

TINJAUAN PUSTAKA

Total Intravenous Anesthesia (TIVA) pada Bedah Jantung Koroner

Total Intravenous Anesthesia (TIVA) in Coronary Artery Bypass Surgery

Mefri Yulia[✉], Yudi Hadinata

SMF Anestesi dan Perawatan Intensif Pascabedah, Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

✉Korespondensi: mefri_hideya@yahoo.com

ABSTRACT

Coronary artery bypass grafting (CABG) is the most common cardiac operation performed in adults. In a study conducted in 2011-2014, the mortality rate for coronary heart surgery in patients with multiple vascular lesions was 27.8%. Patients considered for coronary heart surgery require operative risk assessment, thorough examination and good perioperative management by the anesthetist. The selection of techniques and anesthetic agents in coronary heart surgery has grown rapidly with the availability of intravenous drugs that have a short duration and are easily titrated such as propofol and remifentanyl which provide a synergistic effect compared to the use of high doses of opioids. Therefore, the total intravenous anesthesia (TIVA) technique is starting to be widely chosen along with the development of drugs and the availability of tools such as the smart-pump infusion which allows intravenous drugs to achieve the expected clinical effects and provide better life expectancy and outcomes for several years after surgery.

Keywords: *anesthesia; CABG; propofol; remifentanyl; TIVA*

ABSTRAK

Bedah jantung koroner merupakan jenis operasi jantung yang paling sering dilakukan pada pasien dewasa. Pada penelitian yang dilakukan tahun 2011-2014 angka mortalitas bedah jantung koroner pada pasien dengan multipel lesi pembuluh darah sebesar 27,8%. Pasien yang dipertimbangkan untuk dilakukan bedah jantung koroner memerlukan penilaian risiko operatif, pemeriksaan menyeluruh dan manajemen perioperatif yang baik oleh dokter anestesi. Pemilihan teknik dan agen anestesia pada bedah jantung koroner telah berkembang pesat dengan tersedianya obat intravena yang memiliki durasi singkat dan mudah dititrasi seperti propofol dan remifentanyl yang memberikan efek sinergis dibandingkan penggunaan opioid dosis tinggi. Oleh karena itu, teknik *total intravenous anesthesia* (TIVA) mulai banyak dipilih seiring dengan perkembangan obat dan tersedianya alat seperti *smart-pump infusion* yang memungkinkan obat intravena untuk mencapai efek klinis yang diharapkan dan memberikan angka harapan hidup dan luaran yang lebih baik hingga beberapa tahun pascabedah.

Kata Kunci: anestesi; bedah jantung koroner; propofol; remifentanal; TIVA

PENDAHULUAN

Bedah jantung koroner merupakan jenis operasi jantung yang paling sering dilakukan pada pasien dewasa yang mencakup klinis yang luas, dari pembedahan elektif satu pembuluh darah pada pasien yang stabil hingga pembedahan kompleks melibatkan banyak pembuluh darah pada pasien dengan syok kardiogenik. Pasien yang dilakukan bedah jantung koroner memiliki angka mortalitas yang tinggi terutama dalam 30 hari pascabedah dan memiliki risiko 25 kali lipat kematian akibat infark miokard berulang, stroke dan gagal jantung dibanding populasi umum.^{1,2}

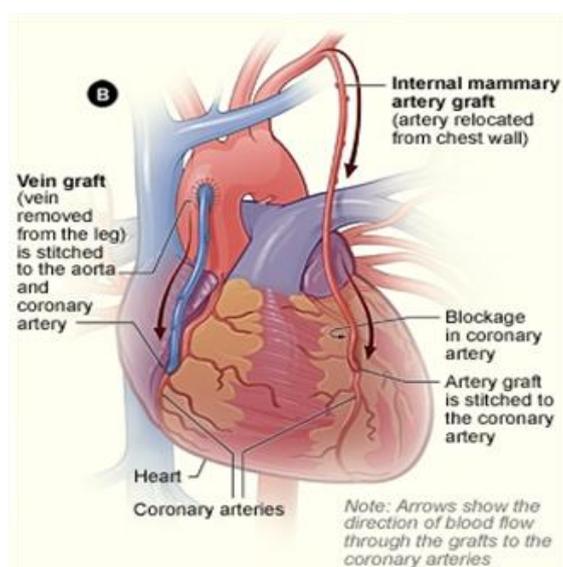
Pemilihan teknik dan agen anestesia pada bedah jantung koroner telah berkembang pesat dari 20 tahun yang lalu. Dengan tersedianya obat baru yang memiliki durasi singkat baik agen intravena maupun *volatile* yang memberikan efek sinergis lebih dipilih dibandingkan penggunaan opioid dosis tinggi. Teknik *total intravenous anesthesia* (TIVA) mulai banyak dipilih seiring dengan perkembangan obat dan tersedianya alat seperti *smart-pump infusion* memungkinkan obat intravena

untuk mencapai efek klinis yang diharapkan dan mengurangi efek samping. Manajemen anestesia yang optimal dengan penggunaan teknik TIVA memberikan angka harapan hidup dan luaran yang lebih baik.^{3,4}

Bedah Jantung Koroner

Bedah jantung koroner dilakukan untuk meningkatkan aliran darah miokard pada pasien dengan Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang berat dengan mencangkokkan pembuluh darah dari organ tubuh lain untuk menggantikan fungsi arteri koroner yang terganggu.⁵

Pembuluh darah arteri lebih dipilih dikarenakan patensi jangka panjang dan kemungkinan aterosklerosis yang lebih lama dibandingkan vena. Arteri *mammaria interna kiri*, arteri *radialis* dan arteri *epigastrik inferior* merupakan pilihan yang dapat digunakan. Arteri *mammaria interna kiri* sekarang umum dipilih untuk pencangkokkan pada *left anterior descending artery* (LAD). Walaupun aterosklerosis lebih progresif pada vena, vena *saphena besar* sering dipilih dikarenakan posisi, diameter dan panjangnya yang konstan dan memudahkan teknik pencangkokkan.⁶



Gambar 1. Prosedur bedah jantung koroner⁶

Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner

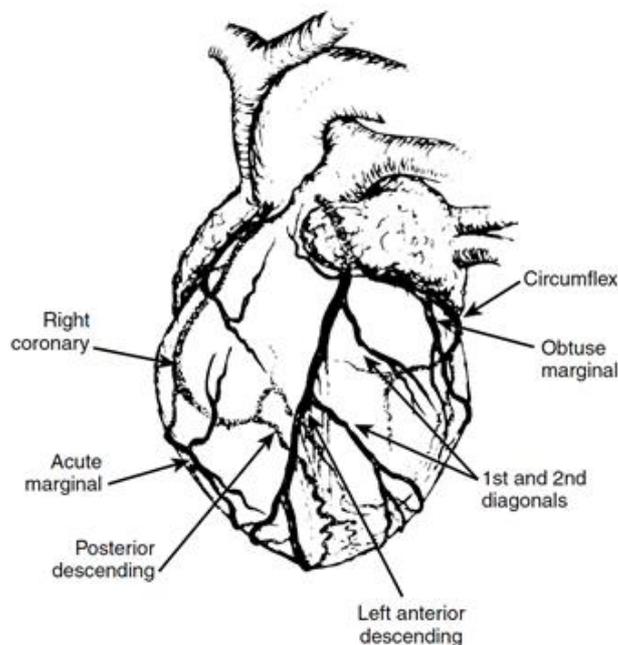
Secara global pada tahun 2005, diestimasikan 30% kematian disebabkan PJK dan stroke dari seluruh penyebab kematian. Statistik rumah sakit di Indonesia menunjukkan PJK merupakan kasus terbanyak untuk rawat inap dan rawat jalan dengan *case fatality rate* (CFR) 16,6% dan 14,1% pada tahun 2002 dan 2003.⁷

Bedah jantung koroner merupakan teknik prosedur umum pada PJK yang berat. Pada tahun 2011-2014 angka mortalitas bedah jantung koroner pada pasien dengan multipel lesi pembuluh darah sebesar 27,8%. Penyebab utama kematian setelah bedah antara lain gagal jantung (65%), neurologis (7,5%), perdarahan (7%), gagal napas (5,5%) dan disritmia (5,5%). Teknik operasi dan anestesia berkembang drastis dibandingkan 2 dekade yang lalu dan terus berkembang dengan tujuan untuk luaran operasi dan angka harapan hidup yang lebih baik.^{7,8,9}

Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner

Miokard jantung disuplai oleh 2 arteri koroner utama, *the left main coronary artery* (LMCA) dan *right coronary artery* (RCA). LMCA bercabang menjadi LAD dan *circumflex artery* (LCX). LAD bercabang lagi menjadi cabang diagonal dan LCX menjadi cabang obtuse marginal sedangkan RCA bercabang menjadi *posterior descending artery* (PDA) dan cabang marginal.⁹

Hambatan di salah satu arteri koroner menyebabkan defek pada perfusi miokard dan iskemik. Hal ini bisa disebabkan oleh aterosklerosis yang progresif ditandai adanya plak lemak pada intima yang menyebabkan stenosis kronik sehingga menurunkan suplai oksigen ke miokard. Penumpukan plak ini terdiri dari beberapa fase 1-5 yang berjalan progresif hingga terjadi jaringan fibrosis dan ruptur plak. Apabila tidak ditatalaksana dapat menyebabkan infark permanen dan rusaknya miokard jantung.⁹



Gambar 2. Anatomi arteri koroner⁹

Indikasi Bedah Jantung Koroner

Bedah jantung koroner secara umum direkomendasikan pada stenosis derajat berat di pembuluh darah koroner utama atau *percutaneous coronary intervention* (PCI) gagal mengembalikan vaskularisasi optimal.^{6,10}

Rekomendasi Kelas I berdasarkan panduan ACCF/AHA 2011:¹⁰ (1) Sumbatan di arteri utama kiri lebih dari 50%; (2) 3 arteri koroner dengan sumbatan >70% dengan atau tanpa; (3) keterlibatan proximal LAD; (4) 2 arteri: LAD dengan satu arteri utama; (5) satu atau lebih stenosis besar dari 70% dengan gejala angina yang signifikan walaupun terapi dengan obat maksimal; (6) satu pembuluh darah besar dari 70% pada pasien yang bertahan dari henti jantung dengan takikardia ventrikular.

Teknik Bedah Jantung Koroner

Teknik pembedahan dapat dilakukan dengan *on-pump revascularization* melalui sternotomy median dan merupakan teknik paling umum dan lazim digunakan. Teknik lain seperti *off-pump* bermanfaat pada pasien dengan risiko tinggi, terutama komplikasi yang berhubungan dengan *cardiopulmonary bypass* (CPB) dan manipulasi aorta.⁹

Teknik *on-pump* dengan CPB dapat mengosongkan dan memberhentikan jantung, mengurangi perdarahan di lapangan operasi sehingga memudahkan prosedur revaskularisasi. CPB terdiri dari beberapa step: kanulasi, sirkulasi *extracorporeal*, proteksi miokard, distal dengan/tanpa anastomosis proksimal dan *weaning* dari CPB. Kanulasi dilakukan di aorta asenden dan atrium kanan lalu dimulai sirkulasi ekstrakorporeal. Kardioplegia darah dipilih untuk proteksi miokard dan menurunkan pelepasan asam laktat anaerob selama periode henti jantung. Efek samping dari

CPB berupa respons inflamasi yang mengaktifasi neutrofil dan monosit dan bisa merusak sel dan jaringan, mikro embolilasi, stroke, gangguan respirasi, perubahan metabolik dan gangguan koagulasi.⁶

Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi awal pada postoperasi bedah jantung koroner:⁶(1) infark miokard, munculnya gelombang Q baru atau peningkatan biomarker jantung. Kejadian infark miokard perioperatif berkisar 2,5-5%; (2) *low cardiac output syndrome*, antara 4-9%. Penggunaan IABP dan bantuan sirkulasi mekanik bisa dibutuhkan; (3) defisit neurologis seperti gangguan kesadaran, penurunan fungsi intelektual dan memori; (4) gagal ginjal sekitar 6,5% dengan yang membutuhkan dialysis dibawah 1,5%; (5) infeksi luka sternum dalam meningkatkan angka mortalitas. Pasien obesitas dan diabetes meningkatkan risiko mediastinitis.

Manajemen Anestesi pada Bedah Jantung Koroner

Pasien yang dipertimbangkan untuk dilakukan bedah jantung koroner memerlukan penilaian risiko operatif, pemeriksaan menyeluruh dan manajemen perioperatif yang baik oleh dokter anestesi. Pemberian anestesi untuk bedah jantung koroner memerlukan pengetahuan komprehensif mengenai fisiologi kardiovaskular, farmakologi, *awareness*, komunikasi efektif antara dokter bedah jantung dan anestesi.^{2,3} Preoperatif evaluasi mencakup penilaian kondisi jantung baik anatomi dan fisiologi (termasuk data EKG, *echocardiography* dan kateterisasi), komorbid utama (serebrovaskular, diabetes, hipertensi, ginjal dan penyakit vaskular) dan obat atau terapi yang sedang dijalankan.⁹

Prinsip manajemen anestesia pada bedah jantung koroner adalah balans antara *oxygen supply* dan *demand* miokard untuk mencegah kerusakan miokard. Penggunaan opioid dosis tinggi umum digunakan pada tahun 1970 hingga 1980. Selanjutnya diketahui bahwa agen inhalasi memproteksi miokard dan reperfusi. Penggunaan agen intravena juga berkembang terutama propofol dan tidak menunjukkan perbedaan atau efek samping bermakna dengan agen lainnya.¹⁰

Teknik yang umum digunakan antara lain kombinasi agen inhalasi dengan opioid, benzodiazepin sebagai premedikasi, propofol atau etomidate sebagai agen induksi dan *muscle relaxant*. Teknik alternatif lainnya yaitu TIVA dengan propofol dan opioid *infusion* dengan atau tanpa epidural torakal.^{9,10}

Anestesia optimal pada bedah jantung koroner termasuk transisi yang mulus pada periode postoperatif awal, dengan target *early extubation* dan mencegah atau meminimalisir efek hemodinamik yang dapat mencetuskan iskemik miokard.¹⁰

Agen Anestesi Intravena

Target saat induksi adalah mencegah hipertensi dan takikardia saat intubasi yang sering terjadi pada pasien dengan fungsi ventrikel yang normal, hipertensi dan hipertrofi ventrikel dan menghindari hipotensi dan depresi miokard berlebihan pada pasien dengan penurunan fungsi miokard.⁹

Thiopental lazim digunakan sebagai agen induksi. Efek hemodinamik utama dari thiopental termasuk penurunan *mean arterial pressure* (MAP) dan *cardiac output* (CO) juga disertai peningkatan denyut jantung. Ini

diperkirakan karena efeknya yang bekerja mendepresi miokard secara langsung, venodilatasi, dan penurunan simpatis sentral. Penggunaan thiopental mulai menurun dikarenakan munculnya propofol. Efek samping resistensi jalan napas, bronkospasme dan *postoperative nausea and vomiting* (PONV) termasuk faktor lainnya.⁹

Benzodiazepine digunakan bersamaan agen lainnya sebagai premedikasi. Midazolam lebih dipilih dibandingkan diazepam dikarenakan solubilitas air, durasi lebih singkat dan tidak adanya metabolit yang bisa mengakibatkan efek prolong sedasi.⁹

Propofol bekerja dengan cara memfasilitasi neurotransmitter inhibisi oleh reseptor GABA_A dan mengakibatkan hiperpolarisasi dari membran saraf. Efek klinis propofol secara umum sama dengan thiopental namun memiliki keuntungan yang lebih banyak dari thiopental dikarenakan farmakokinetik dan dinamik yang lebih dapat diprediksi. Efek pada CO dan laju jantung bersifat sementara dan terjadi singkat. Propofol sering jadi agen pilihan utama termasuk penggunaannya dengan alat *smart-pump infusion* dan sebagai agen sedasi di ICU setelah bedah jantung koroner.^{9,11}

Ketamin memiliki efek disosiasi dan juga analgetik poten pada konsentrasi plasma sub-anestetik dan juga bisa digunakan sebagai agen premedikasi. Namun ketamin memiliki efek peningkatan tekanan arteri, tekanan arteri pulmonal dan denyut jantung dikarenakan stimulasi simpatis. Belum ada konsensus yang jelas mengenai efek penggunaan ketamin pada pasien dengan bedah jantung koroner.¹²

Agen lainnya yaitu etomidate memiliki efek yang minimal terhadap kardiovaskular. Penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) ringan mengakibatkan penurunan dari tekanan darah. Kontraktilitas miokard dan CO biasanya tidak berubah. Namun penggunaan etomidate walau dengan dosis yang besar apabila tidak dikombinasi menghasilkan anestesia yang dangkal untuk laringoskopi dan menyebabkan peningkatan laju jantung dan tekanan darah signifikan.¹¹

Opioid digunakan untuk mencegah respons stress akibat tindakan anestesia dan pembedahan. Untuk menghasilkan anestesia yang adekuat walau dengan penggunaan dosis tinggi, biasanya tetap diberikan tambahan dengan agen inhalasi atau intravena lainnya untuk mencapai anestesia yang adekuat. Penambahan agen lainnya juga mengurangi dosis total opioid yang digunakan dan kembalinya napas spontan yang lebih cepat untuk target *early extubation*.⁹

Manajemen TIVA pada Bedah Jantung Koroner

Agen anestesi kombinasi intravena yang umum digunakan pada bedah jantung koroner yaitu midazolam sebagai premedikasi, propofol sebagai agen induksi dan pemeliharaan disertai kombinasi dengan agen opioid seperti fentanyl, sufentanyl dan remifentanyl. Dosis yang biasa digunakan pada TIVA dengan propofol adalah 3-6 mg/kg/jam atau 50-100 mcg/kg/menit. Dikombinasikan dengan fentanyl 3-5 mcg/kg/jam atau 0,15 mcg/kg/menit. Pilihan opioid lainnya seperti sufentanyl 0,015/mcg/kg/menit dan alfentanyl 1,5 mcg/kg/menit. Perkembangan ilmu farmakokinetik dari propofol dan opioid lainnya mencetuskan teknik TIVA

sebagai pilihan oleh banyak anesthesiologis di Eropa.³

Pada tahun 1996, penemuan remifentanyl yang bekerja cepat dan dapat dititrasi dengan mudah dibandingkan opioid lainnya menjadikan pilihan tambahan penggunaannya pada TIVA pasien bedah jantung koroner. Remifentanyl memiliki farmakokinetik yang unik, dihidrolisis ekstrahepatik oleh jaringan dan esterase non-spesifik. Dosis remifentanyl yang bisa digunakan 0,2 – 0,4 mcg/kg/menit.¹³

Penggunaan agen propofol dan opioid seperti remifentanyl menjadi semakin mudah dengan adanya alat *target-controlled infusion* (TCI) yang dapat menargetkan konsentrasi plasma yang lebih tepat.³

Pada meta-analisis yang dilakukan oleh Xue-feng, dkk. tahun 2019 menunjukkan penggunaan anestesi inhalasi selama bedah jantung koroner tidak berhubungan dengan penurunan risiko mortalitas atau luaran postoperatif yang lebih baik dibandingkan TIVA. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut dan lebih luas untuk menilai efektifitasnya.¹⁵

TIVA selama periode CPB

CPB meningkatkan respon inflamasi berupa sekresi dari hormone stress dan sitokin. Respons stress ditandai dengan aktivasi simpatis, diikuti dengan respons endokrin seperti peningkatan sekresi kelenjar di hipofisis dan resistensi insulin. Aktivasi dari respons stress menyebabkan peningkatan *demand* oksigen miokard diikuti dengan peningkatan SVR dan konsumsi oksigen yang berujung dengan iskemik miokard yang lebih berat.¹⁴

TIVA dapat diberikan selama CPB dengan menggunakan kombinasi opioid dan agen sedatif, dengan bolus intermitten atau secara *infusion*. Untuk propofol, kecepatan infusan 3-6 mg/kg/jam atau target konsentrasi plasma 2-4 mcg/ml bergantung pada adanya agen intravena lainnya. Manfaat TIVA antara lain simpel, depresi miokard lebih kecil, dan tidak membutuhkan *oxygen scavenging*. Namun memastikan kedalaman anestesia juga sulit, sebaiknya disertai dengan monitor kedalaman anestesia seperti *entropy* atau *bispectral index*. Nilai *bispectral index* diharapkan adekuat dengan kisaran 40-60.¹³

Propofol memiliki efek vasodilator minimal dan menurunkan konsumsi oksigen selama periode hipotermia CPB. Tidak seperti agen inhalasi, propofol mempertahankan kontraktilitas miokard dan tidak mencetuskan aritmia. Propofol juga mempengaruhi *ischemia-reperfusion injury*, yang menurunkan stress oksidatif fase intra dan postoperatif. Perubahan farmakokinetik propofol berupa penurunan konsentrasi selama CPB dikarenakan hemodilusi dan peningkatan fraksi bebas. Penurunan ekstraksi hepar dengan hipotermia dikarenakan aliran darah hepar berkurang sekitar 20% setelah CPB dijalankan.^{3,15}

Remifentanyl dan sufentanyl merupakan agen opioid pilihan pada bedah jantung. Sufentanyl merupakan obat lipofilik dengan kurva dosis-respons yang dangkal dan memerlukan penyesuaian dosis selama CPB. Penurunan konsentrasi sekitar 17% selama inisiasi CPB terjadi. Remifentanyl menunjukkan volume distribusi yang meningkat selama CPB hingga akhir CPB. Eliminasi obat terlihat menurun sesuai dengan level hipotermia. Penggunaan

remifentanyl dengan dosis 1-3 mcg/kg/min kombinasi dengan propofol memberikan anestesia yang adekuat untuk mencegah respons terhadap stimulus pembedahan.¹⁶

Proteksi Miokard pada TIVA

Anestesi inhalasi sering disebut memiliki efek proteksi miokard dengan adanya *ischaemic preconditioning* dan mengurangi efek dari *reperfusion injury*. Pada penelitian yang dilakukan Didem, kelompok pasien dengan teknik TIVA memiliki hemodinamik, metabolik dan marker hormon stress yang lebih baik dibandingkan kelompok dengan agen inhalasi desflurane kombinasi dengan propofol dosis sub-anestetik yang memberikan kesimpulan bahwa TIVA memberikan pencegahan lebih baik terhadap respons stress pada pasien yang menjalani bedah jantung dengan CPB. Episode iskemik miokard singkat berulang memproteksi jantung terhadap iskemik yang lanjut. Mekanisme proteksi ini memicu *reactive oxygen species* (ROS) dan proses yang menurunkan aktivitas mitochondrial *permeability transition pores* (mPTP).^{3,14}

Studi lainnya menunjukkan 1 tahun *survival* yang lebih baik pada sevoflurane dibandingkan TIVA. Namun, statistik dari meta-analisis ini juga masih dipertanyakan. Studi terbaru lainnya dalam skala besar juga tidak bisa meyakinkan keuntungan klinis yang lebih baik diantara TIVA dan gen inhalasi.³

Propofol sebagai agen yang digunakan pada TIVA merupakan *potent scavenger* dari ROS dan mempengaruhi derajat kerusakan miokard dan respons inflamasi dengan cara yang berbeda. Corcoran, dkk. menunjukkan efek yang menguntungkan dari propofol terhadap

fungsi neutrofil, lipid peroksidasi dan respons inflamasi setelah pelepasan *cross-clamp* dan reperfusi pada pasien dengan gangguan fungsi ventrikel. Data menunjukkan tidak ada perbedaan pengurangan biomarker kerusakan miokard bermakna antara TIVA dan agen anestesi inhalasi isoflurane.^{3,13}

Opioid juga memiliki peran penting dalam proteksi miokard pada TIVA dengan efek mirip seperti *ischemic pre- dan post-conditioning*. Remifentanyl memiliki efek kardioprotektif dengan mengurangi ukuran infark miokard. Meta-analysis yang membandingkan remifentanyl dan opioid lainnya menunjukkan penurunan troponin, durasi ventilator mekanik dan lama rawatan pada bedah jantung koroner.¹³

Proteksi Otak dan Saraf pada TIVA

Salah satu komplikasi tersering adalah penurunan fungsi otak, terutama neurokognitif setelah CPB. Disfungsi kognitif dengan derajat yang bervariasi lebih sering terjadi dibandingkan operasi bedah non-jantung. Terdapat perdebatan diantara agen TIVA dan inhalasi yang mana menyebabkan gangguan kognitif pascabedah lebih banyak. Berdasarkan penelitian, terdapat kemungkinan agen inhalasi mengakibatkan mikrosirkulasi serebral dan berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif. Propofol disisi lain memberikan neuroproteksi dengan mempengaruhi respons inflamasi selama CPB dengan membuang radikal hidroksil yang terbentuk oleh kerusakan otak. Namun dari penelitian yang dilakukan Feng Chen, dkk., menunjukkan agen anestesi inhalasi memberikan proteksi serebral yang lebih baik dengan nilai serum S100B lebih rendah pada pasien bedah jantung koroner dengan CPB.^{3,17}

RINGKASAN

Teknik TIVA merupakan salah satu alternatif dari teknik dengan anestesi inhalasi yang telah banyak digunakan di seluruh dunia pada kasus bedah jantung koroner. Dari berbagai macam penelitian dan meta-analysis yang dilakukan menunjukkan bahwa luaran dari penggunaan TIVA tidak berbeda dengan penggunaan teknik anestesi inhalasi. Selain itu penggunaan TIVA seperti propofol dan remifentanyl aman dan efektif digunakan dan dipilih oleh banyak kardiak anestesiologis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Luxford J., Bassin L. Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft (CABG). In: Anesthesiology. Aglio L., Urman R. ed. Springer; 2017.p.73-85.
2. Adelborg, K et al. Thirty-Year Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. In: Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. AHA; 2017; 10: 2708.
3. Schraag, S. TIVA for Cardiac Surgery. Total Intravenous Anesthesia ad Target Controlled Infusions. Springer International Publishing AG 2017; 579-88.
4. Oh, TK, Song IA. Total Intravenous Anesthesia was associated with better Survival Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting: A Restrospective Cohort Study with 3-year Follow-Up in South Korea. J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2020; 1-7.
5. Barbato, E et al. Coronary-Artery Bypass Grafting. New England J Of Medicine 2016; 375(10): e22.
6. Kirali K, Sacli H. Coronary Artery Bypass Surgery. In: Coronary Artery Disease – Assessment, Surgery, Prevention. 1st ed. In Tech; 2015.p 147-78.

7. Kementerian Kesehatan RI. Data Informasi Kesehatan; Gambaran Penyakit Tidak Menular di Rumah Sakit di Indonesia tahun 2009 dan 2010. 2012; 2-21.
8. Manurung, Hasiholan JHM. Mortalitas Bedah Pintas Arteri Koroner dibandingkan Intervensi Koroner Perkutan pada Stenosis Multipel Multivessel Disease Paska Intervensi Koroner Perkutan Primer. Universitas Indonesia 2016.
9. Mitnacht A, London M, Puskas J, Kaplan J. Anesthesia for Myocardial Revascularization. In: Kaplan K, Cronin B, Maus T, editors. *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia for Cardiac Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.p.294-306.
10. Hillis DL, Smith PK, Anderson LJ et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *AHA* 2011; e655-8.
11. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Airway management. In: *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 6th Ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p. 175-82.
12. Elif BM, Goren S, Korfali G et al. Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. *Sao Paulo Clinics* 2010; 65(2): 133-8.
13. Kim JY, Ramsay J, Licina MG, Mehta AR. In: Hensley F, Martin D, Gravlee G, editors. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.p.324-32.
14. Onk D, Ayazoglu TA, et al. Comparison of TIVA and Desflurane added to a Subanesthetic Dose of Propofol in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Evaluation of Haemodynamic and Stress Hormone Changes. *Biomed Research Int* 2016; 4-5.
15. Iao XF, Lin XM, Ni XF, et al. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 14(10): e0224562.
16. Ferd EA, Lange SM, Royston D, et al. Efficacy and safety of remifentanyl in coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind dose comparison study. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003; 17(1): 60-8.
17. Chen F, Duan G, Wu Z. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 7(10): e014629.