralisis

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI NEUROLEP ANALGESI

Indikasi^{2,5,6}:

1. Prosedur diagnostik:

- Laringoskopi direk
 - Bronkoskopi
 - Cerebral angiografi
 - Embolisasi
 - Trombektomi
 - Fertiloskopi
 - Kolonoskopi
 - Elektrokortikografi
 - Carotid endarterektomi
2. Prosedur terapi/ pembedahan
- Awake seizure surgery
 - Operasi katarak
 - Inseri pacemaker
 - Inseri Hickman line
 - Vocal cord augmentation
 - Scleral buckle
 - Biopsi stereotatik brain tumor
 - Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
 - Percutaneous radiofrequency (RF) ablation of primary or secondary liver neoplasm.

Kontraindikasi :

1. Epilepsi yang tidak terobati
2. Penyakit jantung iskemik
3. Pasien yang mendapat Mono-Amine Oksidase Inhibitor (MAOI)
4. Pasien dengan penyakit Parkinson
5. Drug abuse atau alcohol abuse (Herrick *et al*, 1997; Perrault *et al*, 2000, Miller, 2010).

KOMPONEN NEUROLEPTIK

Obat-obat neuroleptik yang dipergunakan adalah golongan butirophenon dan fenotiazine. Droperidol (dehidrobensperiol) dan haloperidol termasuk butirophenon, sedangkan klorpromazine dan proklorperazine termasuk fenotiazine. Obat-obat ini efektif dalam mengurangi kecemasan yang menyertai gangguan psikotik. Butirophenon bekerja sebagai inhibitor alosterik pada reseptor post sinaps untuk menurunkan aktifitas neurotransmitter dopamin. Efek antipsikotik obat-obat ini berhubungan dengan efek antagonis pada reseptor dopaminergik post sinaps pada susunan syaraf pusat².

Agen farmakologi yang ideal untuk neurolepanalgesi memiliki sifat⁷ :

- a) Mudah diberikan
- b) Onset kerja cepat
- c) Masa kerja yang singkat atau terbatas
- d) Rapid reversibel
- e) Memiliki selektif antagonis sebagai antidotum
- f) Bebas dari pemanjangan toksisitas
- g) Efek samping dengan durasi pendek

Droperidol

Efek neurologi

Droperidol mengurangi *cerebral blood flow* (CBF) 40% melalui mekanisme vasokonstriksi pembuluh darah otak tanpa mempengaruhi CMRO₂. Salah satu keuntungan droperidol adalah tidak adanya pengaruh pada EEG. Meskipun bukan obat anti konvulsif, droperidol dapat menurunkan ambang batas kejang dan sebaiknya digunakan untuk pencegahan pada pasien epilepsi yang tidak terobati (Bissonette *et al*, 1999). Penelitian pada 17 pasien dewasa (usia 18-65 tahun) yang menjalani operasi reseksi korteks untuk kejang refraktori dengan neurolepanalgesia (droperidol dan fentanyl) menunjukkan bahwa pasien memiliki insiden tinggi untuk terjadinya kejang intraoperatif dibandingkan pasien yang mendapat *patient-controlled sedation* (PCS) dengan propofol. Hal ini disebabkan pada dosis sedasi propofol mempunyai aktifitas anti kejang, sedangkan neuroleptik golongan butirophenon seperti droperidol dilaporkan menurunkan ambang batas kejang³.

Efek Pernafasan

Droperidol 5 mg menyebabkan berkurangnya volume tidal (13,3%), ventilasi semenit (8,4%), tahanan jalan nafas (50%), kapasitas residu fungsional (25%), tetapi dosis besar 0,3 mg/kg pada sukarelawan sehat tidak merubah *respiratory drive* terhadap CO₂. Aksi anti dopaminergik droperidol pada badan karotis dapat mengurangi efek depresan hipoksemia terhadap pusat pernafasan². Droperidol 0,01-1 mg/kg mencegah bronkospasme dengan menghambat kontraksi otot polos jalan nafas yang dipicu 5-HT₂ dengan berikatan pada reseptor otot polos bronkus. Sifat bronkodilatasi droperidol disebabkan kemampuannya menghambat reseptor α adrenergik sehingga menurunkan aktivitas simpatis

α dan meningkatkan kadar katekolamin darah dari sel medula adrenal dimana terjadi kenaikan transient konsentrasi plasma norepinefrin sedangkan epinefrin tidak berubah. Droperidol 150-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yang diberikan bersama dengan fentanyl menghambat pelepasan histamin dari synovial mast cells^{8,9}.

Efek kardiovaskuler

Droperidol tidak mempengaruhi kontraktilitas otot jantung dan denyut jantung, tetapi dapat menurunkan tekanan darah yang kemungkinan disebabkan karena aktifitas anti dopaminergik sentral dan blokade α adrenergik perifer. Sebaliknya droperidol dapat menyebabkan hipertensi pada pasien feokromositoma akibat efluks katekolamin dari sel medula adrenal atau inhibisi reuptake katekolamin ke dalam granula kromatin neuronal. Droperidol memiliki sifat antidisritmia jantung pada dosis 0,2 mg/kg dengan menaikkan 2 kali lipat ambang batas aritmia. Pada penelitian Bertolo dibuktikan bahwa droperidol memperlambat onset fibrilasi ventrikel yang disebabkan oklusi koroner melalui efek antagonistik terhadap reseptor α adrenergik miokard. Kontraindikasi terutama pada pasien dengan gangguan konduksi jantung dimana pada dosis 0,1-0,25 mg/kg dapat memperpanjang interval QT^{3,6}. Efek kardiovaskuler droperidol yang paling sering adalah hipotensi ringan karena blokade α adrenergik¹.

Anti muntah

Efek ini disebabkan inhibisi reseptor D₂ dopaminergik di area postrema (CTZ) pada dasar ventrikel IV. Dosis 25-40 mg/kg dibutuhkan untuk mengurangi PONV pada kasus obstetri, sedangkan dosis 75 mg/kg pada operasi strabismus. Droperidol 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV 2 menit sebelum induksi anestesi umum, adalah anti muntah yang efektif untuk pasien rawat jalan yang akan menjalani laparoscopi^{2,3}.

Haloperidol

Haloperidol memiliki sedikit efek sedasi dan hipotensi, tetapi insidens terjadinya gangguan ekstrapiramidal cukup tinggi. Onset kerja antara 5-20 menit dengan waktu paruh berkisar 18-54 jam. Dosis sedasi haloperidol yaitu 0,03-0,15 mg/

kg yang dapat diulang setiap 30 menit sampai 6 jam. Haloperidol dapat menghambat calmodulin suatu reseptor ion Ca^{++} intraseluler dan aktivator miosin light chain kinase yang berperan dalam kontraksi otot polos bronkus⁸. Haloperidol >400 mg/hari mengakibatkan pemanjangan gelombang QT dan meningkatnya resiko torsades de pointes, sehingga memerlukan monitor EKG^{3,9,12}. Pemberian haloperidol murni tanpa analgesik atau sedatif lain akan menghasilkan rasa ketidaknyamanan atau disforia pada pasien¹.

EFEK SAMPING OBAT ANTIPSIKOTIK (NEUROLEPTIK)

Efek ekstrapiramidal

Tardive diskinesia adalah termasuk gerakan involunter tidak normal pada lidah, wajah dan otot leher, ekstremitas atas dan bawah, otot truncal dan kadang-kadang otot rangka termasuk otot pernafasan dan otot menelan. Rigiditas akut dan kejang otot-otot skeletal juga dapat terjadi, biasanya pada otot-otot kecil leher, lidah, wajah dan punggung. Opisthotonus dan krisis oculogyric juga dapat terjadi. Efek ekstrapiramidal termasuk tremor, wajah seperti topeng, rigiditas otot-otot skeletal dapat pula terjadi khususnya pada pasien tua.

Efek endokrin

Sebagai hasil dari blockade reseptor dopamine, terjadi peningkatan kadar prolaktin, dan kehilangan hambatan yang normal pada sekresi prolaktin. Galactorhea dan ginekomasti terjadi berhubungan dengan kelebihan sekresi prolaktin. Penurunan sekresi kortikosteroid menyebabkan pengurangan sekresi corticotropin dari kelenjar pituitari anterior.

Sedasi

Sedasi dihasilkan oleh obat-obat anti psikosis melalui antagonis reseptor α 1-adrenergik, muskarinik, dan histamine (H₁).

Efek anti muntah

Efek anti muntah obat-obat anti psikosis memperlihatkan interaksinya dengan reseptor dopamine di CTZ medulla. Untuk operasi ginekologi perphenazin 5 mg IV sam efektifnya dengan

ondansetron 4 mg IV, dan droperidol 1,25 mg IV. Perphenazin 70 µg/kg IV, menurunkan kejadian muntah selama 24 jam pertama setelah tonsilektomi pada anak-anak Aktivitas dopaminergik SSP oleh Phenotiazin yang menghasilkan efek anti muntah, juga menghasilkan efek extrapyramidal.

Neuroleptik Malignant Syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) atau *Akinetic Hypertonic Syndrome* merupakan komplikasi yang jarang tetapi sangat berbahaya akibat penggunaan obat neuroleptik. Selama dekade terakhir, hampir 1000 kasus dilaporkan sejak neuroleptik dikenal pada tahun 1960an. Beberapa tahun terakhir mulai terjadi penurunan angka kematian NMS. Tahun 1970-1980 angka kematian berkurang dari 76% menjadi 22% dan 15% sejak tahun 1980. Gagal ginjal adalah prediktor kuat angka kematian sekitar 50%¹³.

Patogenesis NMS

1) Blokade reseptor dopamine sentral

Dopamin memegang peranan dalam termoregulasi sentral mamalia. Blokade reseptor dopamine pada hipotalamus anterior oleh obat neuroleptik menyebabkan gangguan kehilangan panas. Selain itu, blokade reseptor dopamine pada korpus striatum menyebabkan rigiditas otot yang menghasilkan panas. Produksi panas yang berlebihan dan berkurangnya kehilangan panas akan menghasilkan hipertermi. Efek antikolinergik perifer neuroleptik yang mengurangi keringat juga berperan pada hipertermi yang berhubungan dengan NMS.

2) Defek otot skelet primer

Patofisiologi umum terjadinya NMS hampir sama dengan hipertermi maligna yaitu hipertermi, rigiditas otot, meningkatnya konsentrasi kreatinin kinase dengan mortalitas 10-30%. Untuk mengevaluasi kemungkinan

hubungan antara NMS dan hipertermi maligna, beberapa penelitian menggunakan tes kontraktilitas *halothane-caffeine test* pada serabut otot skelet yang diambil dari pasien dengan episode NMS. Caroff menemukan bahwa 5 dari 7 pasien NMS rentan terhadap HM berdasarkan respon terhadap halotan 3%, sedangkan Araki menemukan kontraktur abnormal pada 6 pasien NMS sama seperti pada HM.

3) Efek toksik langsung pada otot skelet

Neuroleptik mempengaruhi transport ion kalsium melewati retikulum sarkoplasma dan menginduksi kalsium secara abnormal pada sel otot individu yang rentan dan memicu terjadinya rigiditas otot, rabdomiolisis dan hipertermi.

4) Faktor genetik

Diduga faktor genetik melibatkan sistim serotonergik pada NMS, polimorfisme gen reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} dan mutasi gen reseptor ryanodine.

Gambaran klinis

NMS biasanya terjadi 24-72 jam dengan 3 gejala mayor: hipertermi (38.5°C), rigiditas dan meningkatnya konsentrasi keratin fosfokinase (>1000 IU litre⁻¹) yang menggambarkan mionekrosis sekunder terhadap kontraktur otot yang intense rabdomiolisis. Meningkatnya tonus otot akan mengurangi compliance *chest-wall* yang akan menghasilkan hipoventilasi takipnu disertai gejala ekstrapiramidal *dyskinesia*, *dysarthria* atau *Parkinsonism*. Gejala minornya meliputi diaforesis, takikardi, hipertensi, gangguan kesadaran, opistotonus, *grand mal seizures*, *Babinski's signs*, chorea dan trismus. Tanda minor NMS yaitu leukositosis hingga 30 000/mm³, meningkatnya enzim ransaminase, dehidrogenase laktat dan fosfatase alkalin.

Table 1. Kriteria dalam diagnosis sindrom neuroleptik ganas . Kehadiran ketiga utama, atau dua utama dan empat tambahan, manifestasi menunjukkan probabilitas tinggi kehadiran sindrom neuroleptik maligna, jika didukung oleh riwayat klinis (misalnya tidak menunjukkan hipertermia ganas)

Kategori	Manifestasi
Mayor	Demam, kekakuan, konsentrasi fosfokinase creatin meningkat
Minor	Takikardi, tekanan arteri abnormal, takipnea, gangguan kesadaran, diaphoresis, leukositosis

Faktor risiko

Obat neuroleptik yang berhubungan dengan NMS termasuk golongan phenothiazines, butyrophenones, thioxanthenes, benzamides, clozapine dan risperidone. Onset sindrom ini tidak berhubungan dengan lamanya paparan terhadap neuroleptik atau overdosis toksik. Faktor risiko meliputi laki-laki dewasa muda, alkoholik, malnutrisi, dosis tinggi haloperidol secara *incremental*, infeksi, gangguan otak organik dan hiperaktivitas simpatoadrenal.

Terapi

- Pada pasien *Neuroleptik Malignant Syndrome* (NMS) dengan hipertermia, segera lakukan pendinginan seperti kompres, acetaminophen rectal.
- Dantrolene sodium (1-10 mg/kg) direkomendasikan sebagai terapi pada pasien dengan manifestasi hipertermia berat (suhu rectal > 105°F) dan terdapat kekakuan otot.
 - ✓ Dantrolene merupakan larutan asam inkompatibel dan dicampur dengan aqua steril untuk injeksi. Larutan ini harus diinjeksikan langsung melalui intravena pelan atau dengan IV piggyback kedalam intravena yang besar.
 - ✓ Dantrolene diberikan dengan dosis 1-2 mg/kg sampai dosis maksimum 10 mg/kg atau sampai suhu rectal turun.
 - ✓ Dantrolene efektif bekerja menghambat mekanisme instrinsik excitation-contraction coupling otot skelet.

- Bromocriptine dan amantadine merupakan agonist dopaminergik sentral yang efektif mengembalikan blockade dopaminergik yang disebabkan oleh neuroleptik. Bromocriptine dan Amantadine telah dilaporkan efektif dalam mengobati NMS tetapi bekerjanya lambat (lebih dari beberapa hari). Bisa diberikan oral atau melalui nasogastric tube. Bromocriptine mesylate, agonis dopamine dapat diberikan dengan dosis 2.5 - 10 mg 4 kali sehari selama 10 hari.
- Oral levodopa, dengan atau tanpa carbidopa, dan intravena levodopa merupakan terapi yang biasanya digunakan pada pasien dengan parkinson yang disertai NMS.

Midazolam

Dosis sedasi midazolam 0,075 mg/kg tidak mempengaruhi tekanan darah dan respon ventilasi terhadap karbondioksida, tetapi refleksi proteksi jalan nafas bagian atas berkurang. Efek ansiolitik sentral, antikonvulsan, amnesia, sedasi, dan hipnotik tergantung besarnya dosis. Midazolam mengurangi CMRO₂ dan CBF. Midazolam 5 mg iv menghasilkan amnesia dalam 2 menit diikuti pemulihan cepat dalam 20 menit, dengan 40% pasien masih memiliki gangguan memori setelah 1,5 jam. Midazolam 0,05-0,27 mg/kg menghasilkan sedasi dan amnesia yang lebih baik dibandingkan diazepam^{2,3}.

Ketamin

Efek analgesik ketamin diperantarai oleh ikatan obat terhadap reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) juga ikatan terhadap reseptor k-opioid. Keuntungannya adalah depresi kardiorespirasi minimal, refleksi jalan nafas tetap aktif pada dosis rendah dan analgesia, sedangkan kerugiannya adalah stimulasi simpatis kardiovaskuler, meningkatnya tonus otot, tekanan intrakranial, dan tekanan intraokuler, CMRO₂ dan sekresi orofaring serta halusinasi paska operasi. Dosis bolus rendah 0,2-0,75 mg/kg iv atau 0,4-2 mg/kg im menghasilkan analgesia selama 60-90 menit tanpa hilangnya kesadaran, sedangkan dosis 1,0-2,0 mg/kg iv direkomendasikan untuk induksi anestesi dan hilangnya kesadaran berlangsung selama 5-15

menit. Infus kontinyu iv ketamin direkomendasikan untuk analgesia tanpa hilangnya kesadaran. Idvall et al, menemukan bahwa ambang batas konsentrasi plasma yang memberikan efek analgesia 160 ng/ml, sedangkan ambang batas untuk efek hipnotik 1,5-2,5 pg/ml (dengan N₂O) atau 60-80 mg/kg/menit (tanpa N₂O) menghasilkan konsentrasi plasma 1,7-2,4 mg/ml. Ketamin 0,2-0,75 mg/kg (atau 0,4-4 mg/kg im) diikuti dengan infus kontinyu 5-20 mg/kg/menit cukup memberikan efek analgesia tanpa hilangnya^{2,3}.

Propofol

Studi banding menunjukkan superioritas propofol dibanding midazolam seperti pada Fanard et al yang membandingkan induksi propofol 1,5 mg/kg diikuti infus kontinyu 1,75 mg/kg/jam dengan bolus iv midazolam intermiten untuk menghasilkan light sleep didapatkan bahwa pemulihan lebih lambat setelah midazolam dimana 25% pasien belum pulih setelah 2 jam sedangkan 96% pasien yang mendapat propofol segera pulih dalam 15 menit (Bissonnette et al, 1999; Stoelting, 2006). Dertwinkel dan Nolte memberikan bolus induksi 1 mg/kg diikuti infus propofol dosis rendah 1-2 mg/kg/jam. Dubois et al, memberikan bolus 1,7 mg/kg diikuti infus kontinyu 4,3 mg/kg/jam pasien dewasa yang akan menjalani endoskopi. Infus propofol dosis rendah (25-75 mg/kg/menit = 1,5-4,5 mg/kg/jam) dapat digunakan sebagai sedasi selama anestesi lokal atau regional.

Obat-obat neuroleptik tradisional yang digunakan meliputi fenotiazine (misal: klorpromazine), dan butirophenon (misal: haloperidol dan droperidol). Butirophenon menghasilkan sedasi, ketenangan, imobilitas, anti muntah, dan sindrom ekstrapiramidal dengan diskinesia wajah dan leher, krisis oculogyric, torticollis, agitasi, dan halusinasi. Ada sedikit depresi nafas yang dipicu droperidol. Droperidol dapat digunakan sebagai premedikasi (0,025-0,075 mg/kg im) dan sebagai anti emetik (0,01-0,02 mg/kg iv), dan tambahan untuk intubasi sadar (0,025-0,1 mg/kg iv) dan pengobatan agitasi, belligerent, atau pasien psikosis (0,05-0,2 mg/kg iv atau im)³.

KOMPONEN OPIOID

Fentanyl

Efek neurologi

Fentanyl dan sufentanyl dapat menurunkan CBF dan CMRO₂ dengan tetap memelihara autoregulasi otak. 15 menit setelah pemberian fentanyl 6 µg/kg mengurangi CBF sebesar 47% dan CMRO₂ sebesar 18%. Penelitian lain pada pasien yang akan menjalani bedah jantung, fentanyl 100 µg/kg dan diazepam 0,4 mg/kg menyebabkan berkurangnya CBF 25% tanpa perubahan pada CMRO₂. Penelitian Moss pada pasien kraniotomi yang mendapat ventilasi kontrol dan hipokapnia menemukan bahwa 200 µg fentanyl sendiri tidak menyebabkan perubahan pada ICP dimana berkurangnya CBF sejajar dengan penurunan MAP. Penelitian Jamali dkk menunjukkan penurunan MAP ketika sufentanyl (0,8 µg/kg) atau fentanyl (4,5 µg/kg) diberikan untuk kraniotomi supratentorial terencana kemungkinan disebabkan fentanyl mengurangi tahanan terhadap reabsorbtion CSF sementara produksi CSF tidak berubah².

Kombinasi fentanyl dan droperidol (Innovar) menurunkan CBF sebesar 50% dan CMRO₂ sebesar 23%, juga mengurangi respon CBF terhadap perubahan PaCO₂. Kombinasi droperidol 5 mg dan fentanyl 100 µg mengurangi tekanan CSF dan CBF menyebabkan berkurangnya volume serebrovaskuler. Penelitian Fitch menemukan bahwa kombinasi ini menurunkan tekanan CSF pada 6 pasien dengan jalur CSF normal dan 8 dari 9 pasien dengan SOL intrakranial selama normokapnia, tetapi hasil ini tidak dikonfirmasi pada penelitian terakhir dengan Innovar 0,1 mg/kg dimana tidak ada perubahan pada CBF dan CMRO₂ selama normokapnia. Efek fentanyl lainnya termasuk menginduksi mual muntah melalui stimulasi chemoreseptor trigger zone di area postrema dasar ventrikel IV dan rigiditas otot. Mual dan muntah selama operasi dilaporkan terjadi pada pasien yang menjalani neurolepanestesi untuk awake craniotomy dengan angka kejadian 50% meski profilaksis inti muntah sudah diberikan.

Rigiditas otot dinding dada dan perut yang bersifat tonik atau klonik dilaporkan terjadi pada penggunaan fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, dan morfin tanpa aktifitas kejang pada gambaran EEG. Mekanisme terjadinya rigiditas otot melibatkan reseptor opioid pada batang otak dan ganglia basalis.

Efek pernafasan

Fentanyl menyebabkan depresi pernafasan tergantung besarnya dosis (2 µg/kg dapat menurunkan frekuensi pernafasan dengan kompensasi meningkatnya volume tidal). Respon pusat pernafasan terhadap karbon dioksida bergeser ke kanan. Konsentrasi plasma fentanyl 3 ng/ml menyebabkan penurunan kurva respon CO₂ sebesar 50%. Respon ventilasi kombinasi droperidol dan fentanyl terhadap karbon dioksida diteliti paska operasi setelah 21 pasien mendapat dosis rata-rata fentanyl 5 µg/kg dan droperidol 0,2 mg/kg ditemukan gangguan respon hingga 3,5 jam setelah induksi anestesi yang dapat memanjang sampai 6 jam pada pasien yang mendapat premedikasi meperidine. Neurolepanalgesia menggunakan droperidol 0,1 mg/kg, fentanyl, dan diazepam dapat mengurangi kompetensi laring (Bissonnette et al *et al*, 1999; Stoelting RK, 2006). Lambatnya depresi pernafasan paska operasi dilaporkan setelah pemberian dosis kecil selama operasi. Hal ini disebabkan oleh karena fentanyl mengalami sirkulasi enterohepatik sehingga menyebabkan secondary peak konsentrasi fentanyl dalam plasma (rasio ekstraksi hepar=1) dan pelepasan fentanyl dari otot akibat meningkatnya pergerakan tubuh selama fase pemulihan.

Efek kardiovaskuler

Fentanyl memberikan stabilitas kardiovaskuler yang nyata meskipun pada dosis tinggi 150 µg/kg sehingga populer digunakan pada bedah jantung. Pada pasien gagal ginjal yang menjalani pembedahan dengan tehnik neurolepanestesi fentanyl 5,5 µg/kg dan droperidol 0,275 mg/kg dengan N₂O memberikan stabilitas kardiovaskuler yang baik tanpa disertai

delayed awakening. Fentanyl 1,25 µg/kg dan droperidol 62,5 mg/kg tidak menyebabkan perubahan pada denyut jantung dan depresi pernafasan pada 106 anak yang menjalani kateterisasi jantung.

Alfentanyl

Konsentrasi target plasma alfentanyl 400 ng/ml dibutuhkan untuk memberikan analgesia yang kuat dengan dosis bolus 176 µg/kg dilanjutkan dosis pemeliharaan 1,3 µg/kg/mnt. 89% komponen alfentanyl merupakan non-ionized pada pH fisiologis (pKa 6,5), sehingga lebih banyak obat yang tersedia untuk berdifusi keluar menghasilkan efek klinis yang lebih cepat dibandingkan fentanyl. Efek alfentanyl terhadap ICP juga diteliti pada pasien anak yang menjalani VP shunt. Alfentanyl sampai dosis 40 µg/kg tidak menyebabkan peningkatan ICP dan menurunkan CPP³.

Sufentanyl

Sufentanyl lima kali lebih poten dibanding fentanyl. 92 % sufentanyl berikatan dengan α₁-acid glycoprotein dimana 19,7% merupakan komponen non-ionized pada pH fisiologis (pKa 8,01). Penelitian pada pasien yang menjalani bedah jantung, sufentanyl 10 µg/kg dilanjutkan dengan infus kontinyu 2 µg/kg/mnt menyebabkan berkurangnya CBF sebesar 25% dan CMRO₂ sebesar 29% dan sebanding dengan peningkatan tahanan serebrovaskuler yang mungkin disebabkan depresi metabolik primer. Dosis rendah 0,5 µg/kg tidak mempengaruhi CBF yang menandakan bahwa dosis neuroleptik seharusnya tidak mempengaruhi CBF. Tetapi dengan adanya intracerebral space-occupying lesions, sufentanyl 1 µg/kg dapat meningkatkan tekanan CSF sebesar 87% yang disebabkan vasodilatasi serebral. Penelitian prospektif pasien yang menjalani awake craniotomy untuk operasi epilepsi fentanyl (bolus 0,75 µg/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,01 µg/kg/mnt) sama efektifnya dengan sufentanyl (bolus 0,075 µg/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,0015 µg/kg/mnt) atau alfentanyl (bolus 7,5 µg/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,5 µg/kg/mnt).

Insiden mual dan muntah fentanyl sebesar 50%, sufentanyl 30%, dan alfentanyl sebesar 70%, sedangkan dilihat dari segi biaya alfentanyl 13 kali lipat dan sufentanyl 30 kali lipat dibandingkan fentanyl. Efek fentanyl terhadap tekanan CSF dapat diabaikan sedangkan sufentanyl mempunyai efek meningkatkan tekanan CBF. Pada penelitian terpisah, efek vasodilatasi serebral dengan peningkatan 70% tekanan CSF pada alfentanyl tampak nyata ketika tekanan darah sistemik tetap konstan dengan phenylephrine³.

Remifentanyl

Remifentanyl merupakan agonis μ yang mempunyai sifat depresi pernafasan, sedasi, dan analgesi. Ikatan ester pada molekul yang mudah mengalami hidrolisis oleh esterase non spesifik menyebabkan obat ini memiliki waktu paruh eliminasi yang singkat³.

Keuntungan penggunaan remifentanyl meliputi :

1. Titrasi untuk mencapai efek yang diharapkan cepat
2. Mengurangi efek samping yang ditimbulkan opioid paska operasi
3. Tidak ada efek kumulatif
4. Tidak membutuhkan pengurangan dosis pada pasien dengan kelainan hati atau ginjal

TEHNIK NEUROLEPANALGESIA

Sedasi diawali dengan bolus intravena droperidol (0,04 mg/kg) dan fentanyl (0,7 μ g/kg) dilanjutkan dengan infus kontinyu 0,7 μ g/kg/jam (Herrick et al, 1997). Alternatif komponen neuroleptik yang sering digunakan biasanya haloperidol dosis 0,03-0,15 mg/kg, propofol dosis bolus 0,5 mg/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,5 mg/kg/jam atau midazolam (50-150 μ g/kg) dilanjutkan infus kontinyu 0,75 μ g/kg/mnt (Spanh et al, 1996). Pilihan komponen opioid lain yang bisa digunakan antara lain fentanyl 0,75 μ g/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,01 μ g/kg/mnt; sufentanyl 0,075 μ g/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,0015 μ g/kg/mnt atau alfentanyl 7,5 μ g/kg dilanjutkan infus kontinyu 0,5 μ g/kg/mnt. Jika masih membutuhkan analgesi lagi,

maka dapat diberikan opioid dengan incremental dose 1,5 kali dosis bolus inisial.

Tabel 2. Protokol Opioid

Opioid	Bolus (μ g.kg ⁻¹)	Infusion (μ g.kg ⁻¹ .min ⁻¹)
Fentanyl	0.75	0.01
Sufentanyl	0.075	0.0015
Alfentanyl	7.5	0.5
Incremental dose = ½ bolus dose		

Dosis total opioid yang dibutuhkan fentanyl 4,9 \pm 1,3 μ g/kg, sufentanyl 0,6 \pm 0,2 μ g/kg, dan alfentanyl 149 \pm 36 μ g/kg. Premedikasi dengan droperidol 2,5-5mg secara intramuskuler ataupun intravena perlahan dengan 50-100 μ g fentanil. Setelah 10-15menit pasien akan tenang, apatis, dan tertidur tanpa gangguan sistem kardiovaskuler. Induksi dengan pemberian droperidol 5-10mg intravena disusul oleh fentanil 0,1-0,2mg dengan memperhatikan pernafasan pasien. Ketika laju nafas mencapai 10-12 kali/menit dan penurunan tekanan darah sistolik 10-25mmHg operasi dapat dimulai.

Selama operasi berjalan tekanan darah, nadi dan frekuensi napaas dimonitor dan dijaga dengan kontak verbal dengan pasien. Jika analgesia mulai dangkal, di tandai dengan peningkatan tekanan darah, nadi dan frekuensi nafastanpa disertai pergerakan dari ekstremitas, diperlukan penambahan Fentanyl 0,05-0,1 mg. Jika pemeliharaan dilakukan perinfus, sebaiknya infus dihentikan jika frekuensi nafas kurang dari 10 kali permenit. Mengingat selalu dapat terjadi gagal nafas pada pasien yang menjalani neuroleptanalgesia, maka alt dan obat resusitasi harus selalu tersedia dan siap dipergunakan. Pada saat pemulihan pasien umumnya tenang dan kooperatif, namun kadang membutuhkan bantuan pernafasan¹⁴.

KOMPLIKASI NEUROLEPANALGESIA

Komplikasi yang sering terjadi selama neurolepanalgesia⁶:

1. Depresi pernafasan yang transient
2. Kejang
3. Gangguan memori

C. KESIMPULAN

Neuroleptanalgesia memerlukan dua komponen obat utama yaitu komponen neuroleptik (biasa digunakan droperidol atau haloperidol) dan komponen analgetik opioid (fentanyl). Teknik neuroleptanalgesia-neuroleptanestesi dapat memodulasi respon otonom, metabolik, dan neuroendokrin terhadap stimulasi nosiseptif. Teknik ini dikembangkan untuk memelihara fungsi kognitif serebral otak yang normal meskipun terjadi eliminasi persepsi stimulasi nyeri pada tingkat korteks serebral. Keuntungan teknik ini meliputi stabilitas kardiovaskuler, pemulihan pasca operasi yang cepat, dan kemudahan memberikan antidotum terhadap efek samping komponen opioid. Teknik ini sangat menguntungkan pada operasi kepala leher singkat, khususnya kebutuhan diagnostik. Kerugiannya adalah pasien kadangkala sulit dibangunkan, eksitasi ekstrapiramidal pasca operasi dan mengalami kebingungan saat bangun.

Neuroleptanalgesia digunakan secara luas pada anak-anak, dewasa, dan pasien tua untuk mempermudah pengembangan program seperti anestesi pada pembedahan sehari, "satellite" anesthesia (intervensi radiologi, kardiologi, onkologi, endoskopi) dan indikasi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone. . 2010. p.757-758
2. Bissonnette B, Swan H, Ravussin P, Un V. *Neuroleptanesthesia: current status*. *Can.J.Anaesth*. 1999. 46: 154-168.
3. Stoelting RK. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins. 2006
4. Kramer, Rudolph. *Symposium On Peroral Endoscopy. Indication for Direct Laryngoscopy and Bronchoscopy*. New York Akademik Medicine. 1999. 1168.
5. Cheng DCH, Ong DD. *Anesthesia for non cardiac surgery in heart transplanted patients*. *Can.J.Anaesth*. 1993. 40: 10. pp.981-6.
6. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, Miller LA, Kubu CS, Girvin JP, Parrent AG, Eliasziw M, Kirkby J. *Propofol Sedation During Awake Craniotomy for Seizures: Patient-Controlled Administration Versus Neurolept Analgesia*. *Anesth Analg*. 1997. 84: 1285-91.
7. Lakoski JM, Murray WB, Kenny JM. *The advantages and limitations of calmative for use as a non-lethal technique*. *Pennstate* 2000: 1-51
8. Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. *Droperidol inhibits tracheal contraction induced by serotonin, histamine or carbachol in guinea pigs*. *Can.J.Anaesth*. 1996. 43: 2. p.172-8.
9. Dershwitz M. Antipsychotics. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. 5th ed. Elsevier Saunders. 2005. p.1687-90.
10. Gentil B, Macquin MI, Lienhart A, Harf A. *Droperidol Prevents Serotonin-Induced Bronchospasm in the Guinea Pig*. *Anesth Analg*. 1991. 72: 612-5.
11. Barringer C, John MW, Alastair M, Jonathan ER. *Regional Anaesthesia and Propofol Sedation for Carotid Endarterectomy*. *ANZ J Surg*. 2005; 75: 546-549.
12. Skaar DJ, Weinert CR. *Sedatives and hypnotic*. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. 5th ed. Elsevier Saunders. 2005. p.1715-24.
13. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. *Neuroleptic malignant syndrome: Endocrine and Metabolic Disorders in Anesthesia and Intensive Care*. *Br.J.Anaesth*. 2000. 85: 129-135.
14. Gignac E, Manninen P, Gelb AW. *Comparison of fentanyl, sufentanyl, and alfentanyl during awake craniotomy for epilepsy*. *Can.J.Anaesth*. . 1993. 40: 5. pp.421-4.