



Pencegahan *Emergence Agitation* Pasca-operasi pada Pasien Anak

Dimas Kusnugroho Bonardo Pardede

Rumah Sakit Umum Pusat Ratatotok – Buyat, Minahasa Tenggara, Sulawesi Utara, Indonesia

ABSTRAK

Emergence agitation (EA) adalah gangguan perilaku pasca-operasi terkait pemulihan anestesi yang sering dijumpai pada pasien anak usia pra-sekolah. Meskipun hanya sementara, EA tetap berpotensi membahayakan pasien, menambah biaya perawatan, dan ketidakpuasan orang tua pasien. Etiologi pasti belum jelas diketahui, diduga multifaktorial. Diagnosis EA dengan skala *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED). Manajemen anestesi yang baik melalui intervensi non-farmakologis dan farmakologis yang tepat dapat mencegah EA.

Kata kunci: Anak, anestesi, delirium, *emergence agitation*

ABSTRACT

Emergence agitation (EA) is an anesthetic recovery-related postoperative negative behaviour, usually in preschool pediatric patients. Although temporary and self-limited, it may increase the risk of self-harm, medical care costs and decrease parent's satisfaction. The exact cause and underlying mechanism are yet to be determined but several factors may be involved. Diagnosis is by *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED) scale. Proper anesthetic management implementing non-pharmacological and pharmacological interventions may prevent EA. **Dimas Kusnugroho Bonardo Pardede. Prevention of Postoperative Emergence Agitation in Children**

Keywords: Anesthesia, delirium, emergence agitation, pediatric

PENDAHULUAN

Anestesi inhalasi merupakan salah satu teknik anestesi umum. Sevofluran adalah salah satu agen anestesi inhalasi yang populer dan sering digunakan pada pasien anak karena *onset* induksi dan pemulihannya cepat serta risiko instabilitas hemodinamik rendah, namun dikaitkan dengan tingginya angka kejadian *emergence agitation* (EA) pasca-operasi.¹⁻⁴ *Emergence agitation* merupakan gangguan perilaku pasca-operasi berupa periode eksitasi sementara yang dikaitkan dengan tahap pemulihan anestesi.^{1-3,5-7}

Angka kejadian EA dilaporkan sangat bervariasi antara 10-80% dengan kisaran tertinggi pada usia pra-sekolah.^{1,2,4-6,8-10} Etiologi belum jelas, diduga multifaktorial.^{3,8} Meskipun EA hanya sementara dan akan berhenti sendiri, hal ini tetap merupakan masalah yang berpotensi membahayakan pasien, menyebabkan bertambahnya biaya perawatan dan ketidakpuasan orang tua pasien terhadap anestesi.^{1-3,6,10,11}

EMERGENCE AGITATION

Emergence agitation didefinisikan sebagai gangguan kesadaran dan gangguan perhatian anak terhadap lingkungan sekitarnya disertai disorientasi dan perubahan persepsi yang meliputi hipersensitivitas terhadap stimulus dan perilaku motorik hiperaktif pada periode pasca-anestesi.^{9,11} *Emergence agitation* juga dideskripsikan sebagai gangguan perilaku pasca-operasi berupa periode eksitasi yang ditandai dengan tangisan yang sulit ditenangkan, agitasi, disorientasi, delirium yang bersifat sementara, dan dikaitkan dengan tahap pemulihan anestesi dengan kejadian tertinggi dalam kurun waktu 30 menit pertama pemulihan.^{1-3,5,7,12} *Emergence agitation* sering disebut *emergence delirium* (ED). Meskipun terminologi EA dan ED sering merujuk pada suatu kondisi yang sama, penelitian terkini mendeskripsikan ED sebagai bentuk ekstrim EA.^{1,2}

Fenomena EA telah diketahui sejak awal tahun 1960.^{3,6,11} Berdasarkan penelitian retrospektif terhadap 14.436 kasus, EA terjadi pada semua

populasi termasuk dewasa tetapi signifikan lebih banyak pada anak usia 3-9 tahun.^{3,6,11} *Emergence agitation* jarang dijumpai saat halotan banyak digunakan. Penggunaan sevofluran dan desfluran dikaitkan dengan meningkatnya angka kejadian EA pada anak.¹¹

Secara keseluruhan, angka kejadian EA dilaporkan sangat bervariasi antara 10-80% dengan kisaran tertinggi pada usia 2-5 tahun; mungkin disebabkan variasi latar belakang penelitian, teknik anestesi, definisi, dan metode penilaian EA tiap penelitian.^{1,2,4-6,8,10,11}

Meskipun EA berlangsung sementara dan akan berhenti dengan sendirinya, hal ini tetap merupakan masalah yang berpotensi membahayakan. Pasien anak yang mengalami EA cenderung lebih berisiko jatuh, cedera, cemas, terlepasnya kateter atau *dressing*, dan perdarahan luka operasi. Hal tersebut akan menambah biaya perawatan dan ketidakpuasan rekan kerja serta orang tua pasien terhadap anestesi.^{1-3,6,10,11}

Alamat Korespondensi email: pardede.dimas@gmail.com



PATOGENESIS DELIRIUM

Agitasi adalah salah satu gejala delirium. Delirium merupakan gangguan kesadaran dan kognisi akut dalam bentuk gangguan atensi dan ketidakmampuan menerima, memproses, menyimpan, atau mengingat kembali informasi.¹³ Delirium dapat bermanifestasi dalam gejala dan perilaku berbeda. Delirium hipoaktif digambarkan sebagai sikap apatis, respons menurun, dan penolakan, sedangkan delirium hiperaktif digambarkan sebagai sikap gelisah, agitasi, dan emosi tidak stabil.^{13,14}

Salah satu hipotesis patogenesis delirium adalah ketidakseimbangan fungsi dan ketersediaan neurotransmitter. Neurotransmitter yang berperan antara lain asetilkolin, dopamin, glutamat, *gamma amino butyric acid* (GABA), noradrenalin, dan serotonin. Obat yang mengganggu jalur glutamatergik, GABAergik, dopaminergik, dan kolinergik dapat menyebabkan disfungsi talamus. Talamus berfungsi sebagai penyaring informasi yang menuju korteks serebri. Jika keseimbangan neurotransmitter terganggu, fungsi talamus akan terganggu dan menyebabkan delirium.¹⁴

Sistem kolinergik adalah salah satu sistem modulasi neurotransmitter yang penting di otak dan mengendalikan aktivitas yang dipengaruhi atensi. Defisiensi asetilkolin berhubungan dengan terjadinya delirium dan penggunaan obat antikolinergik berlebihan berhubungan dengan terjadinya delirium hiperaktif.^{13,14}

Dopamin merupakan neurotransmitter utama yang berperan dalam modulasi perilaku, *mood*, dan fungsi kognitif. Defisiensi dopamin menyebabkan delirium hipoaktif, sedangkan dopamin yang berlebih menyebabkan delirium hiperaktif.¹³

Glutamat adalah neurotransmitter eksitasi utama di otak. Aktivasi reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) oleh glutamat secara berlebih dapat menyebabkan degenerasi neuron dan kematian sel. Efek neurotoksik glutamat juga dapat dipotensiasi oleh dopamin. Glutamat sendiri dimetabolisme menjadi GABA yang juga berperan dalam terjadinya delirium. Tingginya konsentrasi serum NMDA dapat memprediksi terjadinya delirium pasca-operasi.¹⁴

Gammaamino butyric acid adalah neurotransmitter inhibisi utama pada susunan saraf pusat dan berperan dalam regulasi eksitabilitas neuron. Aktivitas GABA meningkat pada beberapa jenis delirium dan menurun pada jenis lainnya; delirium hipoaktif pada pasien sirosis hati diduga karena peningkatan transmisi GABAergik. Sebaliknya delirium akibat *withdrawal* etanol atau depresan susunan saraf pusat dan delirium akibat antibiotik terjadi karena penurunan aktivitas GABAergik.¹⁴

Pelepasan noradrenalin akut dapat menyebabkan cedera neuron dan terjadi delirium. Aktivitas noradrenergik berlebih menyebabkan gejala diaforesis, takikardia, gelisah, cemas, agitasi, dan tremor. Peningkatan transmisi glutamat di lokus seruleus (nukleus noradrenergik utama di otak) dapat meningkatkan aktivitas noradrenergik. Sebaliknya, aktivasi reseptor α_2 menghambat aktivasi neuron noradrenalin prasinaps.¹⁴

Perubahan aktivitas serotonin dikaitkan dengan terjadinya delirium. Penurunan kadar serotonin dikaitkan dengan delirium hiperaktif, sedangkan peningkatan kadar serotonin dikaitkan dengan delirium hipoaktif.¹⁴

FAKTOR RISIKO

Etiologi pasti EA belum jelas diketahui, namun diduga multifaktorial. Berbagai faktor risiko yang berkontribusi terhadap kejadian EA antara lain: usia, status psikis, anestesi, pembedahan, nyeri, dan kondisi fisiologis.^{3,6,8,11,12}

Usia

Usia pra-sekolah (2-5 tahun) merupakan faktor risiko EA.^{10,11} Secara fisiologis otak anak usia pra-sekolah memiliki gambaran sesuai dengan proses regresi normal otak yang berkaitan dengan usia. Anak usia pra-sekolah memiliki fungsi asetilkolin, dopamin, dan GABA yang belum matang, sehingga lebih rentan terhadap terjadinya EA. Belum matangnya otak, emosi labil dan ketidakmampuan beradaptasi terhadap lingkungan asing dalam kondisi ketidakseimbangan kendali sistem saraf pusat akibat anestetika inhalasi diduga berperan menyebabkan EA.^{11,12,15}

Status Psikis

Anak dengan tingkat kecemasan pra-operasi tinggi dan diinduksi anestesi dengan

sungkup dalam kondisi cemas memiliki angka kejadian EA lebih tinggi.^{11,15} Penelitian juga menunjukkan bahwa saat anak dipisahkan dari orang tuanya dan dibawa ke dalam kamar operasi sendiri merupakan pengalaman traumatik yang makin meningkatkan kecemasan pra-operasi dan meningkatkan risiko EA.^{9,10,12,15-17} Selain itu, anak dengan kepribadian emosional, aktif, impulsif, dan kurang dapat beradaptasi juga cenderung memiliki angka kejadian EA yang lebih tinggi.^{11,15}

Keberadaan orang tua saat pemulihan anak dari anestesi tidak menurunkan angka kejadian atau durasi EA. Meski demikian, keberadaan orang tua di ruang pemulihan membuat anak merasa lebih aman dan nyaman.^{10,12,16,18}

Anestesi

Penggunaan sevofluran dan desfluran yang memiliki koefisien partisi darah/gas rendah untuk pemeliharaan anestesi dapat meningkatkan risiko EA pasca-operasi.^{6,11,12,15} Tingginya angka kejadian EA terkait penggunaan sevofluran dan desfluran diduga karena keduanya memiliki kelarutan darah rendah, sehingga terlalu cepat menyebabkan proses kembali sadar dan adanya efek eksitasi sevofluran terhadap sistem saraf pusat.^{11,12,15} Hipotesis yang mendasarinya adalah perbedaan bersihan anestetika volatil dari sistem saraf pusat menyebabkan terjadinya perbedaan kecepatan pemulihan pada berbagai lokasi fungsi otak pasca-anestesi. Keterlambatan pemulihan fungsi kognitif dibandingkan fungsi otak lainnya (contoh: auditori, lokomotor, dan sensibilitas) diduga menyebabkan kebingungan/*confused states*. Hipotesis ini didasarkan pada fakta bahwa sevofluran dan desfluran memiliki *onset* pemulihan yang cepat.¹¹

Cepatnya proses pemulihan anestesi pada penggunaan anestetika inhalasi modern sebagai penyebab EA pasca-operasi masih diragukan.^{10-12,15} Meskipun waktu pemulihan anestesi sevofluran dan propofol tidak jauh berbeda, EA secara signifikan lebih sering terjadi pada anestesi sevofluran.^{11,12,15} Selain itu, usaha mencegah EA pasca-operasi dengan memperlambat kembalinya kesadaran dari anestesi umum melalui pengurangan konsentrasi sevofluran bertahap pada akhir anestesi juga tidak berhasil; menunjukkan bahwa pemulihan anestesi yang cepat tidak



serta-merta berhubungan dengan EA.^{12,15}

Temuan tersebut menghasilkan pendapat bahwa karakter intrinsik anestetika inhalasi modern menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan inhibisi dan eksitasi sinaps neuron. Sevofluran memiliki efek bifasik yang diduga berkontribusi menyebabkan EA, yaitu potensiasi arus inhibisi pasca-sinaps termediasi reseptor GABA_A pada konsentrasi tinggi dan blokade arus tersebut pada konsentrasi rendah. Pada konsentrasi rendah, blokade sevofluran terhadap arus inhibisi pasca-sinaps reseptor GABA_A menyebabkan aktivitas eksitasinya menjadi

lebih dominan.^{19,20} Sevofluran juga dapat meningkatkan noradrenalin pada daerah adrenergik di otak yang efek eksitasinya lebih dominan saat sevofluran dihentikan. Hal ini dapat menjelaskan mengapa klonidin dapat mencegah EA pasca-operasi.^{10,12,15} Penelitian menggunakan *proton nuclear magnetic resonance spectroscopy* menunjukkan adanya kaitan antara peningkatan konsentrasi glukosa dan asam laktat intraserebral selama anestesi sevofluran dengan kejadian EA.¹¹ Penelitian Singh, dkk.²¹ dan Voepel-Lewis, dkk.²² tidak menunjukkan adanya efek durasi operasi terhadap angka kejadian EA pasca-operasi.

Tabel 1. Skala Aono¹⁷

Perilaku	Nilai
Tenang	1
Tidak tenang namun mudah ditenangkan	2
Agitasi sedang atau gelisah dan tidak mudah ditenangkan	3
Melawan, teresitasi atau disorientasi, meronta-ronta	4

Sumber: Diolah kembali dari Aono J, Mamiya K, Manabe M. (Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:542-4).

Tabel 2. Skala Watcha²⁵

Perilaku	Nilai
Tertidur	0
Tenang	1
Menangis tetapi dapat ditenangkan	2
Menangis tetapi tidak dapat ditenangkan	3
Agitasi dan meronta-ronta	4

Sumber: Diolah kembali dari Lee CA. (Paediatric emergence delirium: An approach to diagnosis and management in the postanaesthesia care unit. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs.* 2017;3:140).

Tabel 3. Skala *emergence agitation* Cravero²⁵

Perilaku	Nilai
Mengantuk dan tidak responsif terhadap stimulasi	1
Tidur tetapi responsif terhadap gerakan atau stimulasi	2
Bangun dan responsif	3
Menangis (selama >3 menit)	4
Perilaku meronta yang perlu pengekangan	5

Sumber: Diolah kembali dari Lee CA. (Paediatric emergence delirium: An approach to diagnosis and management in the postanaesthesia care unit. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs.* 2017;3:140).

Tabel 4. Skala *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED)²⁴

Perilaku	Tidak Sama Sekali	Sedikit Sekali	Sedikit	Banyak	Sangat Banyak
Kontak mata	4	3	2	1	0
Tindakan yang bertujuan	4	3	2	1	0
Sadar terhadap sekeliling	4	3	2	1	0
Gelisah	0	1	2	3	4
Tidak dapat ditenangkan	0	1	2	3	4

Sumber: Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138-45.

Pembedahan

Pembedahan oftalmologi dan otorinolaringologi, khususnya tiroidektomi dan tonsilektomi, merupakan salah satu faktor risiko.^{10-12,15} Tingginya angka kejadian EA terkait prosedur oftalmologi pada anak mungkin disebabkan gangguan penglihatan pasca-operasi.⁴ "Sensasi tercekik" selama pemulihan dari anestesi pada pasien yang menjalani pembedahan kepala dan leher juga berkontribusi terhadap terjadinya EA.^{11,12}

Nyeri

Nyeri dapat mencetuskan agitasi, sehingga dianggap sebagai penyebab EA. Namun, EA juga dapat terjadi pada anak yang menjalani pemeriksaan oftalmologi dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dalam anestesi sevofluran yang merupakan prosedur tanpa nyeri.¹⁰⁻¹² Selain itu, kombinasi anestesi sevofluran dengan blok kaudal, tidak selalu dapat menurunkan kejadian EA.^{12,15}

Nyeri bukan komponen utama penyebab EA dan sering sulit dinilai pada anak.^{6,10,12,15} Kini hubungan sebab-akibat antara nyeri dan EA diragukan. Nyeri dan EA merupakan temuan klinis berbeda walaupun sering muncul bersamaan. Anak dapat mengalami nyeri, EA, atau keduanya secara bersamaan.¹⁰

Kondisi Fisiologi

Kondisi fisiologi seperti hipoksemia, hiperkapnia, sepsis, hipoglikemia, hipotensi, peningkatan tekanan intrakranial dan ketidakseimbangan elektrolit dapat berkontribusi menyebabkan EA dan harus dikoreksi sebelum diagnosis EA dapat ditegakkan.¹⁰

DIAGNOSIS

Kurangnya definisi dan alat penilaian EA yang seragam dan universal membuat deskripsi dan angka kejadian bervariasi. Terdapat setidaknya 18 skala berbeda yang tidak semuanya telah divalidasi. Beberapa skala yang awalnya ditujukan untuk menilai nyeri kemudian diadaptasi untuk menilai EA, sedangkan skala lainnya yang lebih baru dikembangkan untuk menilai EA secara spesifik. Skala PAED, skala Aono, skala Watcha, dan skala Cravero sering digunakan dalam penelitian untuk mendiagnosis EA, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan.^{16,19,23,24}

Skala Aono merupakan skala 4 poin sederhana



dan praktis. Anak dengan nilai 1 dan 2 dianggap tidak mengalami EA, sedangkan nilai 3 dan 4 dianggap mengalami EA.^{4,17} Skala Watcha dikatakan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi secara keseluruhan dan praktis serta mudah digunakan di ruang pemulihan. Anak dengan nilai >2 pada skala Watcha dianggap mengalami EA.²⁵ Skala Cravero juga salah satu skala yang praktis; anak dianggap mengalami EA jika nilainya 4 atau 5 selama minimal 3 menit.²⁵ Meskipun skala Aono, Watcha, dan Cravero lebih sederhana dan mudah digunakan, ketiga skala tersebut belum diuji secara psikometri dan melibatkan perilaku non-spesifik seperti menangis dan sulit ditenangkan. Hal ini menyebabkan ketiga skala tersebut cenderung mendeskripsikan kondisi agitasi yang generik dan tidak dapat menyingkirkan diagnosis banding seperti nyeri atau kandung kemih penuh, sehingga akan sulit membedakan antara nyeri dan EA.¹⁹

Pada tahun 2004, Sikich dan Lerman mengembangkan skala PAED untuk evaluasi EA. Skala PAED terdiri dari lima parameter perilaku. Tiga di antaranya menilai kesadaran dan kognisi: kontak mata, sadar terhadap sekeliling, dan tindakan yang bertujuan, merupakan aspek yang termasuk dalam definisi delirium berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* dan *V*.^{19,24} Oleh karenanya, hingga kini skala PAED menjadi satu-satunya alat ukur tervalidasi untuk menilai EA pada anak, dianggap reliabel dan dapat meminimalisir kesalahan pengukuran.^{19,24}

Tiap perilaku yang tercantum di skala PAED diberi nilai 0-4. Nilai respons terhadap perilaku pada skala PAED tidak memiliki definisi operasional, sehingga berpotensi menyebabkan besarnya variabilitas interpretasi penilai dan memengaruhi koefisien reliabilitas antar penilai. Namun, skala PAED memiliki angka koefisien reliabilitas antar penilai sebesar 0,84 yang menunjukkan bahwa interpretasi penilai terhadap respons perilaku tidak jauh berbeda sehingga tidak mengurangi reliabilitasnya.²⁴ Nilai tiap perilaku tersebut kemudian dijumlahkan dengan total nilai maksimum sebesar 20. Banyak peneliti yang menggunakan nilai >10 sebagai ambang batas diagnosis EA.^{4,16,19,23,25} Nilai ≥ 16 mengindikasikan anak mengalami EA berat yang memerlukan terapi.²³ Meskipun telah diterima secara luas sebagai skala penelitian

yang tervalidasi dan baik, skala PAED kurang praktis dalam klinis.^{4,15,16,19,23-25}

TATALAKSANA

Prioritas utama menangani anak yang agitasi di *Post Anesthesia Care Unit* (PACU) adalah mengamankannya dengan meletakkan bantalan di sekeliling pasien dan menjaga jalur intravena serta *dressing* luka operasi. Lakukan pendekatan klinis A-B-C: amankan dan jaga patensi *airway*; evaluasi *breathing* dan berikan suplementasi oksigen serta bantuan ventilasi jika perlu; evaluasi dan stabilisasi *circulation*/ status hemodinamik. Pertimbangkan dan atasi kemungkinan penyebab lain seperti obstruksi jalan napas, laringospasme, depresi napas akibat opioid atau relaksan, hipovolemia, perdarahan, hipoglikemia, kelainan elektrolit, proses intrakranial, sepsis, dan nyeri.^{10,25}

Umumnya EA akan berhenti sendiri dalam 20 menit tanpa sekuele.²⁵ Terapi dapat diperlukan jika manifestasi EA cukup berat hingga berisiko melukai pasien, mencederai daerah operasi atau menyebabkan orang tua menjadi sangat takut dan sedih. Dosis tunggal propofol 0,5-2 mg/kg, midazolam 0,1 mg/kg, fentanil 1-2 mcg/kg, atau deksmedetomidin 0,3 mcg/kg intravena terbukti efektif untuk sedasi pasien pada situasi tersebut. Analgetik seperti fentanil selain bekerja sebagai sedatif dapat juga sebagai terapi untuk nyeri yang tidak terdiagnosis.²⁵

PENCEGAHAN

Non-farmakologis

Pencegahan non-farmakologis bertujuan untuk menurunkan kecemasan pra-operasi anak. Intervensi non-farmakologis adalah dengan menciptakan lingkungan dengan suhu, pencahayaan, suasana nyaman, dan mengizinkan orang tua menemani anaknya dan mengikuti proses induksi anestesi di dalam ruang operasi. Intervensi lain meliputi program persiapan perilaku, hipnosis, dan terapi musik.^{10,23}

Farmakologis

Midazolam

Midazolam merupakan obat sedasi golongan benzodiazepin yang sering digunakan sebagai premedikasi untuk mengurangi kecemasan pra-operasi anak.^{5,10-12,16,23} Midazolam diduga dapat menurunkan angka kejadian EA pasca-operasi karena dapat menurunkan tingkat kecemasan pra-operasi dan memiliki residu

efek sedasi pada akhir prosedur.^{16,23}

Penggunaan midazolam untuk menurunkan risiko EA pasca-operasi masih kontroversial dengan hasil inkonsisten.^{10,11,16} Pemberian midazolam intravena 0,03 mg/kg dan 0,05 mg/kg sebelum akhir operasi dilaporkan dapat menurunkan angka kejadian EA jika dibandingkan plasebo.^{10,11} Akan tetapi, pemberian midazolam oral dosis 0,5 – 1 mg/kg pra-operasi tidak menurunkan risiko EA karena durasi sedasi efektifnya tidak berlangsung hingga periode pasca-operasi.¹⁰ Meta-analisis oleh Dahmani, dkk.⁶ melaporkan bahwa midazolam sebagai premedikasi 30 menit sebelum induksi atau setelah induksi tidak memiliki efek profilaksis terhadap EA. Premedikasi midazolam bahkan dikaitkan dengan angka kejadian EA pasca-operasi sembilan kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapat premedikasi midazolam.²³ Kombinasi midazolam dengan agen anestesi lain juga dapat memperlambat waktu kembalinya kesadaran dari anestesi umum dan memperpanjang lama rawat di ruang pemulihan.^{11,12,23}

Opioid

Opioid adalah salah satu pilihan untuk pencegahan EA, karena nyeri yang tidak tertangani baik merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya EA.¹⁰ Opioid yang paling banyak diteliti adalah fentanil. Fentanil adalah opioid poten yang dapat menurunkan kejadian EA setelah anestesi dengan sevofluran dan desfluran karena efek analgesia dan sedasi yang baik.^{6,10,16} Fentanil bolus intravena dosis tunggal 2 mcg/kg saat induksi anestesi dilaporkan dapat menurunkan angka kejadian EA setelah prosedur singkat.¹¹ Pemberian fentanil 1 mcg/kg intravena 10 menit sebelum penghentian anestesi inhalasi pada pasien yang menjalani prosedur tanpa nyeri seperti MRI pun dapat menurunkan angka kejadian EA dari 56% ke 12%. Fentanil intranasal 2 mcg/kg untuk prosedur dengan nyeri sedang juga dilaporkan dapat menurunkan kejadian agitasi.¹⁶ Sebuah tinjauan sistematis Cochrane yang melibatkan 15 penelitian pemberian fentanil untuk mencegah EA menunjukkan bahwa fentanil dapat menurunkan angka kejadian EA secara keseluruhan dibandingkan teknik anestesi sevofluran tanpa opioid.¹⁰

Opioid selain fentanil juga bermanfaat



mencegah EA. Morfin 0,1 mg/kg dilaporkan sama efektifnya dengan fentanil dalam mencegah EA pada pasien yang menjalani miringotomi pemasangan tuba. Remifentanil 1 mcg/kg/menit intraoperasi menurunkan angka kejadian EA sebesar 43% pada pasien adenotonsilektomi. Sufentanil 0,2 mcg/kg setelah induksi juga dapat menurunkan angka kejadian EA pada pasien adenotonsilektomi dalam anestesi sevofluran. Pemberian alfentanil 10 mcg/kg setelah induksi dapat menurunkan EA pada pasien adenotonsilektomi. Nalbufin 0,1 mg/kg pada akhir anestesi untuk prosedur MRI pun dapat menurunkan kejadian EA. Kombinasi tramadol 1 mg/kg dan propofol dosis rendah dapat menurunkan keparahan EA dan menurunkan prevalensi mual-muntah pada anak yang menjalani adenotonsilektomi dengan anestesi sevofluran.¹⁰

Agonis α_2 (Deksmedetomidin dan Klonidin)

Obat golongan α_2 agonis memiliki efek sedasi dan analgesia yang dimediasi oleh ikatannya dengan reseptor adrenergik α_2 postsinaptik di lokus seruleus.¹⁰ Berbagai penelitian menggunakan deksmedetomidin dan klonidin menunjukkan penurunan risiko EA secara keseluruhan. Ali dan Abdellatif²⁶ menunjukkan bahwa deksmedetomidin 0,3 mcg/kg yang diberikan lima menit sebelum akhir operasi lebih efektif daripada propofol 1 mg/kg untuk menurunkan kejadian dan keparahan EA pasien anak yang menjalani adenotonsilektomi. Deksmedetomidin intravena dosis tunggal 0,15 mcg/kg atau 0,3 mcg/kg yang diberikan setelah induksi memiliki angka kejadian agitasi pasca-operasi lebih rendah (17% dan 10%) dibandingkan kontrol (37%) pada pasien yang menjalani operasi abdomen bawah dengan anestesi sevofluran dan N₂O.^{10,12} Deksmedetomidin dosis tunggal 0,5 mcg/kg sebelum akhir operasi atau 1 mcg/kg setelah induksi juga dapat menurunkan kejadian EA.¹² Selain dosis tunggal, pemberian infus deksmedetomidin kontinyu dengan dosis 0,2-1 mcg/kg/jam juga efektif menurunkan angka kejadian EA setelah anestesi inhalasi.^{12,27} Premedikasi deksmedetomidin intranasal 1 atau 2 mcg/kg pun dilaporkan menurunkan EA terkait sevofluran dari 48,3% pada kelompok kontrol menjadi 16,7% dan 3,3% pada kelompok intervensi.¹⁰ Fang, dkk.²⁸ dalam meta-analisisnya menyimpulkan bahwa deksmedetomidin adalah agen yang lebih

sesuai untuk pencegahan EA dibandingkan midazolam, ketamin, propofol, dan fentanil.

Agonis α_2 lainnya, yaitu klonidin, yang diberikan secara oral dosis 4 mcg/kg 30 menit sebelum induksi anestesi dengan sevofluran pada anak pra-sekolah dikaitkan dengan penurunan angka kejadian EA secara signifikan dibandingkan dengan midazolam 0,5 mg/kg (25% vs 60%). Klonidin dosis 2-3 mcg/kg intravena setelah induksi juga diketahui dapat menurunkan angka kejadian EA.¹⁶ Mekanisme agonis α_2 dalam mencegah terjadinya EA diduga karena agonis α_2 menurunkan sekresi noradrenalin dari lokus seruleus dan memfasilitasi pelepasan neurotransmitter inhibisi, yaitu GABA.¹²

Ketamin

Ketamin yang merupakan antagonis reseptor N-metil-D-aspartat, selain memiliki efek analgesia dan sedasi dengan depresi napas minimal, juga dapat mencegah terjadinya EA.^{11,16} Pemberian ketamin bolus 0,25 mg/kg intravena terhadap pasien yang menjalani perbaikan gigi ambulatori memiliki angka kejadian EA lebih rendah sebesar 16,5% dibandingkan dengan kelompok plasebo sebesar 34,2%.^{10,11} Ketamin 0,25 mg/kg intravena juga dapat menurunkan agitasi tanpa penundaan waktu pulang jika diberikan pada akhir prosedur MRI dalam anestesi sevofluran.¹⁶ Selain dapat menurunkan angka kejadian EA, ketamin dosis 0,5 mg/kg juga dikaitkan dengan skor nyeri pasca-operasi yang lebih rendah.^{10,16} Pemberian ketamin oral dosis 5 dan 6 mg/kg sebagai premedikasi dilaporkan efektif menurunkan risiko terjadinya EA. Premedikasi ketamin dosis 1 mg/kg intravena juga lebih efektif dibandingkan midazolam dalam pencegahan kejadian EA pasca-operasi dini untuk operasi oftalmologi elektif berdurasi kurang dari dua jam.²⁹ Mekanisme ketamin dapat mencegah EA belum jelas diketahui namun diduga ketamin menghambat efek anestetika inhalasi turunan eter terhadap sistem saraf pusat yang dikaitkan dengan peningkatan kejadian EA.³⁰

Propofol

Propofol adalah salah satu obat sedasi-hipnotik kerja singkat yang sering digunakan dalam bidang anestesi untuk sedasi, induksi, dan pemeliharaan anestesi.³¹ Propofol dilaporkan dapat menurunkan angka kejadian EA. Efektivitas propofol untuk mencegah

terjadinya EA bergantung pada waktu pemberiannya. Pemberian propofol secara kontinyu untuk pemeliharaan anestesi telah diketahui dapat menurunkan angka kejadian EA namun pemberian bolus tunggal intravena saat induksi tidak efektif mencegah terjadinya EA.^{6,10,11,16,23,26,32}

Propofol bolus intravena efektif mencegah EA jika diberikan pada akhir operasi. Aouad, dkk.⁴ dalam penelitiannya terhadap pasien anak yang menjalani operasi strabismus melaporkan bahwa pemberian propofol 1 mg/kg pada akhir anestesi dengan sevofluran menurunkan angka kejadian EA menjadi 19,5% dibandingkan kontrol sebesar 47,2%. Costi, dkk.² melaporkan penurunan angka kejadian EA dengan pemberian propofol 3 mg/kg bolus selama tiga menit pada akhir anestesi dengan sevofluran, tetapi terdapat sedikit pemanjangan waktu pulih. Makkar, dkk.³³ melaporkan bahwa angka kejadian EA pada pasien anak yang menjalani operasi infraumbilikal yang mendapat propofol 1 mg/kg bolus lima menit menjelang akhir operasi lebih rendah (13,9%) dibandingkan kontrol (40,6%). Kim, dkk.³⁴ melaporkan bahwa pada operasi hernia inguinalis ambulatori, angka kejadian EA kelompok yang mendapat propofol 1 mg/kg di akhir anestesi lebih rendah (34,78%) dibandingkan kontrol (75,71%). Penelitian serupa oleh Ali, dkk.²⁶ terhadap pasien anak yang menjalani adenotonsilektomi juga melaporkan bahwa kelompok yang mendapat propofol 1 mg/kg bolus lima menit sebelum operasi selesai memiliki angka kejadian EA lebih rendah (32,5%) dibandingkan kontrol (55%).

Berdasarkan meta-analisis oleh Van Hoff, dkk.¹ dan Jiang, dkk.,³ pemberian propofol profilaksis 1-3 mg/kg di akhir anestesi inhalasi efektif menurunkan angka kejadian dan keparahan EA pada anak tanpa memengaruhi lama pemulihan dan perawatan di PACU. Kejadian efek samping terkait propofol seperti desaturasi, apnea, dan hipotensi secara umum sangat rendah dan tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol.¹

Meskipun lama pemulihan dan perawatan di PACU tidak terpengaruh, propofol dosis 1 mg/kg di akhir anestesi inhalasi dapat memperpanjang waktu ekstubasi.^{4,26} Selain itu, propofol dosis 1-3 mg/kg juga dilaporkan memperlama waktu pindah ke PACU dan



waktu bangun.^{1,2,4,26,33}

Mekanisme propofol dapat mencegah EA masih belum jelas diketahui. Sevofluran memiliki efek bifasik yang diduga berkontribusi menyebabkan EA, yaitu potensiasi arus inhibisi pasca-sinaps termediasi reseptor GABA_A pada konsentrasi tinggi dan blokade arus tersebut pada konsentrasi rendah.¹⁹ Efek bifasik sevofluran diduga berkontribusi menyebabkan EA. Pada konsentrasi rendah, sevofluran diduga memblokir arus inhibisi pasca-sinaps reseptor GABA_A sehingga aktivitas eksitasinya menjadi lebih dominan dan menyebabkan anak rentan mengalami agitasi saat *emergence*. Propofol yang diberikan di akhir anestesi inhalasi mempotensiasi efek inhibisi GABA dan memberikan efek sedasi pada saat proses pembersihan sevofluran, sehingga aktivitas eksitasinya tidak lagi dominan dan mencegah terjadinya agitasi saat *emergence*. Selain itu, efek *hangover* yang lebih sedikit dan efek antiemetik dari propofol diduga juga berkaitan dengan rendahnya

kejadian EA.^{2,20,26}

Meskipun propofol telah digunakan di Amerika Serikat sejak tahun 1989, penggunaannya untuk anestesi anak usia kurang dari 3 tahun masih *off-label*. Propofol memiliki efek neuroapoptosis neuron dan oligodendrosit pada otak hewan yang sedang berkembang dan data terkait efek samping pada anak masih kurang.³⁵

Walau demikian, hingga saat ini belum ada penelitian pada manusia yang membuktikan efek neurotoksik propofol terhadap otak anak.³⁵ *Society for Pediatric Anesthesia* pun menyetujui penggunaan propofol pada anak usia kurang dari 3 tahun. Kurangnya data terkait efek samping propofol pada anak yang disediakan perusahaan farmasi tidak berarti bahwa profil keamanannya kurang baik.³⁶

Agen Farmakologis Lain

Beberapa agen farmakologis lainnya yang juga dilaporkan dapat mencegah EA

antara lain: ketorolak, deksmetorfan, gabapentin, tropisetron, melatonin, dan magnesium. Ketorolak 1 mg/kg dilaporkan menurunkan kejadian EA sebesar 12% pada pasien yang menjalani anestesi halotan dan sebesar 14% pada pasien yang menjalani anestesi sevofluran.¹¹ Premedikasi dengan deksmetorfan oral 1 mg/kg dapat menurunkan kejadian EA terkait sevofluran secara bermakna tanpa efek samping pada pasien anak yang menjalani adenotonsilektomi.¹⁰ Premedikasi gabapentin oral 15 mg/kg 30 menit sebelum anestesi sevofluran juga dapat menurunkan kejadian EA secara bermakna dibandingkan plasebo.¹⁰ Tropisetron dosis 0,1 mg/kg setelah induksi anestesi juga dilaporkan dapat menurunkan kejadian EA pada pasien anak yang menjalani adenotonsilektomi dalam anestesi sevofluran meskipun mekanisme kerjanya belum jelas.^{12,16} Premedikasi melatonin oral 0,2 mg/kg atau 0,4 mg/kg walaupun tidak mengurangi kecemasan prabedah namun bermanfaat menurunkan kejadian

Tabel 5. Rangkuman pencegahan EA secara farmakologis

JENIS OBAT	RUTE	DOSIS	SAAT PEMBERIAN	KETERANGAN
Midazolam	Intravena	0,03 - 0,05 mg/kg	Beberapa saat sebelum operasi berakhir	Efikasinya kontroversial karena banyak penelitian lain yang hasilnya bertentangan
Fentanil	Intravena	1-2 mcg/kg	Saat induksi untuk operasi singkat atau 10 menit sebelum penghentian anestetika inhalasi	
	Intranasal	2 mcg/kg (1 mcg/kg pada masing-masing lubang hidung)	Setelah induksi namun sebelum operasi mulai	Operasi durasi singkat
Morfin	Intravena / intramuskuler	0,1 mg/kg	Intraoperasi	
Remifentanil	Intravena	1 mcg/kg/menit	Intraoperasi	
Sufentanil	Intravena	0,2 mcg/kg	Setelah induksi (1 menit setelah hilangnya refleks bulu mata)	
Alfentanil	Intravena	10 mcg/kg	Segera setelah induksi (hilangnya refleks bulu mata)	
Nalbufin	Intravena	0,1 mg/kg	Akhir anestesi inhalasi	
Tramadol	Intravena	1 mg/kg	30 menit sebelum akhir operasi	
Deksmedetomidin	Intravena	0,15 - 1 mcg/kg	Setelah induksi atau 5 menit sebelum akhir operasi	
		0,2 - 1 mcg/kg/jam	Intraoperasi	
	Intranasal	1-2 mcg/kg	Premedikasi	
Klonidin	Intravena	2-3 mcg/kg	Setelah induksi	
	Oral	4 mcg/kg	Premedikasi 30 menit sebelum induksi	
Ketamin	Intravena	0,25 - 0,5 mg/kg	Akhir prosedur	
		1 mg/kg	Premedikasi	
	Oral	5 - 6 mg/kg	Premedikasi (30-60 menit sebelum operasi)	
Propofol	Intravena	1-3 mg/kg	Akhir anestesi inhalasi	
Ketorolak	Intravena	1 mg/kg	Intraoperasi	
Deksmetorfan	Oral	1 mg/kg	Premedikasi	
Gabapentin	Oral	15 mg/kg	Premedikasi 30 menit sebelum anestesi inhalasi	
Tropisetron	Intravena	0,1 mg/kg	Setelah induksi	
Melatonin	Oral	0,2 - 0,4 mg/kg	Premedikasi	
Magnesium Sulfat	Intravena	30 mg/kg bolus diikuti infus kontinyu 10 mg/kg/jam	Pasca-induksi	



EA lebih baik dibandingkan midazolam oral. Pemberian magnesium sulfat 30 mg/kg diikuti 10 mg/kg/jam intravena pasca-induksi juga dilaporkan menurunkan kejadian dan keparahan EA setelah anestesi sevofluran pada prosedur adenotonsilektomi. Walaupun anestesi regional dapat mengurangi nyeri dan kebutuhan narkotika pasca-operasi, tidak

ada bukti definitif yang menunjukkan bahwa kombinasi anestesi regional dengan anestesi sevofluran dapat menurunkan kejadian EA.²⁹

SIMPULAN

Emergence agitation adalah gangguan perilaku pasca-operasi terkait pemulihan anestesi yang sering dijumpai pada pasien anak. Meskipun

hanya berlangsung sementara dan akan berhenti sendiri, EA tetap merupakan masalah yang membahayakan pasien. Manajemen anestesi yang baik melalui intervensi non-farmakologis dan farmakologis yang tepat dapat mencegah terjadinya EA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA. Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anesth.* 2015;25:668-76.
2. Costi D, Ellwood J, Wallace A, Ahmed S, Waring L, Cyna A. Transition to propofol after sevoflurane anesthesia to prevent emergence agitation: A randomized controlled trial. *Paediatr Anesth.* 2015;25:517-23.
3. Jiang S, Liu J, Li M, Ji W, Liang J. The efficacy of propofol on emergence agitation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:1232-45.
4. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Nasr VG, El-Khatib MF, Kanazi GE, Bleik JH. A single dose of propofol at the end of surgery for the prevention of emergence agitation in children undergoing strabismus surgery during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107:733-8.
5. Nicholau D, Haehn M. Postanesthesia recovery. In: Pardo Jr. MC, Miller RD, editors. *Basics of Anesthesia* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018 .p. 675-86.
6. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: A meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth.* 2010;104:216-23.
7. Frawley G, Davidson A. Inhaled anesthetic agents. In: Davis PJ, Cladis FP, editors. *Smith's anesthesia for infants and children* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 .p. 211.
8. Huett C, Baehner T, Erdfelder F, Hoehne C, Bode C, Hoefl A, et al. Prevention and therapy of pediatric emergence delirium: A national survey. *Paediatr Drugs* 2017;19:147-53.
9. Kanaya A, Kuratani N, Satoh D, Kurosawa S. Lower incidence of emergence agitation in children after propofol anesthesia compared with sevoflurane: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014;28:4-11.
10. Moore AD, Angheliescu DL. Emergence delirium in pediatric anesthesia. *Pediatr Drugs* 2017;19:11-20.
11. Kanaya A. Emergence agitation in children: Risk factors, prevention, and treatment. *J Anesth.* 2016;30:261-7.
12. Da Silva LM, Braz LG, Modolo NSP. Emergence agitation in pediatric anesthesia: Current features. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:107-13.
13. Smith HAB, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: An emerging frontier in the management of critically ill children. *Anesthesiol Clin.* 2011;29:729-50.
14. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2013;21:1190-222.
15. Shung J. The agitated child in recovery. *South Afr J Anaesth Analg.* 2011;17:96-9.
16. Nasr VG, Hannallah RS. Emergence agitation in children: A review. *Middle East J Anesthesiol* 2011;21:175-84.
17. Aono J, Mamiya K, Manabe M. Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:542-4.
18. Burke CN, Voepel-Lewis T, Hadden S, DeGrandis M, Skotcher S, D'Agostino R, et al. Parental presence on emergence: Effect on postanesthesia agitation and parent satisfaction. *J Perianesth Nurs.* 2009;24:216-21.
19. Somaini M, Ingelmo PM. Negative behaviour after surgery. In: Astuto M, Ingelmo PM, editors. *Perioperative medicine in pediatric anesthesia.* Switzerland: Springer Internat Publ.; 2016 .p. 408-10.
20. Liu GY, Chen ZQ, Zhang ZW. Comparative study of emergence agitation between isoflurane and propofol anesthesia in adults after closed reduction of distal radius fracture. *Genet Mol Res.* 2014;13:9285-91.
21. Singh R, Kharbada M, Sood N, Mahajan V, Chatterji C. Comparative evaluation of incidence of emergence agitation and post-operative recovery profile in paediatric patients after isoflurane, sevoflurane and desflurane anesthesia. *Indian J Anaesth.* 2012; 56:156-61.
22. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric post anesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2003;96:1625-30.
23. Key KL, Rich C, DeCristofaro C, Collins S. Use of propofol and emergence agitation in children: A literature review. *AANA J* 2010;78: 468-73.
24. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138-45.
25. Lee CA. Paediatric emergence delirium: An approach to diagnosis and management in the postanesthesia care unit. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs.* 2017;3:140.
26. Ali MA, Abdellatif AA. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: A comparison of dexmedetomidine and propofol. *Saudi J Anaesth.* 2013;7:296-300.
27. Garg A, Kamal M, Mohammed S, Singariya G, Chouhan DS, Biyani G. Efficacy of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation in patients posted for nasal surgery under desflurane anaesthesia: A prospective double-blinded randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2018;62:524-30.
28. Fang XZ, Gao J, Ge YL, Zhou LJ, Zhang Y. Network meta-analysis on the efficacy of dexmedetomidine, midazolam, ketamine, propofol, and fentanyl, for the prevention of sevoflurane-related emergence agitation in children. *Am J Ther.* 2016;23:1032-42.
29. Mason KP. Paediatric emergence delirium: A comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth.* 2017;118:335-43.
30. Lee YS, Kim WY, Choi JH, Son JH, Kim JH, Park YC. The effect of ketamine on the incidence of emergence agitation in children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy under sevoflurane general anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58:440-5.
31. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, editors. *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2017 .p. 185-7.
32. Blasiole B, Davis PJ. Intravenous agents. In: Davis PJ, Cladis FP, editors. *Smith's anesthesia for infants and children* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 .p. 192-4.



33. Makkar JK, Bhatia N, Bala I, Dwivedi D, Singh PM. A comparison of single dose dexmedetomidine with propofol for the prevention of emergence delirium after desflurane anaesthesia in children. *Anaesthesia* 2016;71:50-7.
34. Kim MS, Moon BE, Kim H, Lee JR. Comparison of propofol and fentanyl administered at the end of anaesthesia for prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children. *Br J Anaesth.* 2013;110:274-80.
35. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: A review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs* 2015;29(7):543-63.
36. Society for Pediatric Anesthesia. SPA newsletter. Society for Pediatric Anesthesia [Internet]. 2002 [2018 Mar 9]. Available from: <http://www2.pedsanesthesia.org/>

Follow Us on Instagram
@kalbemed

