

PENELITIAN

Perbedaan Pemberian Dexametason Antara Teknik Premedikasi dan *Priming* Terhadap Jumlah Neutrofil Pasien Bedah Jantung yang Menggunakan Mesin *Cardiopulmonary Bypass*

The Differences of Dexamethasone by Premedication and Priming Technique with Neutrophil Count in Heart Surgery Patient Using Cardiopulmonary Bypass Machine

Boy Sumantomo*, Widya Istanto Nurcahyo*, Hari Hendriarto*

*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

ABSTRACT

Background : Open heart surgery is a type of surgery with high risk of trauma, in its implementation using a pulmonary heart machine. The use of pulmonary heart machine causes a large inflammatory response and is characterized by leukocytosis (neutrophil). One way to reduce the production of the neutrophil was by using dexamethasone, there were several techniques of giving dexamethasone such as premedication and priming.

Objective : Comparing administration of dexamethasone 1mg / kgBB using premedication and priming technique to the number of post CPB neutrophils on cardiac surgery.

Method : This study was a randomized clinical trial that included 18 heart valve replacement patients with general anesthesia and using a pulmonary heart machine. The samples were divided into 2, between administration of dexamethasone premedication techniques and priming techniques. The premedication group received dexamethasone 1 mg / kgbb after induction, the priming group receiving dexamethasone 1 mg / kgbb in the pulmonary heart machine. We compared the number of neutrophils in each technique between preoperative and postoperative.

Result : in this research, we found that band neutrophil production for premedication technique were decreased ($p = 0,048$) while band neutrophil in priming technique were increased ($p = 0,012$). However, for segmented neutrophil, there were a non-significant increase in premedication technique ($p = 0.086$) and a significant increase for the segmented neutrophil in priming technique ($p = 0.012$).

Conclusion : Administration of dexamethasone 1 mg / kgbb using premedication technique are lowering the number of band neutrophils in postoperative examination if compared with priming. However it is not proven on the number of segmented neutrophil.

Keywords : CPB, dexamethasone, neutrophile, premedication, priming

ABSTRAK

Latar belakang : Bedah jantung terbuka merupakan salah satu jenis operasi dengan trauma yang cukup besar, dalam pelaksanaannya menggunakan mesin jantung paru.

Penggunaan mesin jantung paru menyebabkan respon inflamasi yang besar dan ditandai dengan leukositosis (neutrophil). Salah satu cara untuk mengurangi produksi neutrophil ini dengan menggunakan dexamethason, ada beberapa teknik pemberian deksametason diantaranya cara premedikasi dan priming.

Tujuan : Membandingkan dexamethason 1 mg/kgBB sebagai premedikasi dan dexamethason 1 mg/kgBB saat priming terhadap jumlah neutrofil post CPB pada operasi jantung.

Metode : Penelitian ini merupakan percobaan klinik secara acak yang mengikut sertakan 18 pasien bedah jantung ganti katup dengan general anestesi dan menggunakan mesin jantung paru. Sampel dibagi 2, antara pemberian deksametason teknik premedikasi dan teknik priming. Kelompok premedikasi mendapatkan deksametason 1 mg/kgbb setelah induksi, kelompok priming mendapatkan deksametason 1 mg/kgbb pada mesin jantung paru. Dengan membandingkan jumlah neutrophil pada masing-masing teknik antara preoperasi dan postoperasi.

Hasil : pada penelitian ini didapatkan penurunan produksi neutrophil batang untuk teknik premedikasi dengan ($p = 0,048$) dan terjadi peningkatan neutrophil batang pada teknik priming ($p = 0,012$). Namun pada pemeriksaan neutrophil segmen terjadi peningkatan yang tidak bermakna untuk teknik premedikasi ($p = 0,086$) dan peningkatan yang bermakna untuk neutrophil segmen untung teknik priming ($p = 0,012$).

Simpulan : Pemberian dexamethasone 1 mg/kgbb dengan teknik premedikasi terbukti menurunkan jumlah neutrophil batang pada pemeriksaan paska operasi bila dibandingkan pemberian dengan teknik priming. Namun tidak terbukti pada jumlah neutrophil segmen.

Kata kunci : CPB, deksametason, neutrophil, premedikasi, priming.

PENDAHULUAN

Bedah jantung terbuka merupakan salah satu jenis operasi dengan trauma yang cukup besar, dalam pelaksanaannya diperlukan suatu periode yang disebut periode sirkulasi luar tubuh (*Ekstra Corporal Circulation*) atau disebut juga *Cor Pulmonary Bypass* (CPB). Dalam melakukan proses sirkulasi luar tubuh digunakan suatu mesin yaitu mesin jantung paru. Konsekuensi dari pemakaian mesin jantung paru adalah terjadi kontak antara darah dengan berbagai benda asing atau biomaterial dari sirkuit mesin jantung-paru (misal:

kanul-kanul, oksigenator, *tubing* dan lain-lain). Keadaan ini mengakibatkan teraktivasinya komponen seluler darah yaitu: eritrosit, endotel vaskular, leukosit, neutrofil, monosit, platelet maupun sistem koagulasi dan komponen non seluler (humoral) darah yaitu mediator inflamasi dan sistem komplemen yang kesemuanya dapat memicu timbulnya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), hal ini ditandai dengan meningkatnya jumlah neutrofil 10% dari jumlah awal.^{1,2,3}

SIRS timbul pada hampir semua pasien

yang dilakukan bedah jantung terbuka dan perkembangan klinis lebih lanjut sangat bervariasi serta sulit diprediksi, dapat ringan sehingga secara klinis dapat merugikan pasien dan dapat berkembang menjadi sepsis, septik syok dan dapat berlanjut menjadi gagal multi organ yang berakhir dengan kematian.

Mediator proinflamasi dan anti inflamasi terbukti berperan penting dalam kejadian SIRS, mediator-mediator tersebut diantaranya adalah: *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), *Interleukin 1 β* (IL-1 β), *Interleukin -6* (IL-6), *Platelet Activating Factor* (PAF), sedangkan mediator anti inflamasi diantaranya adalah *Interleukin-10* (IL-10).^{3,4} Diantara mediator proinflamasi, TNF- α muncul paling awal serta pada fase akut dan mengaktifkan berbagai sel diantaranya: neutrofil, sel endotel dan fibroblas. Pada bedah jantung terbuka peningkatan kadar serum TNF- α dalam serum terjadi pada saat proses sirkulasi luar tubuh berjalan dan adanya trauma operasi.³

Selain kontakny darah dengan lapisan dalam dari sirkuit mesin jantung-paru, penyebab lain terjadinya SIRS pada bedah jantung terbuka adalah: 1. *Ischemic-reperfusion injury*, 2. Endotoksin, dan 3. Trauma operasi. Walaupun pengaruhnya relatif kecil terhadap timbulnya SIRS dibanding dengan kontakny darah dengan lapisan dalam sirkuit mesin jantung-paru, *ischemic reperfusion injury*, endotoksin dan trauma operasi, keadaan-keadaan

seperti hipotermi, anemi relatif, pemberian heparin selama sirkulasi luar tubuh berlangsung dan pemberian protamin setelah sirkulasi luar tubuh diakhiri dapat menyebabkan timbulnya SIRS, oleh karena itu SIRS tetap timbul walaupun sirkulasi luar tubuh telah dihentikan. Hal ini berakibat terjadinya pengaktifan suatu proses inflamasi antara lain pengaktifan dari leukosit. Pengaktifan leukosit ini akan berakibat bertambahnya jumlah sel leukosit yang berada di sirkulasi dan menjadi tahapan awal terjadinya proses inflamasi yang bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan dan organ tubuh. Gejala ini biasanya dikenal sebagai *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Peningkatan jumlah leukosit dalam sirkulasi merupakan salah satu tanda adanya SIRS.⁵

Selain disebabkan oleh penggunaan mesin *Cardiopulmonary bypass*, kejadian *Systemic Inflammatory Response* pada operasi juga dapat disebabkan oleh *Ischemia Reperfusion Injury*. *Ischemia Reperfusion Injury* berhubungan dengan respon inflamasi akut yang di mediasi oleh sitokin, chemokins, dan adhesi molekul – molekul seperti neutrofil, monosit dan sel inflamasi lainnya yang dapat mengakibatkan iskemik myokard.²

Kortikosteroid banyak digunakan dalam pengobatan inflamasi karena kemampuannya dalam berinteraksi dengan respon imun. Penggunaan kortikosteroid dosis rendah pada sepsis tahap awal masih menjadi perdebatan.

Telah diterangkan bahwa penggunaan kortikosteroid dosis tinggi jangka pendek tidak menunjukkan efek yang bermakna. Namun banyak penelitian baru yang menggunakan dosis lebih rendah jangka panjang dan memperlihatkan efek yang bermakna. Efek positif ini juga dapat memulihkan syok, menurunkan disfungsi sistem organ dan menurunkan tingkat mortalitas.^{6,7}

Titik tangkap pemberian kortikosteroid pada CPB adalah mengurangi respon inflamasi sistemik, sebagai *vasopressor*, menghambat produksi sitokin proinflamasi, mediator inflamasi, dan menurunkan *adhesi* lekosit ke endotel. Reaksi inflamasi memiliki peranan terjadinya komplikasi paska operasi termasuk didalamnya disfungsi miokardial, gagal nafas, disfungsi renal dan neurological, gangguan perdarahan, dan terganggunya fungsi hepar yang akan berakibat pada kegagalan multi organ. Penelitian whitlock et al.,(2006), pada pasien paska *cardiopulmonary bypass* dengan memberikan steroid dosis rendah untuk menghilangkan kejadian SIRS, pasien diberikan kortikosteroid secara intravena, yang diberikan saat preoperative dan saat berlangsungnya CPB, mendapatkan hasil didapatkan keuntungan secara klinis yang dibuktikan oleh factor perdarahan yang lebih baik dibandingkan pasien dengan placebo, durasi penggunaan ventilator yang lebih singkat, dan waktu rawat inap di icu yang lebih singkat.⁸

Penggunaan kortikosteroid merupakan strategi untuk mengoreksi terjadinya SIRS pada pasien jantung yang menjalani CPB. Penggunaan kortikosteroid pada preoperatif memodulasi plasma dan respon sel inflamatori. Penggunaan kortikosteroid sebagai premedikasi dan penggunaan kortikosteroid saat *priming* telah dilakukan di berbagai operasi jantung yang menggunakan mesin CPB, disini peneliti ingin membandingkan jumlah neutrofil pada tiap perlakuan. Untuk melihat efektifitas *timing* pemberian kortikosteroid sebagai obat *antiinflamasi*.⁹

Dari penelitian yang telah dilakukan bahwa operasi bedah jantung di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Januari 2011- Januari 2013 adalah sebanyak 191 orang dengan angka kematian sebesar 12,6% atau sebanyak 26 pasien meninggal dan angka keberhasilan sebesar 86,4% atau sebanyak 165 pasien hidup. Dimana kematian yang dikarenakan syok septik sebanyak 7 pasien.

METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan maret – mei 2017. Pada pasien bedah jantung ganti katup di RSUP Dr Kariadi Semarang. Perlakuan dibedakan menjadi 2 kelompok, kelompok satu diberikan premedikasi dexametason 1mg/Kgbb dan kelompok satunya diberikan dexametason saat *priming*. Sebelum operasi masing-masing perlakuan telah diambil sampel darahnya, untuk melihat jumlah

neutrofil preoperasi. Premedikasi dilakukan setelah induksi anestesi dengan memberikan deksametason 1mg/kgbb dengan *syryng pump* dalam 15 menit. *Priming* dilakukan dengan memberikan deksametason 1 mg/kgbb saat mesin CPB dinyalakan. Membandingkan jumlah neutrofil sebelum dan sesudah operasi pada masing – masing perlakuan.

Sebanyak 18 pasien bedah jantung terbuka masuk dalam kriteria inklusi dalam sampel penelitian. Pasien berkenan dimasukan dalam penelitian dan menyetujui *informed concent*. Sampel penelitian dibagi dalam 2 kelompok penelitian yakni kelompok *Priming*, dan kelompok Premedikasi. Masing-masing kelompok sebanyak 9 sampel penelitian. Selama penelitian tidak ada sampel penelitian yang di *drop out*.

Keseluruhan sampel penelitian didapatkan 18 pasien, terdiri atas 6 laki-laki (33,3%) dan 12 perempuan (66,7%). Karakteristik sampel penelitian kedua kelompok meliputi

jenis kelamin, umur, suhu, PaCO₂, PaO₂, Nadi dan RR. Nilai dinyatakan dengan rerata dan simpang baku. Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa tidak didapatkan perbedaan ($p > 0,05$) dari data demografi pada kedua kelompok penelitian untuk karakteristik tersebut diatas. sebaran data dianggap normal maka dapat dilakukan uji statistik.

Perbandingan neutrofil batang antara kelompok premedikasi *pre* dengan *post* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,048$), sama halnya dengan kelompok *priming* antara *pre* dan *post*didapatkan perbedaan hasil yang bermakna ($p = 0,036$). Perbandingan neutrofil segmen antara kelompok *primingpre* dengan *post* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,012$). Perbedaan selisih pemeriksaan neutrofil *pre* dan *post* pada perlakuan premedikasi dan *priming* didapatkan hasil yang bermakna dengan ($p = 0,037$).

Penelitian ini terlihat bahwa terdapat pengaruh pemberian *dexamethason* yang diberikan dengan teknik

Tabel 1 Deskriptif data

| Variabel | F (%) | Mean ± SD | Median (Range) |
|---------------------|-----------|----------------|-----------------------|
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki | 6 (33,3) | | |
| Perempuan | 12 (66,7) | | |
| Umur (tahun) | | 34,78 ± 9,97 | 36 (14 – 51) |
| Suhu (° celcius) | | 35,57 ± 0,66 | 35,5 (34,3 – 37) |
| PaCO ₂ . | | 31,56 ± 4,37 | 30,65 (32,5 – 243,5) |
| PaO ₂ | | 172,66 ± 65,23 | 196,35 (32,5 – 243,5) |
| Nadi (kali/menit) | | 96,61 ± 15,88 | 96,5 (74 – 126) |
| RR (kali/menit) | | 14,78 ± 2,51 | 14 (12 – 23) |

Tabel 2. Data Demografi

| Variabel | Perlakuan | | P |
|-------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | Premedikasi | Priming | |
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki | 3 (44,4) | 2 (22,2) | 0,620 [¥] |
| Perempuan | 5 (55,6) | 7 (77,8) | |
| Umur (tahun) | 34,33 ± 8,99 | 35,22 ± 11,40 | 0,857 [§] |
| Suhu (°C) | 35,3 (35 – 37) | 36 (34,3 – 36,4) | 0,352 [‡] |
| PaCO ₂ | 31,78 ± 4,79 | 31,33 ± 4,17 | 0,836 [§] |
| PaO ₂ | 192 (32,5 – 243,5) | 200,7 (40,3 – 216,2) | 0,536 [‡] |
| Nadi (kali/menit) | 96 ± 16,70 | 97,22 ± 16,00 | 0,876 [§] |
| RR (kali/menit) | 14 (14 – 23) | 14 (12 – 18) | 0,127 [‡] |

Keterangan : [¥] Chi Square; [§] Independent t; [‡] Mann Whitney

Tabel 3. Perbedaan neutrofil batang *pre* dan *post* berdasarkan perlakuan

| Neutrofil batang | Perlakuan | | P |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Premedikasi | Priming | |
| Pre | 2 (0 – 10) | 1 (0 – 4) | 0,489 [‡] |
| Post | 1 (0 – 4) | 3 (1 – 6) | 0,009* [‡] |
| p (berpasangan) | 0,048* [£] | 0,036* [£] | |

Keterangan : * Signifikan; [‡] Mann Whitney; [£] Wilcoxon

Tabel 4. Perbedaan neutrofil segmen *pre* dan *post* berdasarkan perlakuan

| Neutrofil segmen | Perlakuan | | P |
|------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | Premedikasi | Priming | |
| Pre | 82 (47 – 89) | 69 (42 – 93) | 0,144 [‡] |
| Post | 89 (32 – 93) | 83 (79 – 93) | 0,157 [‡] |
| p (berpasangan) | 0,086 [£] | 0,012* [¶] | |

Keterangan : * Signifikan; [§] Independent t; [¶] Paired t; [£] Wilcoxon

Tabel 5. Perbedaan neutrofil *pre* dan *post* berdasarkan perlakuan

| Neutrofil | Perlakuan | | p |
|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | Premedikasi | Priming | |
| Pre | 83 (47 – 90) | 70 (42 – 95) | 0,185 [‡] |
| Post | 89 (32 – 93) | 86 (82 – 94) | 0,327 [‡] |
| p (berpasangan) | 0,161 [£] | 0,010* [¶] | |

Keterangan : * Signifikan; [‡] Mann Whitney; [¶] Paired t; [£] Wilcoxon

premedikasi dalam menekan produksi neutrofil batang *pre* dan *post*, bila dibandingkan dengan pemberian *dexamethason* yang diberikan dengan teknik *priming*. Namun kedua teknik ini tidak berpengaruh pada penurunan jumlah neutrofil segmen *pre* dan *post* operasi.

Pada penelitian ini, untuk pemeriksaan suhu ($p = 0,352$), PaCO_2 ($p = 0,836$), PaO_2 ($p = 0,536$), *respiratori rate* ($p = 0,127$) dan nadi ($p = 0,876$) yang merupakan indikator petanda terjadinya *SIRS* didapatkan hasil yang tidak bermakna. Hal ini disebabkan karena pasien masih dalam kontrol ventilator dan keduanya mendapat perlakuan *dexamethason* 1mg/kgBB.

Pemeriksaan jumlah neutrofil batang *pre* dan *post* (tabel 5) pada perlakuan premedikasi dan *priming* didapatkan hasil yang bermakna, dimana hasil pada pemeriksaan *post* mengalami penurunan pada perlakuan premedikasi ($p = 0,048$). Sedangkan pada pemeriksaan *post* untuk perlakuan *priming* mengalami peningkatan yang bermakna ($p = 0,036$). Hal ini sesuai dengan hipotesa peneliti yang mengharapkan penurunan jumlah neutrofil pada pemberian dengan teknik premedikasi dibandingkan teknik *priming*.

Pemeriksaan jumlah neutrofil segmen *pre* dan *post* pada perlakuan premedikasi dan *priming* didapatkan hasil yang signifikan. Pada perlakuan *priming* terjadi peningkatan neutrofil

segmen ($p = 0,012$). Pada perlakuan premedikasi terjadi peningkatan yang tidak signifikan ($p = 0,086$).

Pemeriksaan jumlah neutrofil *pre* dan *post* pada perlakuan *priming* mengalami peningkatan yang signifikan dimana ($p = 0,010$), hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Glen S murphy et al, yang memberikan kortikosteroid dosis kecil pada awal induksi sebagai premedikasi.¹⁰ Pemeriksaan selisih jumlah neutrofil (tabel 8) *pre* dan *post* pada perlakuan premedikasi dan *priming* didapatkan hasil yang signifikan dengan ($p = 0,037$).

Penelitian ini sesuai dengan Ronald A. et al, yang menyatakan bahwa pemberian *dexamethasone intra operative* dapat menurunkan produksi leukosit (neutrofil). Tujuan dari penurunan jumlah neutrofil ini adalah mencegah terjadinya *SIRS*, mencegah kerusakan organ dan proteksi jantung³¹ terutama pada operasi jantung yang menggunakan mesin *cardio Pulmonary bypass*. Peningkatan neutrofil ini dipicu oleh penggunaan mesin CPB yang bersifat *imuno reaktor* dan menyebabkan neutrofilia. Pengaktifan leukosit ini akan berakibat bertambahnya jumlah sel leukosit yang berada di sirkulasi dan menjadi tahapan awal terjadinya proses inflamasi yang bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan dan organ tubuh. Gejala ini biasanya dikenal sebagai *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*.⁵

Peningkatan jumlah leukosit dalam sirkulasi merupakan salah satu tanda adanya SIRS. Penggunaan kortikosteroid (*dexamethason*) merupakan strategi untuk mengoreksi terjadinya SIRS pada pasien jantung yang menjalani CPB. Penggunaan kortikosteroid pada preoperatif memodulasi plasma dan respon sel inflamatori. Penggunaan kortikosteroid sebagai premedikasi menjadi salah satu cara untuk menurunkan jumlah neutrofil selain dengan menggunakan teknik *priming*.⁸

SIMPULAN

Pemberian dexamethasone 1 mg/kgbb dengan teknik premedikasi terbukti menurunkan jumlah neutrofil batang pada pemeriksaan pasca operasi bila dibandingkan pemberian dengan teknik *priming*. Namun tidak terbukti pada jumlah neutrofil segmen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buisson BC. The epidemiology of systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26(1):S64-74
2. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97(1):215-252
3. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: A review [Internet]. [cited 2012 Aug 14]. Available from: http://www.hsroceedings.org/?pag=sezioni&id_sezione=143&id_supersezione=13
4. Burdette SD. Systemic inflammatory response syndrome . [cited 2012 Aug 14]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>
5. Mangano D. Biventricular function after myocardial revascularization in humans: Deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology.* 1985; 62(5): 571-577
6. Djillali A, Sebille C, Charpentier PE, Bollaert B. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002; 288:862-871
7. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009; 301: 2362-2375
8. Goodman S, Charles LS. The international sepsis forum, controversies in sepsis: corticosteroids should be used to treat Septic Shock. *Crit care.* 2002; 6(5): 381-383
9. Jansen NJ, Van OW, Gu YJ. Endotoxin release and tumor nekrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann thorac Surg* 1992; 54 :744-748
10. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;199:1853-66