



DEXMEDETOMIDINE INTRANASAL SEBAGAI PREMEDIKASI PADA PEDIATRI

INTRANASAL DEXMEDETOMIDINE AS PREMEDICATION IN PEDIATRICS

Rima Novisca Jasmadi^{1*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Pembedahan merupakan pengalaman yang sangat menegangkan bagi pasien terutama bagi anak-anak, karena anak yang paling rentan terhadap ketakutan, kecemasan dan stres, hal ini terjadi karena kemampuan kognitif yang terbatas serta mereka masih sangat bergantung kepada orang lain. Pemberian obat intranasal merupakan rute alternatif yang efektif dan nyaman, terutama bagi anak-anak yang tidak kooperatif sebagai premedikasi. **Pembahasan:** Dexmedetomidine merupakan α_2 agonis yang sangat selektif. Alpha 2-agonis adenoreceptor semakin sering digunakan dalam perawatan anestesia karena efeknya yang bukan hanya menurunkan nada simpatik dan melemahkan respon stres terhadap anestesia dan pembedahan, tetapi juga menyebabkan sedasi dan analgesia. **Kesimpulan:** Penggunaan intranasal dexmedetomidine pada anak-anak menjadi topik yang menarik karena meningkatnya kebutuhan akan obat penenang yang mudah digunakan dan diterima dengan baik oleh anak-anak, dengan tingkat keberhasilan yang sangat tinggi dan profil keamanan yang sangat baik sehingga dapat digunakan oleh ahli anestesi maupun subspecialis pediatrik dalam prosedur premedikasi.

Kata kunci: Dexmedetomidine intranasal, Pediatri, Premedikasi

ABSTRACT

Introduction: Surgery is a very stressful experience for patients, especially for children, because children are the most vulnerable to fear, anxiety and stress, this happens because of limited cognitive abilities and they are still very dependent on others. Intranasal administration of drugs is an effective and convenient alternative route, especially for children who are not cooperative as premedication. **Discussion:** Dexmedetomidine is a highly selective 2 agonist. Alpha 2-adenoreceptor agonists are increasingly being used in anesthesia care because of their effects that not only decrease sympathetic tone and attenuate the stress response to anesthesia and surgery, but also induce sedation and analgesia. **Conclusion:** The use of intranasal dexmedetomidine in children is a topic of interest due to the increasing need for a sedative that is easy to use and well accepted by children, with a very high success rate and excellent safety profile, making it suitable for both anesthesiologists and pediatric subspecialists alike. in premedication procedures.

Keyword: Intranasal dexmedetomidine, Pediatrics, Premedication



PENDAHULUAN

Pembedahan merupakan pengalaman yang sangat menegangkan bagi pasien. Anak-anak adalah yang paling rentan terhadap ketakutan, kecemasan dan stres, hal ini terjadi karena kemampuan kognitif yang terbatas serta mereka masih sangat bergantung kepada orang lain. Oleh karena itu, pada anak-anak sering digunakan agen farmakologis sebagai premedikasi untuk menghilangkan rasa takut akan pembedahan dan untuk mempermudah pemisahan anak dengan orang tua serta untuk memperlancar proses induksi anestesi.¹

Saat ini obat sedatif ideal yang memenuhi efikasi, keamanan, onset cepat dan minimal efek samping masih belum diketahui.² Premedikasi yang ideal bagi anak-anak seharusnya: (1) Tersedia saat persiapan yang mudah diterima oleh anak-anak; (2) Memiliki onset yang cepat; (3) Memberikan efek anti cemas (anxiolysis) dengan efek sedatif ringan; (4) Tidak ada/minimal efek samping; (5) Mendukung proses pemulihan dan sadar kembali dengan cepat setelah operasi.¹

Pemberian obat pada pasien anak merupakan tugas yang tidak mudah. Sebagian besar anak-anak diberikan premedikasi melalui rute oral (80%), diikuti dengan rute intranasal (8%), rute intramuskular (6%), dan rute rektal (3%).³

Pemberian obat secara intranasal menghasilkan efek sedasi yang efektif dengan ketidaknyamanan pasien yang minimal sehingga menjadikannya pilihan yang populer.⁴

Pemberian obat intranasal merupakan rute alternatif yang efektif dan nyaman, terutama bagi anak-anak yang tidak kooperatif sebagai premedikasi serta menghindari rasa tidak nyaman pemberian obat melalui intravena.^{5,6}

Dexmedetomidine merupakan α_2 agonis yang sangat selektif. Saat ini banyak digunakan sebagai infus kontinu di unit perawatan intensif, dexmedetomidine semakin banyak dipelajari sebagai agen alternatif pada pemberian intranasal.¹ Penggunaan dexmedetomidine dalam prosedur sedasi bagi anak-anak cukup luas dan dijelaskan dengan baik.⁷

Dexmedetomidine bertindak sebagai agonis reseptor α_2 adrenergik yang sangat selektif menghasilkan sedasi, ansiolisis dan analgesia ringan tanpa adanya efek depresi pernapasan dan hanya terdapat efek hemodinamik sederhana. Belum ada penjelasan mengenai efek rasa atau sensasi tidak menyenangkan atau iritasi mukosa hidung.⁸

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai penggunaan dexmedetomidine intranasal sebagai premedikasi pada pasien anak-anak. Setelah diketahui bahwa penggunaan dexmedetomidine intranasal dapat dijadikan alternatif dalam pemilihan obat premedikasi khususnya untuk pasien anak, diharapkan dapat digunakan oleh klinisi sebagai alternatif dalam pemilihan obat premedikasi untuk anak-anak yang memiliki tingkat kenyamanan yang baik bagi pasien.

PEMBAHASAN

2.1 Premedikasi

Premedikasi merupakan pemberian obat yang dilakukan 1-2 jam sebelum induksi anestesia yang bertujuan untuk melancarkan induksi.⁹ Hal ini bukan sesuatu yang rutin dilakukan pada persiapan preoperasi, tetapi pemberian premedikasi harus dipertimbangkan setelah faktor-faktor yang berhubungan untuk diberikan premedikasi dapat diidentifikasi. Beberapa tujuan lain dari pemberian premedikasi yaitu (1) Menghilangkan kecemasan dan ketakutan, dapat dilakukan dengan cara non-farmakologis yaitu dengan psikoterapi. Penderita diberikan penjelasan tentang segala hal yang akan dilakukan selama tindakan bedah. Pada beberapa pasien, meskipun telah diberikan penjelasan tetapi kecemasan dan ketakutan tetap saja terjadi. Pada pasien ini, perlu diberikan obat ansiolitik seperti benzodiazepin yang terbukti efektif untuk menghilangkan kecemasan; (2) Mengurangi sekresi, untuk mengurangi produksi sekresi dari glandula yang ada di faringeal dan bronkial dapat diberikan obat antikolinergik; (3) Memperkuat efek hipnotik dari agen anestesia umum (sedasi), pengertian sedasi tidak sama dengan ansiolisis. Beberapa obat-obatan seperti barbiturat atau beberapa opioid menghasilkan sedasi tetapi tidak mempunyai efek ansiolisis. Pada umumnya, tindakan ini dilakukan pada pasien pediatrik; (4) Mengurangi mual dan muntah pasca operasi, mual dan muntah sering terjadi setelah dilakukan tindakan anestesi. Hal ini sering diakibatkan karena pemberian obat-

obatan opioid selama dan setelah tindakan bedah. Biasanya, obat antiemetik diberikan sebagai premedikasi; (5) Menimbulkan amnesia, pada beberapa keadaan, terutama pada pasien anak-anak, perlu dibuat suatu keadaan amnesia selama periode perioperasi oleh karena pengalaman yang tidak menyenangkan selama tindakan pembedahan; (6) Mengurangi volume dan meningkatkan keasaman isi lambung, pada pasien yang beresiko untuk terjadinya muntah dan regurgitasi (misal pasien darurat dengan lambung penuh atau pasien elektif dengan hernia hiatus), perlu dipertimbangkan untuk dilakukan pengosongan lambung dan meningkatkan pH dari sisa isi lambung; (7) Menghindari terjadinya vagal refleks; (8) Membatasi respons simpatoadrenal, induksi anestesi dan tindakan laringoskopi intubasi dapat mengakibatkan rangsangan aktivitas simpatoadrenal, yang ditandai dengan takikardi, hipertensi dan peningkatan konsentrasi katekolamin plasma.¹⁰

Beberapa obat yang sering digunakan sebagai premedikasi dapat dilihat pada tabel berikut.¹⁰

Obat-obatan yang Sering Digunakan untuk Premedikasi

Golongan	Nama Obat	Dosis dewasa (mg)	Rute
Benzodiazepine	Diazepam	5-20	Oral
	Flurazepam	15-30	Oral
	Lorazepam	2-4	Oral, IM
	Midazolam	2-5	IM/IV
Transquillizer	Triazolam	0,125-0,250	Oral
	Droperidol	0,625-2,5	IM/IV
Antihistamin	Difenhidramin	25-75	Oral, IM/IV
	Hidrokizsin	50-100	IM
Opioid	Fentanil	0,05-0,2	IM/IV
	Flidromorfon	1-2	IM/IV
	Morfin	5-15	IM/IV
Antikolinergik	Meperidin	50-100	IM/IV
	Atropin	0,2-0,6	IM/IV
	Glikopiroilat	0,2-0,6	IM/IV
Gastrokinetik	Skopolamin/hyosin	0,2-0,4	IM/IV
	Metoklopramid	10-20	Oral, IM/IV
H2 antagonis	Simetidin	300	Oral, IM/IV
	Ondansetron	0,2-0,4	Oral
Alfa2-agonis	Klonidin	4-8	Oral
	Ondansetron	4-8	IM/IV

Tabel 1. Obat-obatan yang Sering Digunakan untuk Premedikasi



2.2 Dexmedetomidine

Alpha 2-agonis adenoreceptor semakin sering digunakan dalam perawatan anestesia karena efeknya yang bukan hanya menurunkan nada simpatik dan melemahkan respon stres terhadap anestesia dan pembedahan, tetapi juga menyebabkan sedasi dan analgesia. Dexmedetomidine adalah agen paling baru dalam kelompok ini disetujui oleh FDA pada tahun 1999 untuk digunakan pada manusia untuk analgesia dan sedasi.^{11,12}

Alpha 2 reseptor dapat ditemukan pada sistem saraf perifer dan pusat, trombosit, dan organ lainnya, termasuk hati, pankreas, ginjal, dan mata. Stimulasi dari reseptor di otak dan sumsum tulang belakang menghambat eksitasi neuron, menyebabkan hipotensi, bradikardia, sedasi, dan analgesia. Efek pada organ-organ lain yaitu air liur menurun, sekresi menurun, dan penurunan motilitas usus, penghambatan pelepasan renin, peningkatan filtrasi glomerulus, dan peningkatan sekresi natrium dan air di ginjal; menurunnya tekanan intraokular; dan penurunan pelepasan insulin dari pankreas.^{13,14}

Mayoritas pasien yang menerima dexmedetomidine secara efektif tersedasi tetapi mereka dengan mudah dibangunkan, efek unik ini tidak dimiliki oleh obat penenang lain. Dexmedetomidine tampaknya tidak memiliki efek langsung pada jantung. Sebuah respon bifasik kardiovaskular terlihat setelah pemberian dexmedetomidine. Pada bolus 1 mcg / kg dexmedetomidine awalnya menghasilkan peningkatan transien

tekanan darah dan penurunan refleks dalam denyut jantung. Stimulasi alpha B-2-adrenoceptor pada otot polos vaskular tampaknya bertanggung jawab untuk peningkatan awal tekanan darah.^{13,15} Namun, bahkan pada tingkat titrasi lambat, peningkatan tekanan arteri rata-rata selama 10 menit pertama terbukti di kisaran 7%, dengan penurunan denyut jantung antara 16% dan 18%. Tanggapan awal berlangsung selama 5 sampai 10 menit dan diikuti oleh sedikit penurunan tekanan darah akibat penghambatan pusat simpatik. Alfa presynaptic 2-adenoreseptor juga dirangsang mengurangi rilis norepinefrin mengakibatkan penurunan tekanan darah & denyut jantung. Efek ini juga dapat diamati pada periode pasca operasi, dan dapat dengan mudah diatasi dengan atropin, efedrin dan loading volume.¹⁶ Namun, efek ini dapat merusak pada pasien hipovolemik atau pasien dengan stroke volume tetap. Depresi pernafasan yang disebabkan oleh dexmedetomidine telah dilaporkan jauh lebih sedikit.^{12,16} Dexmedetomidine mengalami hidroksilasi hampir lengkap melalui glukuronidasi langsung dan sitokrom P450 metabolisme di hati. Metabolit diekskresikan dalam urin (sekitar 95%) dan dalam tinja (4%). Hal ini tidak diketahui apakah mereka memiliki aktivitas intrinsik. Waktu paruh sekitar 2 jam.¹⁷

Pada *systematic review* yang dilakukan oleh June *et al* yang melakukan analisis pada 13 RCT membandingkan antara penggunaan dexmedetomidine intranasal dan midazolam oral yang didapatkan hasil yang memuaskan pada



efek sedasi dexmedetomidine intranasal.¹⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Linares *et al* didapatkan hasil bahwa dexmedetomidine intranasal lebih efektif dibandingkan midazolam oral dalam menurunkan kecemasan preoperatif pada anak-anak usia prasekolah.¹⁹

Menurut penelitian dari Miller *et al* bioavailabilitas pada dexmedetomidine yaitu 83,8% dalam pemberian 1 atau 2 µg/kg.²⁰

Data farmakodinamik pada anak-anak dengan dexmedetomidine intranasal memperlihatkan efek sedasi yang adekuat dalam waktu 25-30 menit setelah diberikan dosis rendah 1-2 µg/kg, serta onset waktu akan berkurang apabila diberikan dosis tinggi (2.5-3 µg/kg) menjadi 16.7-28 menit.²¹

Pada tabel dibawah ini dipaparkan mengenai instruksi dosis dalam penggunaan Dexmedetomidine intranasal.²

Parameter	Instruksi
Dosis rendah	1-2 µg/kg
Dosis tinggi	2.5-3 µg/kg
Volume optimal intranasal	0.15-0.2 mL
Onset time	Dosis rendah 25-30 menit Dosis tinggi 16.7-28 menit
Offset time	85 (55-100 menit)
Efek Kardiovaskular	Hipotensi dan Bradikardia

Tabel 2. Instruksi Dosis Penggunaan Dexmedetomidine Intranasal

Dosis optimal dalam penggunaan dexmedetomidine tidak diketahui. Pada evaluasi investigasi pertama yang dilakukan dengan pemberian dosis 0.5 µg/kg masih terlalu rendah untuk mencapai efek sedasi yang efektif.¹⁷ Dosis yang lebih besar dari 2 µg/kg sepertinya diperlukan untuk operasi jangka panjang/ membutuhkan waktu yang lama. Miller *et al* dalam penelitian retrospektif, menunjukkan bahwa 2.5-3 µg/kg memberikan keberhasilan yang lebih besar dalam prosedur *transthoracic echocardiograph* dibandingkan dengan 1-2 µg/kg.²²

KESIMPULAN

Penggunaan dexmedetomidine intranasal pada anak-anak menjadi topik yang menarik dari sejumlah besar publikasi dalam beberapa tahun terakhir. Alasan utama untuk mengembangkan pengetahuan mengenai dexmedetomidine berasal dari meningkatnya kebutuhan akan obat penenang yang mudah digunakan dan diterima dengan baik oleh anak-anak, dengan tingkat keberhasilan yang sangat tinggi dan profil keamanan yang sangat baik sehingga dapat digunakan oleh ahli anestesi maupun subspecialis pediatrik dalam prosedur premedikasi.

Sebagian besar RCT melaporkan keamanan dan kemanjuran dexmedetomidine ketika diberikan melalui rute hidung. Dexmedetomidine dikonfirmasi mengenai keamanannya terutama untuk pemberian jalur intranasal, tidak menunjukkan efek samping hemodinamik yang memerlukan pengobatan dan hanya efek terbatas pada fungsi pernapasan.



SARAN

Setelah diketahui mengenai dexmedetomidine intranasal baik itu farmakokinetik, farmakodinamik, anjuran dosis penggunaan serta efek samping dan berbagai penelitian yang telah dilakukan, diharapkan agen farmakologi seperti dexmedetomidine intranasal dapat digunakan sebagai premedikasi pada pasien anak.

Di sisi lain, beberapa penelitian menyebutkan bahwa dosis dan waktu pemberian yang optimal sebelum prosedur belum ditetapkan, sehingga ini membuka peluang bagi peneliti maupun calon peneliti untuk meneliti, menelaah dan memperdalam pengetahuan mengenai hal ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chatrath V, Kumar R, Upasna S, Thakur M. Intranasal Fentanyl, Midazolam and Dexmedetomidine as Premedication in Pediatric Patients. *Anesth Essays Res.* 2018; 12(3):748-753.
2. Mondardini MC, Amigoni A, Cortellazzi P, Palma AD, Navarra C, Picardo SG, dkk. Intranasal Dexmedetomidine in Pediatrics: Update of Current Knowledge. *Minerva Medica.* 2019; 85(12):1334-45.
3. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: An update. *Anesth Analg.* 2001;93:98-105.
4. Lönnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: Is the emperor naked or just half-dressed. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:263-5.
5. Mahdavi A, Fallahinejad Ghajari M, Ansari G, Shafiei L. Intranasal Premedication Effect of Dexmedetomidine Versus Midazolam on the behavior of 2-6-year-old Uncooperative Children in Dental Clinic. *J Dent (tehran)* 2018;15:79-85.
6. Baier nM, Mendez ss, Kimm D, velazquez ae, schro- eder ar. Intranasal Dexmedetomidine: An Effective Sedative Agent For Electroencephalogram And Auditory Brain Response Testing. *Paediatr anaesth.* 2016;26:280-5.
7. Sulton c, Mccracken c, simon HK, Hebbar K, reynolds J, cravero J, et al. Pediatric Procedural Sedation Using Dex- Medetomidine: A Report From The Pediatric Sedation Research Consortium. *Hosp Pediatr.* 2016;6:536-44.
8. Yuen vM, Hui tW, irwin Mg, Yuen MK. A Comparison Of Intranasal Dexmedetomidine And Oral Midazolam For Premedi- Cation In Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2008;106:1715-21.
9. Latief SA, Suryadi KA, Dachlan MR. 2002. Petunjuk Praktis Anestesiologi ed II. Jakarta. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
10. Soenarjo, Marwoto, Witjaksono, Satoto H, Budiono U, Lian A, dkk. 2013. Anestesiologi. Semarang: Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesi Dan Terapi Intensif (Perdatin) Cabang Jawa – Tengah.



11. Kain ZN, Wang SM, Mayes L, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg.* 1999; 88: 1042- 7.
12. Reich DL, Silvay G. Ketamine : an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth.* 1989;36:186-97.
13. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimuda Y, Sakamoto A. A low dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology.* 2006;105:111-9.
14. Newton A, Fitton L. Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department : a prospective cohort study. *J Emerg Med.* 2008;25:498-501.
15. Adam F, Chauvin M, Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2005;100:457-80.
16. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke- 2. Jakarta: CV Sagung Seto; 2002. p. 273.
17. Sulaiman S, Karthekeyan RB, Vakamudi M, et al. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off- pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth.* 2012;15:39-43.
18. Jun JH, Kim Kn, Kim JY, song sM. the effects of intra- nasal dexmedetomidine premedication in children: a system- atic review and meta-analysis. *can J anaesth* 2017;64:947-61.
19. linares segovia B, garcía cuevas Ma, ramírez casillas il, guerrero romero JF, Botello Buenrostro i, Monroy torres r, et al. [Pre-anesthetic medication with intranasal dexme- detomidine and oral midazolam as an anxiolytic. a clinical trial]. *an Pediatr (Barc)* 2014;81:226-31. spanish.
20. Miller JW, Balyan r, Dong M, Mahmoud M, lam Je, Pratap Jn, et al. Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study. *Br J anaesth* 2018;120:1056-65.
21. Yuen vM, Hui tW, irwin Mg, Yao tJ, Wong gl, Yuen MK. optimal timing for the administration of intranasal dex- medetomidine for premedication in children. *anaesthesia* 2010;65:922-9.
22. Miller JW, Divanovic aa, Hossain MM, Mahmoud Ma, Loepke AW. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomi- dine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study. *can J anaesth.* 2016;63:834-