

## TINJAUAN PUSTAKA

### AGITASI PASCA ANESTESI DENGAN AGEN SEVOFLURANE

Yunita Widayastuti, Djayanti Sari, Danang Dwi Atmojo\*

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

*Sevoflurane merupakan agen inhalasi yang sangat populer digunakan. Agitasi pasca penggunaan sevoflurane bukan merupakan hal baru. Pertama kali dilaporkan pada tahun 1961. Mulai menjadi perhatian setelah kejadian agitasi post operasi meningkat pada penggunaan Sevoflurane menggantikan halotan. Agitasi pasca penggunaan sevoflurane tidak hanya terjadi pada pasien pediatri, namun juga dapat terjadi pada pasien dewasa.*

#### ABSTRACT

*Sevoflurane is a very popular inhalation agent. Agitation after sevoflurane, first reported in 1961. Began to be a concern after the incidence of post operative agitation increased in the use of sevoflurane instead of halothane. Agitation post sevoflurane use does not only occur in pediatric patients, but can also occur in adult patients.*

#### A. PENDAHULUAN

Sevoflurane merupakan agen inhalasi yang sangat populer digunakan. Hal ini disebabkan sifat dari sevoflurane yang kurang iritatif, bau yang tidak terlalu menyengat, memiliki koefisien partisi darah/gas yang rendah sehingga onset lebih cepat, dan lebih tidak kardiodepresif. Pada pediatri, sevoflurane juga memiliki keunggulan karena onset yang cepat sehingga memudahkan seorang ahli Anestesi untuk melakukan induksi inhalasi.<sup>1</sup>

Agitasi pasca penggunaan sevoflurane bukan merupakan hal baru. Pertama kali dilaporkan pada tahun 1961.<sup>2</sup> Mulai menjadi perhatian setelah kejadian agitasi post operasi meningkat pada penggunaan Sevoflurane menggantikan halotan. Agitasi pasca penggunaan sevoflurane tidak hanya terjadi pada pasien pediatri, namun juga dapat terjadi pada pasien dewasa. Agitasi pasca operasi

memiliki gejala menangis, eksitasi, agitasi, delirium pada tahap awal pengakhiran anestesi.<sup>2</sup>

Walaupun agitasi post operasi ini dapat menghilang dengan sendirinya, agitasi post operasi memiliki resiko yang dapat merugikan pasien seperti pencabutan akses intravena, drain, verban, robeknya jahitan operasi, trauma pada diri sendiri maupun orang lain. Selain itu, agitasi juga menyebabkan trauma psikis bagi orang tua, yang khawatir kelainan ini akan menetap. Dari sisi ahli Anestesi, agitasi akan mempengaruhi penilaian pasien/keluarga terhadap manajemen anestesi yang dilakukan oleh seorang ahli anestesi.<sup>3</sup>

#### B. TINJAUAN PUSTAKA

##### 2.1 Agitasi Pasca Penggunaan Sevoflurane

Agitasi pasca penggunaan sevoflurane bukan merupakan hal baru. Pertama kali dilaporkan

pada tahun 1961 oleh Eckenhoff et al.<sup>2</sup> Mulai menjadi perhatian setelah kejadian agitasi post operasi meningkat pada penggunaan Sevoflurane menggantikan halotan. Agitasi pasca penggunaan sevoflurane tidak hanya terjadi pada pasien pediatri, namun juga dapat terjadi pada pasien dewasa. Prevalensi kejadian agitasi pasca operasi sebesar 25 – 80%, terjadi pada 30 menit pasca anestesi, paling sering pada 5 – 15 menit, namun pernah dilaporkan terjadi hingga 2 hari.<sup>4</sup>

Agitasi tidak hanya berefek ada pasien namun juga menimbulkan rasa khawatir bagi orang tua pasien. Agitasi post operasi memiliki resiko yang dapat merugikan pasien seperti pencabutan akses intravena, drain, verban, robeknya jahitan operasi, trauma pada diri sendiri maupun orang lain. Agitasi juga menyebabkan trauma psikis bagi orang tua, yang khawatir kelainan ini akan menetap. Dari sisi ahli Anestesi, agitasi akan mempengaruhi penilaian pasien/keluarga terhadap manajemen anestesi yang dilakukan oleh seorang ahli anestesi.<sup>3</sup>

Agitasi pasca operasi secara umum dapat disebabkan oleh banyak hal, yang paling sering dijumpai adalah akibat nyeri dan agitasi akibat pemberian obat. Beberapa hal yang mungkin menjadi penyebab agitasi di ruang pemulihan adalah:

- Hipoksia
- Hiperkarbia
- Obstruksi jalan nafas
- Hipoglikemia
- Kejang
- Peningkatan TIK
- Kelainan temperature
- Kandung kemih yang penuh
- Nyeri
- Obat
  - o Emergence Delirium (ED)
  - o Efek ekstrapiramidal (terutama sering pada pemberian antiemetic tertentu)
  - o Efek obat pelumpuh otot yang belum sepenuhnya hilang/kejadian *delayed emergence*.

**2.1.1 Definisi**

Agitasi post operasi dapat didefinisikan menjadi "gangguan kesadaran dan perhatian

terhadap lingkungan sekitar disertai disorientasi dan perubahan persepsi termasuk diantaranya hipersensitif terhadap stimulus dan perilaku hiperaktif pada periode post anestesi".<sup>4</sup> Agitasi memiliki ciri berteriak – teriak, bergerak tanpa henti, aktifitas fisik involunter, dan gaduh gelisah.

Istilah agitasi sering diartikan *Emergence Delirium* atau *Emergence Agitation*, dan para peneliti masih berdebat tentang definisi ini. Penyebabnya adalah istilah agitasi sering tertukar oleh delirium dan eksitasi, karena sulit untuk menilai keadaan psikologis anak pada saat agitasi. Tidak seperti delirium, agitasi tidak menyebabkan perubahan perilaku.

Insiden kejadian agitasi pasca operasi tergantung dari definisinya, umur, teknik anestesi, prosedur operasi dan penggunaan obat beserta adjuvant.<sup>4</sup> Secara umum prevalensi sebesar 10 – 50%<sup>4</sup>, namun juga pernah dilaporkan hingga 80%.<sup>4,6</sup>

**2.1.2 Etiologi**

Penyebab dari agitasi pasca operasi masih belum diketahui secara jelas. Kombinasi dari etiologi diduga meningkatkan resiko untuk terjadi agitasi pasca operasi. Beberapa faktor yang diperkirakan menjadi penyebab terangkum dalam tabel 1.

Penyebab agitasi pada sevoflurane sendiri belum ditemukan secara pasti. Diperkirakan sevoflurane bekerja pada reseptor NMDA sehingga mengeksitasi otak, namun belum didapatkan data secara pasti. Teori ini sendiri berlawanan dengan angka kejadian agitasi pada Desflurane yang cukup tinggi, mengingat desflurane bersifat tidak mengeksitasi otak.

<b>Tabel 1. Faktor Yang Memungkinkan Menjadi Etiologi Agitasi Pasca Operasi<sup>4</sup></b>	
1.	Faktor Terkait Anestesi
a.	Masa pemulihan anestesi yang cepat
b.	Faktor intrinsik agen anestesi
2.	Faktor terkait Prosedur Operasi
a.	Nyeri
b.	Jenis Operasi
3.	Faktor Pasien
a.	Usia
b.	Ansietas preoperasi
c.	Temperamen

### 2.1.2.1 Faktor Terkait Anestesi

#### a. Masa Pemulihan Anestesi Cepat

Agitasi pasca anestesi mulai banyak ditemukan dan diteliti setelah ditemukan dan digunakannya sevoflurane dan desflurane. Agen inhalasi ini memiliki sifat solubilitas yang rendah, sehingga memiliki onset dan masa pemulihan yang cepat. Berdasarkan temuan tersebut, maka diperkirakan kejadian agitasi pasca operasi dapat diakibatkan oleh masa pemulihan anestesi yang cepat.<sup>5</sup>

Namun disisi lain, agen propofol juga memiliki masa pulih anestesi yang cepat, namun tidak<sup>7</sup> atau lebih sedikit<sup>4</sup> menimbulkan agitasi pasca operasi, bahkan dapat digunakan untuk mengurangi angka kejadian.<sup>5</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Shoici Uezono et al, perbandingan kejadian agitasi pasca anestesi sevoflurane dibandingkan dengan propofol sebanyak 38% berbanding 0%.<sup>7</sup>

Pasien diantar ke ruang pemulihan dalam keadaan tidur juga tidak mengurangi angka agitasi pasca operasi. Dan juga penurunan konsentrasi sevoflurane secara perlahan juga tidak memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan angka kejadian.<sup>5</sup>

#### b. Faktor Intrinsik Agen Anestesi

Sejak ditemukannya sevoflurane dan desflurane, kejadian agitasi pasca operasi memang meningkat, namun bukan berarti agen anestesi lain tidak dapat menyebabkan agitasi. Halotan juga dilaporkan membuat agitasi, selain isoflurane dan desflurane.<sup>4</sup> Pada pasien pediatrik, Rahil Singh et al dalam penelitiannya mengatakan, sevoflurane memiliki angka kejadian yang paling tinggi dibandingkan isoflurane dan desflurane, walaupun hasil penelitian secara statistik tidak signifikan.<sup>8</sup>

Efek agen inhalasi terhadap kejadian agitasi masih belum dipahami. Sevoflurane yang memiliki angka kejadian paling tinggi memang dapat mencetuskan kejang, namun desflurane dengan angka kejadian yang cukup tinggi tidak memiliki efek kejang, sehingga mekanisme ini tidak data diterima sebagai penyebab agitasi.<sup>5</sup>

Sevoflurane dan isoflurane meningkatkan kadar noradrenalin (NAdr) pada daerah adrenergik otak sehingga diasumsikan dapat menyebabkan agitasi.<sup>5</sup>

### 2.1.2.2 Faktor terkait Prosedur Operasi

#### a. Nyeri

Nyeri merupakan faktor yang paling dipertimbangkan dalam menyebabkan agitasi. Penanganan nyeri yang tidak adekuat terbukti menyebabkan agitasi. Pemberian analgetik preemtif sudah terbukti menurunkan angka agitasi pasca operasi, dimana hal ini membuktikan bahwa nyeri merupakan faktor yang berperan.

Walaupun begitu, nyeri bukanlah satu – satunya faktor. Penelitian yang dilakukan oleh Isik (2006) pada pediatri, dilaporkan bahwa pasien yang dilakukan pemeriksaan MRI dalam pembiusan menggunakan induksi dan agen rumatan sevoflurane juga didapatkan kasus agitasi.<sup>4,9</sup>

#### b. Jenis Operasi

Operasi daerah mata dan THT memiliki angka kejadian agitasi lebih tinggi dibandingkan jenis operasi lainnya. Hal ini dimungkinkan akibat perasaan tidak nyaman karena gangguan indera baik penglihatan, penciuman, pendengaran maupun akibat perasaan 'sufokasi' pada pasien pasca operasi THT dimana terjadi gangguan jalan nafas akibat prosedur operasi.<sup>4,5,10</sup>

Eckenhoff et al (1961)<sup>4</sup> dan Voepel-Lewis (2003)<sup>10</sup> pada studi prospektifnya melaporkan operasi THT merupakan faktor independen untuk terjadinya agitasi pasca operasi.

### 2.1.2.3 Faktor Pasien

#### a. Usia

Anak usia 2-6 tahun lebih mudah terjadi agitasi dibandingkan dengan anak usia sekolah. Penelitian yang dilakukan oleh Aono et al (1997)<sup>10</sup> membuktikan pernyataan tersebut. Secara teori, imaturitas dari sel otak yang mempengaruhi angka kejadian pada grup usia 2 – 6 tahun.

b. Ansietas praoperasi

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 lainnya; keadaan tersebut dapat memperberat kondisi anak sebelum masuk ke kamar operasi.<sup>4</sup>

Penelitian Kain et al menunjukkan pada sebuah studi yang melibatkan 241 anak bahwa kecemasan preoperatif berhubungan dengan nyeri paska operasi dan perubahan perilaku. Namun tidak bisa ditentukan secara pasti apakah ini berhubungan ataupun merupakan efek-kausa.<sup>4,5</sup>

c. Temperamen

Setiap individu memiliki tingkat respon stress yang bermacam-macam. Selain respon stress, kepribadian anak juga berpengaruh terhadap kejadian agitasi. Anak-anak yang lebih emosional, impulsif, kurang bersosial dan tidak dapat beradaptasi baik dengan lingkungan akan lebih beresiko mengalami agitasi pasca anestesi.<sup>4,5</sup>

Faktor terkait pasien ini sangat penting untuk diperhatikan, karena faktor ini sulit dikendalikan oleh seorang ahli anestesi.

### 2.1.3 Penilaian Agitasi

Alat ukur untuk menilai adanya agitasi, terutama pada anak, cukup banyak, namun yang paling sering digunakan adalah *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED)*, *Cravero* dan *Watcha score*. Tidak ada satupun alat ukur yang spesifik dan sensitif untuk menilai perilaku anak pada masa sadar pulih.<sup>4</sup> Sistem *scoring* *Cravero* dan *Watcha* lebih sederhana dibandingkan sistem *PAED*, namun sistem *PAED* sudah tervalidasi lebih baik. Leila dan Susan dalam artikel mereka menyarankan penggunaan sistem *scoring* yang lebih sederhana untuk mendeteksi agitasi pasca operasi, dan menggunakan *PAED* untuk mengukur derajatnya.<sup>21</sup> Seorang pasien

dinyatakan terjadi agitasi pasca operasi pada sistem *scoring* *Cravero* jika nilai  $\geq 4$ , *Watcha*  $\geq 3$ , dan *PAED* jika  $\geq 10$ .

Perbedaan pendapat dari definisi agitasi pasca operasi juga mempengaruhi nilai dari alat ukur tersebut. Sebagai contoh, penelitian oleh *Cravero et al*, didapatkan 80% agitasi pada anak ketika batas agitasi dinyatakan sebagai kejadian menangis. Namun jika batasnya di'naik'kan menjadi perilaku gaduh gelisah, maka angka kejadian agitasi turun hingga 30%. Hal ini menunjukkan, angka kejadian dapat bervariasi hanya karena definisi dari agitasi itu sendiri, walaupun dengan populasi sampel dan alat ukur yang sama.<sup>4</sup>

### 2.1.4 Pencegahan dan pengobatan

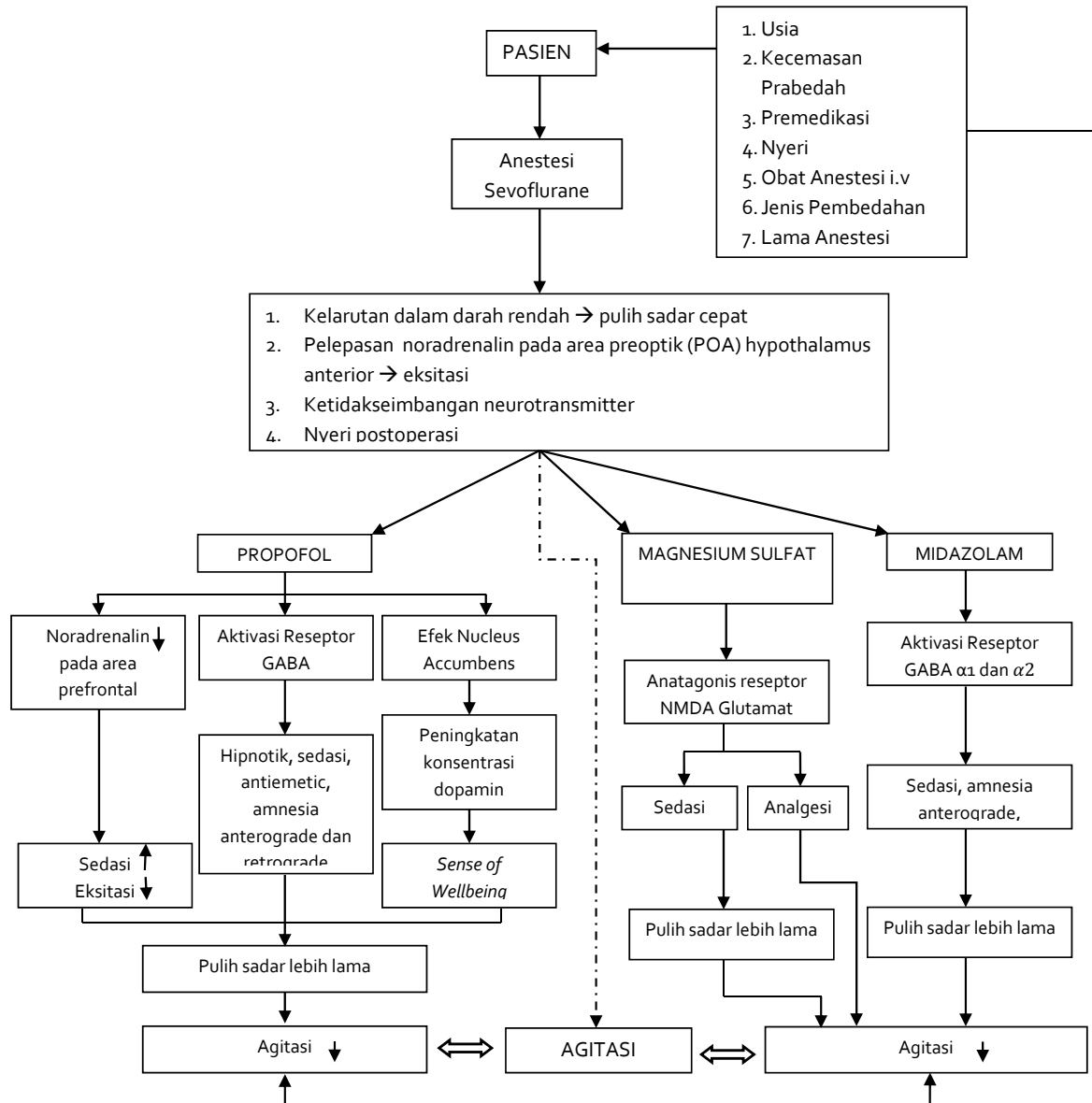
Etiologi dari agitasi pasca operasi pada dasarnya belum diketahui dengan baik, sehingga pengobatan dan pencegahannya pun masih belum ditemukan dengan pasti. Sudah banyak penelitian yang mencoba mencari agen terbaik untuk pencegahan dan pengobatan agitasi ini, namun tidak ada satupun yang dinyatakan efektif dengan hasil konstan pada semua penelitian.

Banyak agen anestesi baik tunggal maupun kombinasi diteliti untuk mengatasi dan mencegah agitasi. Pada review artikel yang dilakukan oleh *Anneke Art et al (2012)*, peneliti membagi pencegahan dan pengobatan agitasi berdasarkan tipe operasi, yaitu prosedur bebas nyeri dan prosedur dengan nyeri. Dari 3 penelitian yang dilakukan *Abu-Shawan, Isik, dan Cravero*, peneliti menemukan bahwa pada prosedur bebas nyeri penggunaan propofol, dexmedetomidine dan fentanyl semuanya memiliki efek menurunkan angka kejadian agitasi pasca operasi. Sedangkan pada prosedur operasi dengan nyeri, dari 6 penelitian peneliti mengemukakan kombinasi midazolam dan ketamin, blok caudal dengan midazolam, dexmedetomidine dan tropisetron terbukti menurunkan angka kejadian agitasi pasca operasi. Namun midazolam dan clonidine sebagai agen tunggal tidak menurunkan angka kejadian agitasi.<sup>22</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Rasha et al (2014)* menggunakan sistem *Watcha*, pemberian magnesium sulfat setelah induksi dengan dosis

20mg/KgBB dilanjutkan dengan dosis rumatan dengan dosis 10mg/KgBB/jam selama operasi dapat menurunkan angka kejadian agitasi pasca anestesi dengan agen sevoflurane secara signifikan.<sup>33</sup>

Kami simpulkan mekanisme kejadian agitasi dan hubungannya dengan intervensi terapi agen anestesi pada skema gambar 10



Gambar 10 Kerangka Teori Agitasi Pasca Penggunaan Sevoflurane

**C. KESIMPULAN**

Agitasi pasca operasi merupakan hal yang merugikan, baik dari sisi pasien maupun dari sisi dokter ahli Anestesi. Agitasi dapat terjadi pada pasien dewasa maupun pediatri, walaupun angka kejadian pediatri jauh lebih tinggi.

Sevoflurane merupakan agen yang menyebabkan agitasi dengan angka kejadian

tertinggi, diikuti desflurane dan isoflurane. Mekanisme penyebab agitasi pasca operasi pada penggunaan sevoflurane masih belum diketahui secara pasti. Diperkirakan akibat dari sifat intrinsik sevoflurane yang mengeksitasi otak yang bekerja pada reseptor NMDA, walaupun teori ini dapat disangkal dengan angka kejadian agitasi pasca penggunaan agen desflurane yang cukup tinggi

mengingat sifat desfluran tidak mengeksitasi otak.

Penegakkan diagnosis agitasi akibat agen sevoflurane dan lainnya sama, yaitu dapat dilakukan dengan beberapa sistem *scoring* seperti Cravero, Watcha, dan PAED. Untuk mendeteksi agitasi disarankan menggunakan sistem yang lebih sederhana seperti Cravero dan Watcha, sedangkan untuk menentukan derajatnya dapat menggunakan sistem PAED.

Secara umum penanganan dan pencegahan agitasi pasca operasi dapat menggunakan agen tunggal maupun kombinasi, sesuai dengan penelitian – penelitian terdahulu. Penanganan agitasi khusus sevoflurane belum ditemukan, karena pada prinsipnya penyebab agitasi itu sendiri belum jelas mekanismenya. Hanya saja penelitian terbaru dari Rasha et al (2014) menyebutkan pemberian magnesium sulfat menurunkan angka kejadian agitasi pasca anestesi dengan sevoflurane secara signifikan. Penelitian ini spesifik hanya menggunakan agen sevoflurane, sehingga belum dapat dikatakan bahwa magnesium sulfat merupakan pengobatan agitasi pasca anestesi khusus agen sevoflurane.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Rasha G. Abu Sinna, Sahar M. Talat. The Effect of a Pre-induction Bolus Dose of Magnesium Sulphate on Emergence Agitation after Sevoflurane Anesthesia in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Ain Shams Journal of Anesthesiology*. Jan 2011: Vol 4-1.
2. S. Dahmani<sup>1</sup>, I. Stany, C. Brasher, C. Lejeune, B. Bruneau, C. Wood, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2010; 104 (2): 216–23.
3. Yunliang Yang, Tieying Song, Hong Wang, Kunfeng Gu, Pengyu Ma, Xiaojing Ma, et al. Comparison of Two Different Sevoflurane Expelling Methods on Emergence Agitation in Infants Following Sevoflurane Anesthesia. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4):6200-6250.
4. Gordana P. Vljakovic, Radomir P. Sindjelic. Emergence Delirium in Children: Many Question, Few Answer. *Int Anesthesia Research Society*. 2007;vol.104, No.1.
5. Shung J. Refresher Course: The Agitated Child In Recovery. *South Afr J Anaesth*. 2011;17(1)
6. Nancy Sikich, M.Sc., R.N., Jerrold Lerman. Development and Psychometric evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *American Society of Anesthesiologist*. 2004; 100:1138-45
7. Shoichi Uezono, Takahisa Goto, Katsuo Terui, Fumito Ichinose, Yoshiki Ishiguro, Yoshinori Nakata. Emergence Agitation After Sevoflurane Versus Propofol in Pediatric Patients. Society For Pediatric Anesthesia. *Anesth Analg* 2000;91:563–6.
8. Rahil Singh, Meera Kharbanda, Nishant Sood, Vikram Mahajan, Chitra Chatterji. Comparative Evaluation of Incidence of Emergence Agitation And Post-Operative Recovery Profile In Pediatric Patient After Isoflurane, Sevoflurane, And Desflurane Anesthesia. *Indian journal of anesthesia*. 2012;vol.56 |Issue 2.
9. Cheng liang zang, Jiajia Hu, Xinyao Liu, Jianqin Yan. Effect of Intravenous Dexmedetomidine on Emergence Agitation in Children under Sevoflurane Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2014; *PLOS ONE* 9(6): e99718.
10. Viviane G. Nas, Raafat s. Hannallah. Emergence Agitation In Children: A Review. *M.E.J. Anest*. 2012; 21(2).
11. Leila L. Reduque, Susan T Verghese. Pediatric Emergence Delirium. *Continuing Education in Anesthesia, Critical Care & Pain*. 2012.
12. Anneke Aarts, Vera van der Hagen, Heleen Russchen. Does pharmacologic treatment prevent children from emergence agitation after sevoflurane anesthesia? -A systematic review. *Erasmus Journal of Medicine*. 2012. Vol.2 – No.2.
13. Rasha S. Bondok, Rania M. Ali. Magnesium Sulfate Reduces Sevoflurane- Induced Emergence Agitation In Pediatric Patients. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2014; 07:282–288.