

617962
Sus
KARYA AKHIR

**RESPON KARDIOVASKULER PADA LARINGOSKOPI INTUBASI :
PERBANDINGAN ANTARA PEMBERIAN LIDOKAIN DAN FENTANIL**



OLEH :

I MADE SUSUASTA

PEMBIMBING :

DR. URIPNO BUDIONO. SpAN

**BAGIAN ANESTESI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2002**

UPT-PUSTAK-INDIPI

LEMBAR PENGESAHAN

RESPON KARDIOVASKULER PADA LARINGOSKOPI INTUBASI :
PERBANDINGAN ANTARA PEMBERIAN LIDOKAIN DAN FENTANIL

Telah diperiksa dan disetujui untuk :
Diajukkan sebagai salah satu syarat dalam menjalani
Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Pembimbing

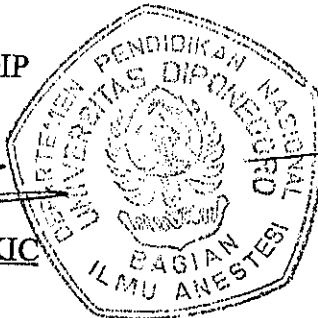


Dr. Uripno Budiono SpAn
NIP : 140.098.893

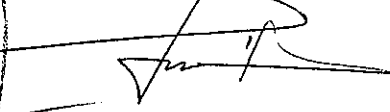
Ketua Bagian
Anestesiologi FK UNDIP



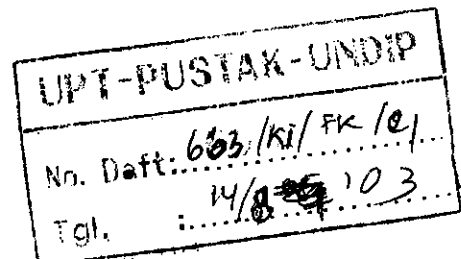
Dr. H. Marwoto SpAn.KIC
NIP : 130.516.880



Ketua Program Studi
Anestesiologi FK UNDIP



Dr. Soenarjo. SpAn. KIC
NIP : 130.352.558



KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa atas segala karuniaNya sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penelitian ini kami lakukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan dalam menempuh Program pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Anestesiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

Atas kesempatan, bantuan, dorongan dan bimbingan yang diberikan kepada kami selama melakukan penelitian dan menyelesaikan karya akhir ini, maka pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada yang terhormat :

1. Dr. M. Anggoro DB Sachro, SpA(K). DTM&H.
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes. MMR.
Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. H. Marwoto, SpAn. KIC.
Kepala Bagian Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Dr. Soenarjo, SpAn. KIC
Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
5. Dr. Uripno Budiono, SpAn.
Pembimbing dalam penelitian dan penyusunan karya akhir ini
6. Dr. Darminto, MKes
Pembimbing dalam perhitungan statistik.
7. Seluruh Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
8. Tata Usaha dan karyawan Bagian anestesiologi FK UNDIP Semarang.

9. Seluruh teman sejawat residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
10. Seluruh pasien yang dengan sukarnya bersedia menjadi sampel dalam penelitian ini.
11. Semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan kritik dan saran demi perbaikan sehingga bermanfaat bagi perkembangan di bidang anestesi.

Akhirnya kepada semua pihak kami mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan baik disengaja maupun tidak yang mungkin kami perbuat selama menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Semarang, September 2002

Hormat kami

Made Susuasta

ABSTRACT

Background : Laryngoscopy intubation often provoke a reflex increase in both sympathetic and sympathoadrenal activity, which may result hypertension, tachycardia and dysrhythmia. In susceptible individuals, especially those with hypertension, intracranial aneurysm, coronary and cerebrovascular disease, the effect of this transient sympathetic response can evoke life threatening conditions. Many pharmacological techniques have been devised to reduce these responses, including the use of opioids, local anaesthetics, β -blocker and vasodilating agents. Fentanyl is an alternative agent to reduce cardiovascular responses with minimal side effect. The objective study is to show whether fentanyl is effective to reduce cardiovascular response to laryngoscopy intubation.

Methods : In this randomised, double-blind controlled study, 48 physical status ASA I or II patients undergoing elective surgery under general anaesthesia in Dr. Kariadi Hospital Semarang, were divided into two groups of 24 patients each. Patients in different groups either received $2,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanyl (group F) or $1,0 \text{mg kg}^{-1}$ (group L) as a single bolus intravenous dose before laryngoscopy and intubation. No premedication was given. Induction of anaesthesia is thiopentone $5,0 \text{mg kg}^{-1}$ and vecuronium $0,1 \text{mg kg}^{-1}$, maintained with 50% N_2O in oxygen and 1,0 vol% isoflurane. Systolic, diastolic and mean arterial pressure and heart rate were monitored at 1st, 3rd and 5th minute after tracheal intubation, and also side effect. Data was analyzed using student t-test and chi-square at significance level 0,05.

Result : There is no significant difference on demographic and preinduction data. Two groups showed increasing cardiovascular responses but increasing of fentanyl group less than lidocaine group. There was significant difference on systolic, diastolic and mean arterial pressure and heart rate on first, third and fifth minute ($p < 0,05$), except heart rate on fifth minute no significant difference ($p > 0,05$). The incidence of hypertension was significantly lower in group F than group L. There were no differences in the incidence of hypotension, tachycardia and bradycardia among the two groups.

Conclusion : fentanyl $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus reduce the cardiovascular response to laryngoscopy intubation is better than lidocaine $1,0 \text{mg kg}^{-1}$ bolus with minimal side effect.

Keywords : fentanyl, lidocaine, cardiovascular, intubation.

ABSTRAK

Latar belakang : Laringoskopi intubasi endotrakhea sering menimbulkan refleks peningkatan aktivitas baik simpatis maupun simpatoadrenal yang menimbulkan hipertensi, takikardi dan disritmia. Pada pasien yang rentan terutama pasien dengan hipertensi, aneurisma intrakranial, *coronary and cerebrovascular disease*, efek sementara dari respon simpatis ini dapat menimbulkan kondisi yang mengancam jiwa. Beberapa obat telah dicoba digunakan untuk mengurangi respon ini seperti opioid, obat anestesi lokal, *β-blocker* dan vasodilator. Fentanil merupakan obat alternatif untuk mengurangi respon kardiovaskuler, dengan efek samping yang minimal. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah fentanil efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi.

Metode : Dengan cara random dan tehnik *double-blind controlled study*, 48 pasien status fisik ASA I atau II yang direncanakan operasi elektif dengan anestesi umum di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 24 pasien. Setiap pasien pada masing-masing kelompok menerima 2,0 ug/kgBB fentanil (kelompok F) atau 1,0 mg/kgBB lidokain (kelompok L) secara bolus intravena sebelum laringoskopi intubasi. Semua pasien tidak diberikan premedikasi. Induksi dengan pentothal 5 mg/kgBB dan vecuronium 0,1 mg/kgBB, *maintenance* dengan N₂O 50% dalam oksigen dan isofluran 1 vol%. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung di catat pada 1, 3 dan 5 menit setelah intubasi, dan juga efek samping. Data dianalisa dengan *student t-test* dan *Chi-square* dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil : Data demografi dan keadaan klinis awal pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Kedua kelompok menunjukkan peningkatan respon kardiovaskuler, tetapi peningkatan pada kelompok F lebih rendah dibanding kelompok L. Pada menit pertama, ketiga dan kelima setelah intubasi respon kardiovaskuler pada kedua kelompok (sistolik, diastolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), kecuali laju jantung pada menit kelima setelah intubasi berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Insiden hipertensi bermakna lebih rendah pada kelompok F dibanding kelompok L. Tidak ada perbedaan bermakna pada insiden hipotensi, takikardi dan bradikardi diantara kedua kelompok.

Kesimpulan : fentanil 2 ug/kgBB intravena cukup efektif dan lebih efektif dibandingkan lidokain 1 mg/kgBB intravena untuk mengurangi respon kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi intubasi endotrakhea, dengan efek samping yang minimal.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRACT	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	v
BAB I	PENDAHULUAN	
	I.1 Latar Belakang Masalah1
	I.2 Rumusan Masalah4
	I.3 Tujuan Penelitian4
	I.4 Manfaat Penelitian4
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	
	II.1 Laringoskopi dan intubasi5
	II.2 Lidokain6
	II.3 Fentanil8
BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL	
	III.1 Kerangka Teori12
	III.2 Kerangka Konsep13
	III.3 Hubungan Antar Variabel14
	III.4 Hipotesis14
	III.5 Definisi Operasional15
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN	
	IV.1 Ruang Lingkup Penelitian17
	IV.2 Desain Penelitian17
	IV.3 Populasi dan sampel penelitian18
	IV.4 Cara keraja19

BAB VI	PEMBAHASAN	31
BAB VII	KESIMPULSN DAN SARAN	37
DAFTAR PUSTAKA		38

LAMPIRAN :

1. Protokol Penelitian
2. *Informed Consent*
3. Data Hasil Penelitian
4. Perhitungan Statistik

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Berdasarkan pengamatan dan data yang ada di Instalasi Bedah Sentral di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang (RSDK), sebagian besar operasi atau tindakan bedah dilakukan dengan anestesi umum. Pada tahun 1996 dari 4.015 tindakan bedah, sebanyak 2.790 (69,49%) menggunakan anestesi umum (Data operasi di Instalasi Bedah Sentral RSDK, Januari – Desember 1996). Pada tahun 2000 dari 4.530 tindakan bedah 3.228 dilakukan dengan anestesi umum. Hampir sebagian besar dari anestesi umum ini disertai tindakan laringoskopi intubasi endotrakhea. (Data operasi di Instalasi Bedah Sentral RSDK, Januari – Desember tahun 2000).

Laringoskopi intubasi endotrakhea yang dilakukan segera setelah induksi anestesi dengan dosis standar sering menimbulkan refleks simpatis dan simpatoadrenal yang berlebihan,^(1,2) dan menimbulkan peningkatan tekanan darah, peningkatan laju jantung dan aritmia⁽¹⁻⁴⁾. Respon ini walaupun bersifat sementara, mungkin pada orang sehat tidak berbahaya, namun pada pasien-pasien yang sudah mempunyai faktor resiko sebelumnya seperti hipertensi, *coronary artery disease (CAD)*, *cerebrovascular disease (CVD)* dan aneurisma intrakranial mungkin bisa berbahaya^(1,3,4).

Ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya rangsang simpatis ini antara lain:^(1,4-6)

- Macam dan dosis obat induksi
- Obat-obat tambahan yang diberikan sebelum laringoskopi intubasi
- Karakteristik *blade* dan *endotracheal tube*

- Kondisi pasien sebelumnya
- Lama melakukan intubasi
- Ketrampilan pelaku intubasi.
- Umur
- Berat badan

Beberapa cara atau usaha telah digunakan untuk mencegah atau mengurangi respon yang terjadi pada kardiovaskuler ini. Cara-cara tersebut antara lain dengan: mendalamkan anestesi,^(4,5) anestesi lokal (lidokain) intravena atau topikal,^(2,4,5) opioid (fentanil, alfentanil),^(2,5,7) *beta-adrenergic blockers*,^(2,4,5) vasodilator (nitrogliserin, sodium nitroprusid)^(2,4,5) dan kombinasi dari obat-obat tersebut⁽⁸⁾. Semua cara tersebut mempunyai keuntungan dan kelemahan masing-masing.

Lidokain merupakan salah satu obat yang sering dipakai di RSDK untuk mengurangi respon kardiovaskuler pada laringoskopi intubasi endotrakhea ini. Telah banyak dilakukan penelitian bahwa lidokain intravena terbukti bisa mengurangi lonjakan respon kardiovaskuler ini dan obat ini telah secara luas dipakai⁽⁹⁾. Dosis yang sering dipakai di RSDK adalah 1 – 1,5 mg/kgBB. Dari pendapat para ahli didapatkan hasil yang kontradiktif dimana sebagian ahli menyatakan cukup efektif, sedang sebagian lain menyatakan tidak bermanfaat untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi. Pada dosis 1,5 mg/kgBB (dosis biasanya), lidokain dapat mengurangi peningkatan tekanan darah dan laju jantung dan mencegah aritmia akibat tindakan laringoskopi intubasi, sedangkan dosis yang lebih rendah 0,7 mg/kgBB tidak efektif.⁽⁴⁾ Pendapat lain (1977) menyatakan lidokain intravena 1,5 mg/kgBB efektif untuk mengurangi lonjakan tekanan darah dan mencegah peningkatan tekanan intra kranial yang dihubungkan dengan tindakan laringoskopi intubasi⁽¹⁰⁾.

Lidokain juga efektif untuk menekan batuk yang timbul akibat tindakan laringoskopi intubasi. Yukioka H dkk, dalam penelitiannya mendapatkan, untuk menekan batuk diperlukan dosis lidokain 1 – 2 mg/kgBB intravena⁽¹¹⁾.

Fentanil intravena merupakan salah satu obat yang cukup sering digunakan disamping lidokain intravena di RSDK. Bahkan belakangan ini fentanil makin populer dan lebih sering digunakan di RSDK, oleh karena disamping efektif mengurangi respon kardiovaskuler pada laringoskopi intubasi endotrakhea, juga mempunyai beberapa keuntungan antara lain sekaligus sebagai tambahan analgetik intra operatif terutama pada operasi-operasi singkat. Dosis yang sering dipakai di RSDK adalah 2 µg/kgBB intravena. Fentanil mempunyai mula kerja yang cepat dan lama kerja relatif singkat⁽¹²⁾.

Pada penelitian sebelumnya (1984) yang membandingkan antara group kontrol (pentotal 4 mg/kgBB) dengan group perlakuan (pentotal 2 mg/kgBB + fentanil 5 µg/kgBB) pada *rapid-sequence induction*, mendapatkan peningkatan tekanan darah lebih rendah signifikan pada group fentanil⁽¹³⁾.

Penelitian berikutnya (1989) menunjukkan dosis kecil fentanil (1,5 dan 3 µg/kgBB) menurunkan kebutuhan thiopental dan mengurangi respon kardiovaskuler selama tindakan laringoskopi intubasi pada pasien geriatri⁽⁸⁾.

Penelitian yang dilakukan baru-baru ini (1998) membuktikan bahwa pemberian fentanil 2 µg/kgBB intravena sebelum laringoskopi dan intubasi endotrakhea dapat mengurangi timbulnya respon kardiovaskuler⁽⁸⁾.

I.2. MASALAH

Apakah pemberian fentanil 2 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler dibandingkan pemberian lidokain 1,0 mg/kgBB intravena.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mencari bukti obyektif apakah pemberian fentanil intravena sebelum laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif dibandingkan dengan pemberian lidokain intravena.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Apabila terbukti fentanil efektif, maka fentanil merupakan obat alternatif atau tetap bisa dipakai untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 LARINGOSKOPI DAN INTUBASI TRAKHEA

Baik laringoskopi maupun intubasi trakhea, sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Respon tersebut bisa terjadi pada sistim kardiovaskuler, respirasi, susunan saraf pusat, mata, saluran pencernaan dan lain-lain ⁽⁴⁾. Respon pada sistim kardiovaskuler antara lain berupa peningkatan tekanan darah, peningkatan laju jantung dan disritmia. Respon ini mungkin secara klinis kurang berarti pada pasien yang sehat, tetapi bisa berbahaya pada pasien-pasien yang menderita kelainan arteri koronaria maupun arteri serebral ^(3,4). Peningkatan tekanan darah baik sistolik maupun distolik terjadi mulai 5 detik dari laringoskopi, mencapai puncak dalam 1-2 menit dan kembali seperti sebelum laringoskopi dalam 5 menit. Pada orang sehat rata-rata peningkatan sistolik dan diastolik adalah lebih dari 53 dan 34 mmHg. Laju jantung meningkat rata-rata 23 kali/menit. Respon laju jantung pada laringoskopi saja bervariasi, meningkat pada 50% kasus. Selama laringoskopi jarang terjadi perubahan pada EKG (biasanya *extrasystoles* atau *premature ventricular contractions*), tetapi lebih sering terjadi selama intubasi trakhea ⁽⁴⁾.

Pada pasien hipertensi respon kardiovaskuler ini sering berlebihan dan membahayakan pasien-pasien dengan *cerebrovascular disease* ^(3,4). Respon ini bisa terjadi baik pada hipertensi yang terkontrol maupun yang tidak terkontrol ⁽³⁾. Pada pasien dengan *ischaemic heart disease*, sudah terjadi gangguan keseimbangan antara *oxygen demand and supply*. Peningkatan tekanan darah dan laju jantung akan meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan ini bisa berkembang menjadi iskemik miokard dan infark miokard. Pada beberapa penelitian mendapatkan bahwa, kejadian reinfark pada pasien yang sebelumnya ada riwayat infark

miokard lebih tinggi pada pasien yang pada periode intraoperatif terjadi peningkatan tekanan darah dan laju jantung. Dan penelitian juga menunjukkan, pengurangan respon kardiovaskuler ini akan menurunkan baik mortalitas maupun morbiditas⁽⁴⁾.

Mekanisme timbulnya respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi trakhea belum diketahui dengan jelas⁽⁴⁾. Diduga karena stimulasi simpatis dan simpatoadrenal yang menyebabkan peningkatan kadar katekolamin plasma dan seterusnya menyebabkan peningkatan pada laju jantung, kontraktilitas miokard dan tahanan vaskuler sistemik^(2,4). Kadar noradrenalin dalam plasma juga meningkat secara bermakna^(3,4). Tetapi studi yang lain mendapatkan juga adanya peningkatan adrenalin plasma⁽⁴⁾. R C Cork dkk, pada penelitiannya mendapatkan, terjadi peningkatan yang signifikan kadar plasma katekolamin (efinefrin, norefinefrin, dopamin) dan beta endorfin akibat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea⁽¹³⁾.

II.2. LIDOKAIN

Lidokain merupakan obat anestesi lokal golongan amide. Disamping sebagai obat anestesi lokal lidokain juga merupakan obat anti aritmia kelas IB^(12,14).

Farmakodinamik

Sebagai obat anestesi lokal, lidokain menstabilisasi membran saraf dengan cara mencegah depolarisasi pada membran saraf melalui penghambatan masuknya ion natrium. Lidokain berdifusi menembus membran yang merupakan matriks lipoprotein 90% lemak dan 10% protein masuk kedalam aksoplasma kemudian memasuki *sodium channel* dan berinteraksi dengan reseptor didalamnya. Lidokain bekerja pada penghambatan transmisi

(salah satu rangkaian proses nyeri) yaitu proses penyaluran impuls nyeri melalui serabut A delta bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medula spinalis⁽¹⁰⁾.

Pada kardiovaskuler lidokain menekan dan memperpendek periode refrakter efektif dan lama potensial aksi dari sistem His-Purkinje dan otot ventrikel secara bermakna, tetapi kurang berefek pada atrium. Lidokain menekan aktivitas listrik jaringan aritmogenik yang terdepolarisasi, sehingga lidokain sangat efektif untuk menekan aritmia yang berhubungan dengan depolarisasi, tetapi kurang efektif terhadap aritmia yang terjadi pada jaringan dengan polarisasi normal (fibrilasi atrium)⁽¹⁴⁾.

Di klinik lidokain digunakan antara lain sebagai: anestesi lokal, terapi aritmia ventrikuler, mengurangi fasikulasi karena suksinilkolin dan untuk mengurangi respon kardiovaskuler serta menekan batuk pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea⁽¹²⁾. Untuk terapi aritmia lidokain diberikan dengan dosis 1-1,5 mg/kgBB bolus intravena diikuti infus 1-4 mg/menit^(12,14). Untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat laringoskopi intubasi, biasanya diberikan dosis 1-2 mg/kgBB intravena sebelum tindakan.⁽⁶⁾ Efek ini sebagian disebabkan oleh efek analgesik dan efek anestesi lokal dari lidokain (ini mencerminkan pengiriman obat ke percabangan trakheobronkus yang sangat vaskuler)⁽¹²⁾.

Lidokain menyebabkan penurunan tekanan intrakranial (tergantung dosis) yang disebabkan efek sekunder dari peningkatan resistensi vaskuler otak dan penurunan aliran darah otak^(10,12).

Farmakokinetik

Lidokain efektif bila diberikan secara intravena. Bila diberikan per oral kadarnya dalam plasma sangat kecil dan dicapai dalam waktu yang lama. Pada pemberian intravena mula kerja 45- 90 detik,⁽¹²⁾ kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 3-5 menit⁽⁶⁾, 1-2 menit

(efek antiaritmia)⁽¹²⁾ dan waktu paruh 30-120 menit. Lidokain hampir semuanya dimetabolisme di hepar menjadi *monoethylglycinexylidide* melalui *oxidative dealkylation*, kemudian diikuti dengan hidrolisis menjadi *xylidide*. *Monoethylglycinexylidide* mempunyai aktivitas sekitar 80% dari lidokain sebagai antiaritmia, sedangkan *xylidide* hanya mempunyai aktivitas antiaritmia 10%. *Xylidide* di ekskresi dalam urin sekitar 75% dalam bentuk 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline. Lidokain dalam plasma 50% terikat oleh albumin. Pada penderita payah jantung atau penyakit hepar dosis harus dikurangi karena waktu paruh dan volume distribusinya akan memanjang ⁽¹⁰⁾.

Toksitas

Toksitas utama obat ini biasanya terjadi pada sistem saraf pusat. Bisa terjadi kejang, sedangkan efek yang lebih ringan meliputi: agitasi, disorientasi, euforia, pandangan kabur dan mengantuk. Secara umum bila kadarnya dalam plasma tidak mencapai 9 ug/ml, maka lidokain dapat ditoleransi dengan baik ⁽¹⁰⁾.

II.3. FENTANIL

Fentanil merupakan opioid agonis poten, turunan dari fenilpiperidin. Sebagai analgesik fentanil 75 sampai 125 kali lebih poten dibanding morfin atau 750 sampai 1250 kali lebih kuat dibanding petidin ⁽¹⁵⁾.

Fentanil di klinik diberikan dengan variasi dosis yang lebar. Dosis 1 – 2 ug/kg BB intravena biasanya digunakan untuk efek analgesia pada teknik balans anestesi. Fentanil dosis 2 – 10 ug/kg BB intravena digunakan untuk mencegah atau mengurangi gejala kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi endotrakhea serta perubahan tiba-tiba dari

stimulasi bedah. Fentanil dosis besar 50 – 150 ug/kg BB intravena digunakan sebagai obat tunggal untuk menimbulkan *surgical anesthesia* ⁽¹⁶⁾.

Beberapa mekanisme kerja fentanil dalam mencegah respon kardiovaskuler pada laringoskopi intubasi adalah: sebagai analgetik yang memblok rangsang nyeri, depresi tonus simpatis sentral dan aktivasi tonus vagal ⁽⁴⁾.

Farmakodinamik

Fentanil menyebabkan ketergantungan fisik, euforia, analgesi yang kuat, perlambatan EKG, miosis, mual dan muntah yang tergantung pada dosis. Efek terhadap kardiovaskuler minimal meskipun laju jantung dapat menurun yang merupakan efek vagal. Fentanil mendepresi ventilasi dan menyebabkan kekakuan otot rangka khususnya otot thoraks, abdomen dan ekstremitas terutama pada pemberian intravena yang cepat. Meningkatkan tekanan intra bilier yang singkat dan mempunyai aksi kolinergik yang kuat yang dapat diblok oleh atropin. Fentanil tidak menyebabkan pelepasan histamin ⁽¹⁷⁾.

Farmakokinetik

Pada pemberian dosis tunggal intravena, mula kerja 30 detik mencapai puncak dalam waktu 5 menit, kemudian menurun setelah 20 menit ^(15,17). Ini mencerminkan kelarutan dalam lemak yang tinggi sehingga mudah melalui sawar darah otak. Durasinya yang singkat mencerminkan redistribusi ke jaringan lemak dan otot rangka serta paru. Fentanil dimetabolisme di hepar dengan cara dealkilasi, hidroksilasi dan hidrolisa amida menjadi metabolit tak aktif meliputi norfentanil dan despropionilnorfentanil. Fentanil diekskresi melalui empedu dan urin, berada dalam feses dan urin dalam bentuk metabolit lebih dari 72

jam setelah pemberian dan kurang dari 8% dalam bentuk tidak berubah. Waktu paruh eliminasi 185-219 menit^(16,17).

Efek samping

Depresi nafas sering merupakan masalah pada periode pasca bedah. Mekanisme terjadinya puncak konsentrasi plasma sekunder dari fentanil belum diketahui dengan pasti. Diduga terjadi karena adanya *sequestration* fentanil dalam cairan asam lambung (*ion trapping*). Fentanil *sequestration* tersebut kemudian diabsorpsi dari usus halus yang lebih bersifat alkalis kembali kedalam sirkulasi untuk meningkatkan konsentrasi opioid dalam plasma dan menyebabkan depresi nafas^(16,17).

Fentanil seperti opioid lain dapat meningkatkan tonus otot yang menyebabkan kekakuan pada otot. Mekanisme terjadinya kekakuan ini belum jelas. Kekakuan otot ini bukan disebabkan karena aksi langsung pada otot, tidak berhubungan dengan peningkatan kreatinin kinase, dan bukan karena efek pada konduksi neuromuskuler. Kekakuan ini diduga karena aktifitas sentran dari fentanil antara lain agonis pada reseptor μ , mencetuskan *catatonic state*, merubah konsentrasi dopamin striatum dan stimulasi *GABAergic interneuron*. Insiden kekakuan otot ini bervariasi tergantung beberapa faktor. Insiden meningkat pada peningkatan dosis dan pemberian yang cepat, kombinasi dengan N₂O, tidak memakai pelumpuh otot dan meningkatnya usia. Grell dan kawan-kawan mendapatkan pada *single dose* 500 – 800 ug intravena menyebabkan kekakuan otot dinding dada selama 60 sampai 90 detik. Corsen dan kawan-kawan mencatat 80% pasien yang mendapatkan fentanil 8.8 ug/kgBB dan *dehydrobenzperidol* 0.44 mg/kgBB mengalami rigiditas otot. Suara serak merupakan manifestasi klinis yang ringan pada pasien sadar. Gejala pertama yang paling sering adalah

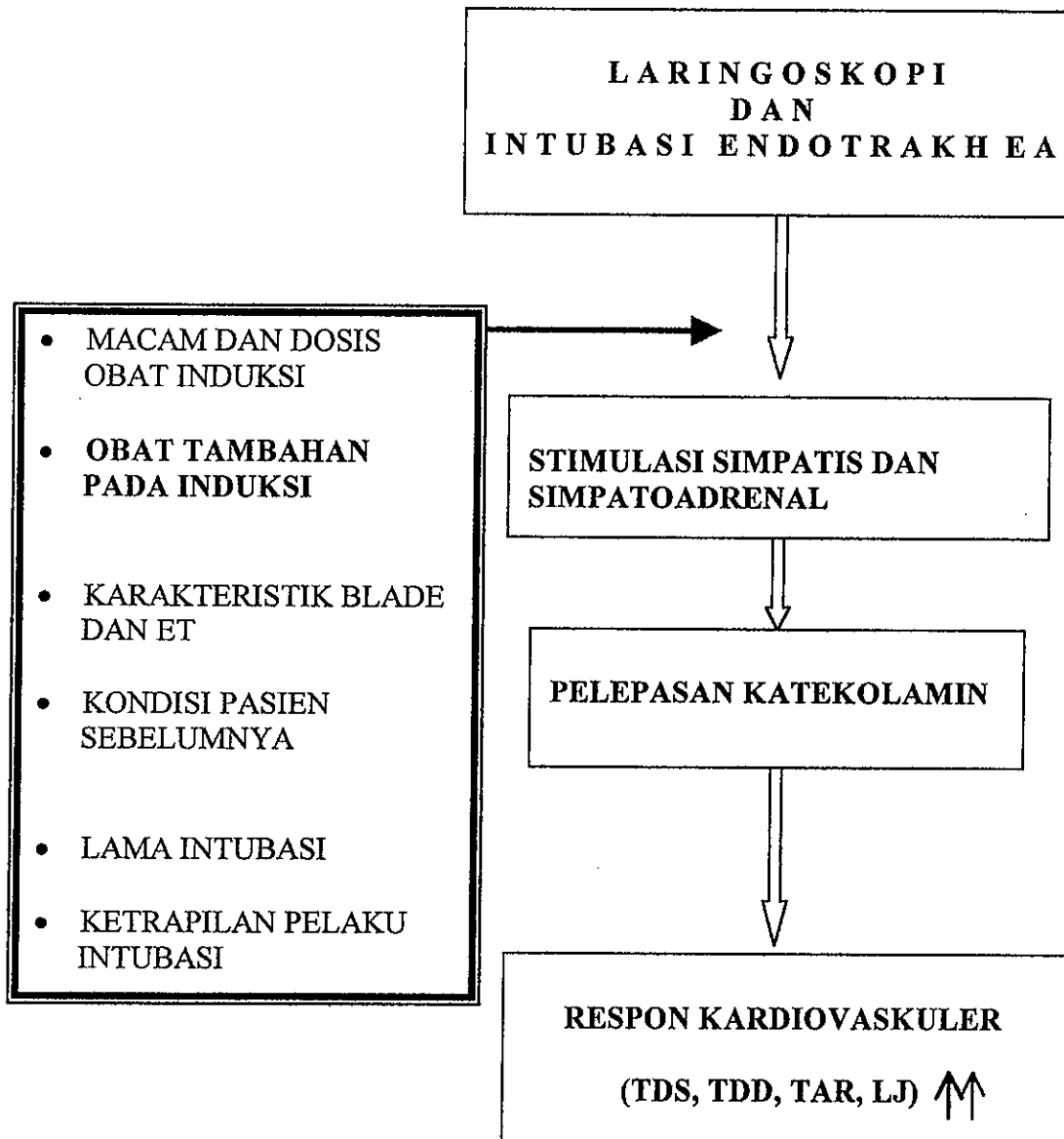
fleksi pada pergelangan tangan. Kekakuan pada otot dada dan/atau otot perut (*wooden chest syndrome*) bisa menyebabkan penurunan *pulmonary compliance* dan *functional residual capacity* yang akan menyebabkan hipoventilasi sehingga terjadi hiperkarbi, hipoksia dan peningkatan tekanan intra kranial ⁽¹⁷⁾.

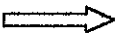

Fentanil menimbulkan aktivitas kejang pada EEG pada dosis 20 – 80 ug/kgBB (kucing), 200 – 400 ug/kgBB (tikus) dan >1,250 ug/kgBB (anjing). Pada manusia dosis ≤ 150 ug/kgBB tidak menimbulkan aktivitas kejang pada EEG ⁽¹⁷⁾.

BAB III

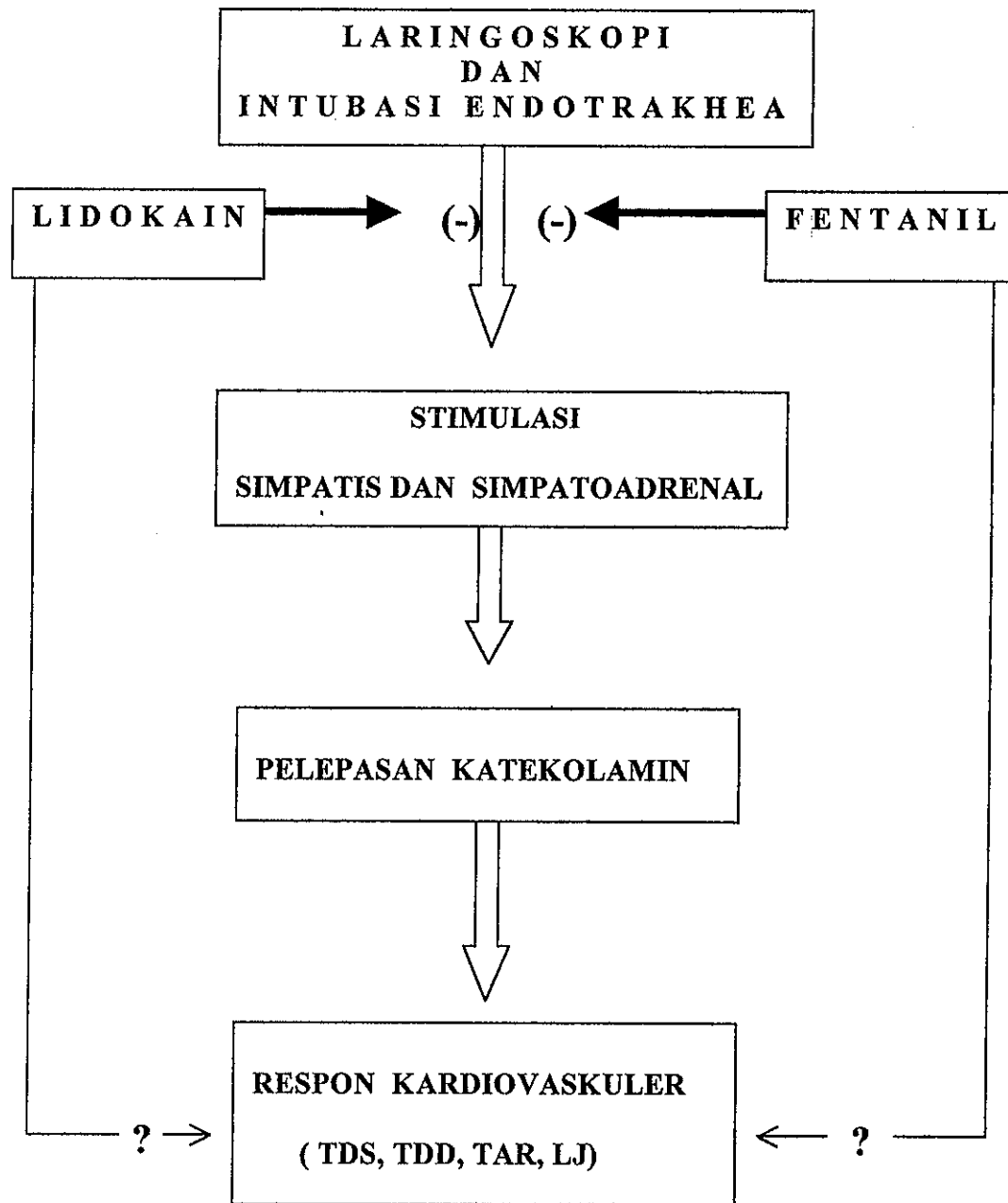
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL

III.1. KERANGKA TEORI



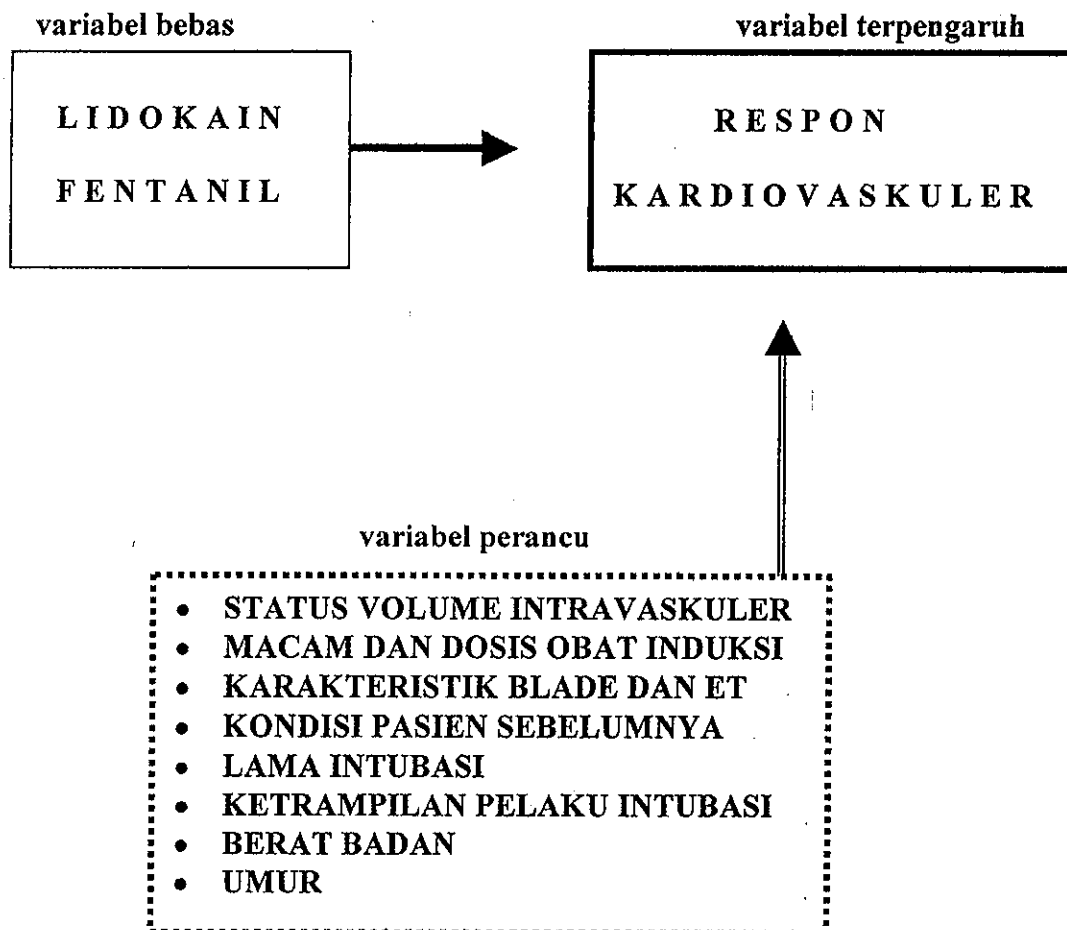
Keterangan :  : menyebabkan
 : mempengaruhi

III.2. KERANGKA KONSEP



Keterangan : **→ (-)** : memblok /menghambat
?→ : respon kardiovaskuler setelah di blok

III.3. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



Keterangan :  : mempengaruhi

III.4. HIPOTESIS

Pemberian fentanyl 2 ug/kgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif dalam mengurangi respon kardiovaskuler dibandingkan dengan lidokain 1,0 mg/kgBB intravena.

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

1. Respon kardiovaskuler : yang diukur adalah perubahan yang terjadi pada tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (LJ). Hipertensi bila TAR lebih besar dari 130% dari nilai awal atau lebih dari 130 mmHg. Hipotensi bila TAR lebih kecil dari 70% dari nilai awal atau kurang dari 65 mmHg. Takikardi bila LJ lebih dari 120 kali/menit dan bradikardi bila LJ kurang dari 60 kali/menit. Disritmia bila irama jantung selain irama sinus atau *ventricular* atau *supraventricular premature beat*.
2. Alat untuk mengukur respon kardiovaskuler dan waktu : monitor non invasif merek Siemens SC 7000.
3. Mesin anestesi : *SENECA 400 Made in Germany*
4. Intubasi trakhea : penempatan pipa endotrakhea kedalam trakhea melalui mulut, lama intubasi maksimal 30 detik dan dikeluarkan bila lebih dari 30 detik.
5. Laringoskop : laringoskop standar daun lengkung (Macintosh).
6. Pipa endotrakhea : dari bahan karet keras dengan ukuran disesuaikan dengan penderita.
7. Thiopenthal : larutan natrium thiopenthal dari Abbott Australasia Pty Ltd dengan konsentrasi 5% (larutan dibuat baru).
8. Vecuronium: larutan vecuronium (norcuron, Organon Teknika) 0,4% (larutan dibuat baru).
9. Fentanil : sediaan fentanil 0.005% dari Abbott Laboratories, diencerkan dengan normal saline sampai 5 cc dalam semprit 5 cc
10. Lidokain : sediaan lidokain 2% dari Phapros, diencerkan dengan normal saline sampai 5 cc dalam semprit 5 cc.

11. Tekanan darah dalam batas normal : sistolik/diastolik : 100-140/60-90 mmHg. Laju jantung dalam batas normal : 70 – 120 kali/menit
12. Berat badan normal : *body mass index (BMI)* 20 – 25 kg/m²
13. Kelainan fungsi jantung : kelainan fungsional NYHA II-IV
14. Kelainan fungsi ginjal : *estimate creatinine clearance* dibawah 60 ml/mt

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian dilakukan di lingkungan Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

IV.1.1. Subyek penelitian

Semua penderita yang akan menjalani operasi atau tindakan bedah elektif dengan anestesi umum yang disertai tindakan laringoskopi intubasi endotrakhea.

IV.1.2. Tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

IV.1.3. Waktu penelitian

Penelitian berlangsung selama 8 minggu, pada bulan April sampai Mei 2002.

IV.2. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinik tahap 2 (subjek manusia) fase 3 (bertujuan mengevaluasi obat atau cara pengobatan baru dibandingkan dengan pengobatan yang telah ada/standar)⁽¹⁸⁾. dengan cara *double blind randomized controled trial*, dengan bentuk rancangan eksperimental ulang (*pretest-posttest control group design*). Dalam rancangan eksperimental ulang, pengukuran atau observasi dilakukan awal sebelum diberikan perlakuan dan setelah perlakuan⁽¹⁹⁾.

Skema penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut :

RKV₁ dan RKV₃ : respon kardiovaskuler sebelum tindakan

RKV₂ dan RKV₄ : respon kardiovaskuler setelah tindakan

IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap penderita pria dan wanita yang akan menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang, dengan anestesi umum yang dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakhea oral.

Kriteria inklusi :

1. Usia antara 15-40 tahun, status fisik ASA I atau II, Mallampati I atau II,
2. Tekanan darah dalam batas normal , laju jantung dalam batas normal.
3. Tidak sedang minum obat-obatan.
4. Berat badan dalam batas normal/gizi baik.

Kriteria eksklusi :

1. Kelainan fungsi : jantung, hati , ginjal dan *cerebrovascular disease*.
2. Dehidrasi.
3. Kontraindikasi terhadap obat- obat yang dipakai.

Untuk menghitung besarnya sampel pada penelitian ini (penelitian dengan 2 kelompok berpasangan) secara statistik adalah : ⁽²⁰⁾

$$N_1 = N_2 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right]^2$$

n = jumlah sampel

Sd = perkiraan simpang baku = 15 mmHg (*clinical judgment*)

d = selisih rerata kedua kelompok = 10 mmHg (*clinical judgment*)

$$\begin{aligned}\alpha &= \text{tingkat kemaknaan} = 0,05 \text{ (95\%)} \\ \beta &= \text{tingkat ketajaman (power)} = 0,10 \text{ (90\%)} \\ Z\alpha &= 1,960 & Z\beta &= 1,282 \quad (\text{tabel Z})\end{aligned}$$

Dari perhitungan diatas didapatkan jumlah sampel : $n = 23,65$ orang dibulatkan menjadi **24 orang**.

Total sampel adalah 48 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

Kelompok L = 24 orang

Kelompok F = 24 orang.

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria tersebut diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Seleksi penderita sesuai dengan kriteria yang ditentukan diharapkan dapat mengendalikan variabel-variabel dalam populasi yang dapat mengganggu hasil penelitian.

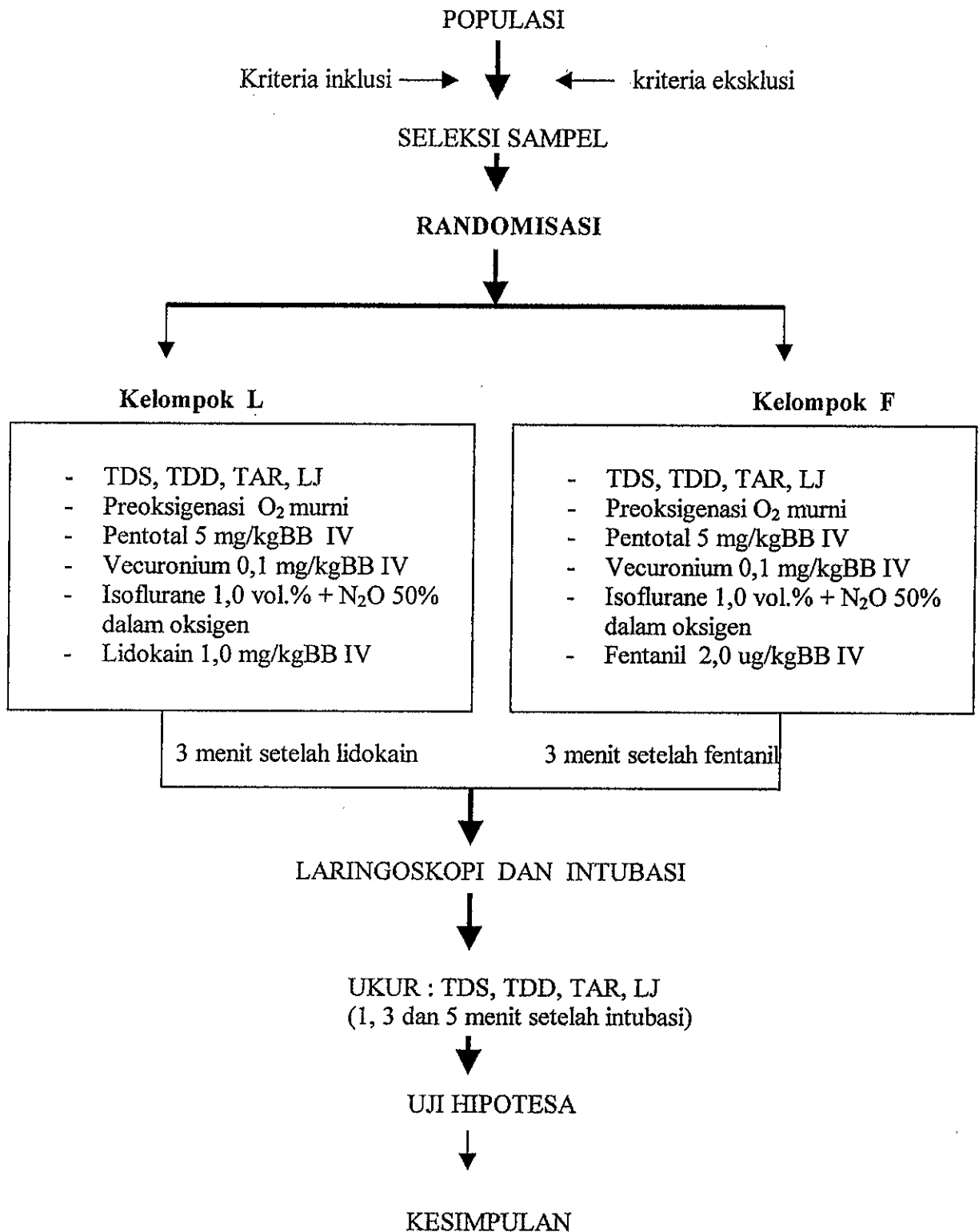
IV.4. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan pada saat kunjungan pra bedah, penderita yang memenuhi kriteria ditentukan sebagai sampel. Penelitian dilakukan terhadap 48 penderita yang sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan setuju mengikuti semua prosedur penelitian serta menandatangani *informed concent*. Semua penderita dipuasakan selama 6 jam dan tidak diberikan premedikasi.

Setelah sampai di kamar operasi, dilakukan pemasangan infus dengan kateter intravena 18 G, diberikan cairan NaCl 0,9% 6 x 2cc/kgBB selama 15 menit sebagai pengganti puasa, dan selanjutnya cairan dilanjutkan 2cc/kgBB/jam. Kemudian diukur tekanan darah sistolik dan diastolik (TDS, TDD), tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (LJ) sebagai data dasar.

Tiga menit setelah preoksigenasi dengan oksigen murni, diberikan thiopental 5% (5 mg/kgBB) intravena selama 30 detik, diikuti dengan vecuronium dosis intubasi (0.1 mg/kgBB) sebagai fasilitas intubasi 10 detik setelah thiopental selama 10 detik. Sepuluh detik setelah vecuronium, kelompok L diberikan lidokain 1,0 mg/kgBB intravena dan kelompok F diberikan fentanil 2,0 ug/kgBB selama 30 detik (semprit yang berisi lidokain dan fentanil tidak diketahui oleh peneliti dan hanya diketahui oleh pembantu peneliti). Semua obat dimasukkan oleh pembantu peneliti. Tiga menit setelah lidokain dan fentanil dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakhea oleh peneliti. Selama induksi (mulai refleks bulu mata hilang) pasien diberikan isofluran 1 vol.%, N₂O 50% dalam oksigen, dan ventilasi manual ±12 kali/menit dengan volume tidal antara 8-10 ml/kgBB oleh peneliti. Respon kardiovaskuler diukur 1, 3 dan 5 menit setelah intubasi pada lembar penelitian oleh pembantu peneliti. Selama penelitian juga diamati adanya efek yang tidak diinginkan seperti reaksi alergi, batuk, hipotensi, hipertensi, takikardi, bradikardi dan aritmia. Penderita dikeluarkan dari penelitian bila selama laringoskopi intubasi lebih dari 30 detik atau selama penelitian terjadi efek samping yang memerlukan intervensi.

IV.5. KERANGKA KERJA PENELITIAN



IV.6 ALAT DAN OBAT-OBATAN

- Stetoskop.
- Pengukur tekanan darah, laju jantung dan waktu
- Pengukur berat badan dan tinggi badan
- Mesin anestesi : SENECA 400 Made in Germany.
- Set infus , “abbocat” , cairan NaCl 0,9% dan Semprit 3 cc dan 5 cc.
- Pentothal, Vecuronium, Fentanil, Lidokain, Isofluran, N₂O dan O₂

IV.7 DATA DAN ANALISA DATA

Data dicatat dalam suatu lembar penelitian yang telah dirancang secara khusus, 1 lembar untuk 1 penderita. Setelah semua data terkumpul, kemudian dipisahkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok L (lidokain) dan kelompok F (fentanil) sesuai dengan nomor dan kode pada setiap lembar penelitian. Setelah terkumpul data kemudian ditabulasi berdasarkan macam variabel dan diolah dengan komputer dengan program SPSS.

Data ditampilkan dalam bentuk nilai rerata \pm simpang baku (*means \pm SD*). Data dasar diolah dengan uji t (*independent t test*). Bila data homogen atau nilai *significant t test* > 0.05 (berbeda tidak bermakna), maka selanjutnya uji hipotesa masing-masing group dilakukan dengan uji t (*paired t test*) dan uji hipotesa antar group dilakukan dengan uji t (*independent t test*). Bila data dasar menunjukkan perbedaan yang bermakna maka tidak bisa dilakukan uji t, sebagai alternatif dipakai uji analisis kovarians (*Analysis of Covariance*), yaitu menilai hasil uji akhir dengan mengendalikan hasil uji awal sebagai kovariabel. Seluruh uji dinyatakan dengan menggunakan *two tail significance* dengan derajat kemaknaan $p < 0.05$ dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 48 orang penderita yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang, status fisik ASA I – II dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 24 orang . Kelompok I mendapat lidokain 1 mg/kgBB intravena dan kelompok II mendapatkan fentanil 2 ug/kgBB intravena. Tidak ada sampel yang dikeluarkan pada penelitian ini.

Tabel 1. Data karakteristik demografi kelompok lidokain dan fentanil.

Variabel	Lidokain (n = 24)	Fentanil (n = 24)	p
Status fisik ASA :			1.000
I	22	22	
II	2	2	
Jenis kelamin :			1.000
Laki-laki	10	11	
Perempuan	14	13	
Umur (tahun)	30.00 ± 7.10	28.58 ± 8.88	0.329*
Berat badan (kg)	52.21 ± 9.11	52.33 ± 7.97	0.960

Data untuk umur dan berat badan disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, sedang data untuk ASA dan jenis kelamin analisa data dengan *chi-square*. * $p > 0.05$ Levene's test

Kedua kelompok menunjukkan sama pada status fisik ASA, homogen pada variabel umur dan berbeda tidak bermakna pada variabel jenis kelamin dan berat badan (Tabel 1). Demikian juga semua variabel data klinis awal pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna (Tabel 2), sehingga kedua kelompok layak dibandingkan.

Tabel 2. Data karakteristik klinis awal (sebelum laringoskopi intubasi).

Variabel	Lidokain (n = 24)	Fentanil (n = 24)	p
TDS (mmHg)	124.50 ± 10.15	121.58 ± 9.12	0.300
TDD (mmHg)	76.79 ± 6.02	76.33 ± 6.21	0.796
TAR (mmHg)	92.17 ± 6.42	90.08 ± 6.33	0.264
LJ (x/menit)	97.17 ± 12.93	91.13 ± 13.70	0.123

Data dalam bentuk *mean ± SD*. Analisa dengan *t test* dengan derajat kemaknaan $p < 0.05$. TDS = tekanan darah sistolik, TDD = tekanan darah diastolik, TAR = tekanan arteri rerata, LJ = laju jantung.

Tabel 3. Respon kardiovaskuler pada menit pertama setelah intubasi

Variabel	Lidokain	Fentanil
TDS (mmHg)		
Sebelum intubasi	124.50 ± 10.15	121.58 ± 9.12
Setelah intubasi	148.08 ± 24.72 ϕ	125.00 ± 13.92*
TDD (mmHg)		
Sebelum intubasi	76.79 ± 6.02	76.33 ± 6.21
Setelah intubasi	100.00 ± 15.75 ϕ	81.63 ± 12.60* ϕ
TAR (mmHg)		
Sebelum intubasi	92.17 ± 6.42	90.08 ± 6.33
Setelah intubasi	115.38 ± 18.32 ϕ	94.96 ± 12.24* ϕ
LJ (x/menit)		
Sebelum intubasi	97.17 ± 12.93	91.13 ± 13.70
Setelah intubasi	102.71 ± 12.66	89.04 ± 14.33*

* $p < 0.05$ dibandingkan dengan nilai lidokain (antar kelompok). ϕ $p < 0.05$ dibandingkan dengan nilai sebelum intubasi (dalam kelompok)

Satu menit setelah intubasi pada kelompok fentanil terjadi peningkatan respon yang bermakna ($p < 0.05$) pada TDD dan TAR, peningkatan yang tidak bermakna ($p > 0.05$) pada

TDS dan terjadi penurunan respon LJ yang tidak bermakna. Pada kelompok lidokain terjadi peningkatan respon yang bermakna pada TDS, TDD dan TAR. Sedangkan respon LJ meningkat tidak bermakna. Respon kardiovaskuler pada kedua kelompok berbeda bermakna pada semua variabel (Tabel 3).

Pada menit ke 3 setelah intubasi pada kelompok fentanil terjadi penurunan respon kardiovaskuler yang bermakna pada semua variabel. Pada kelompok lidokain terjadi penurunan respon pada TDS dan LJ dan peningkatan respon pada TDD dan TAR yang tidak bermakna. Respon kardiovaskuler pada kedua kelompok berbeda bermakna pada semua variabel (Tabel 4).

Tabel 4. Respon kardiovaskuler pada menit ketiga setelah intubasi

V a r i a b e l	L i d o k a i n	F e n t a n i l
TDS (mmHg)		
Sebelum intubasi	124.50 ± 10.15	121.58 ± 9.12
3 menit setelah intubasi	122.79 ± 18.40	112.58 ± 11.98* ϕ
TDD (mmHg)		
Sebelum intubasi	76.79 ± 6.02	76.33 ± 6.21
3 menit setelah intubasi	78.83 ± 9.92	71.33 ± 11.08* ϕ
TAR (mmHg)		
Sebelum intubasi	92.17 ± 6.42	90.08 ± 6.33
3 menit setelah intubasi	93.13 ± 12.66	83.92 ± 10.57* ϕ
LJ (x/menit)		
Sebelum intubasi	97.17 ± 12.93	91.13 ± 13.70
3 menit setelah intubasi	94.33 ± 14.77	82.83 ± 14.29* ϕ

* p < 0.05 dibandingkan dengan nilai lidokain (antar kelompok). ϕ p < 0.05 dibandingkan dengan nilai sebelum intubasi (dalam kelompok)

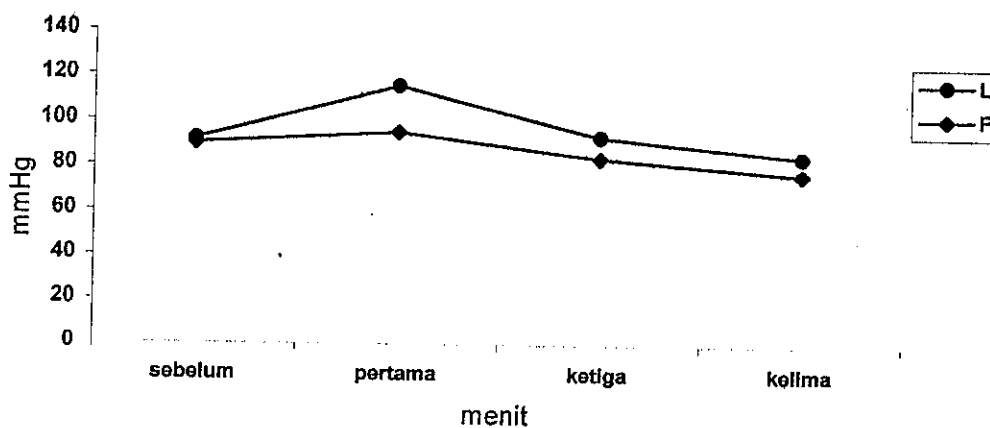
Pada menit ke 5 setelah intubasi respon kardiovaskuler pada kelompok fentanil menurun secara bermakna pada semua variabel. Pada kelompok lidokain respon pada TDS, TAR dan LJ turun secara bermakna, sedangkan respon TDD turun tidak bermakna. Kedua kelompok menunjukkan respon kardiovaskuler yang berbeda bermakna pada semua variabel, kecuali LJ menunjukkan respon yang berbeda tidak bermakna (Tabel 5).

Tabel 5. Respon kardiovaskuler pada menit kelima setelah intubasi

V a r i a b e l	L i d o k a i n	F e n t a n i l
TDS (mmHg)		
Sebelum intubasi	124.50 ± 10.15	121.58 ± 9.12
5 menit setelah intubasi	112.67 ± 15.72 ϕ	104.42 ± 11.16* ϕ
TDD (mmHg)		
Sebelum intubasi	76.79 ± 6.02	76.33 ± 6.21
5 menit setelah intubasi	72.63 ± 12.10	64.29 ± 10.44* ϕ
TAR (mmHg)		
Sebelum intubasi	92.17 ± 6.42	90.08 ± 6.33
5 menit setelah intubasi	84.75 ± 11.97 ϕ	77.08 ± 10.72* ϕ
LJ (x/menit)		
Sebelum intubasi	97.17 ± 12.93	91.13 ± 13.70
5 menit setelah intubasi	84.46 ± 17.85 ϕ	75.67 ± 14.17 ϕ

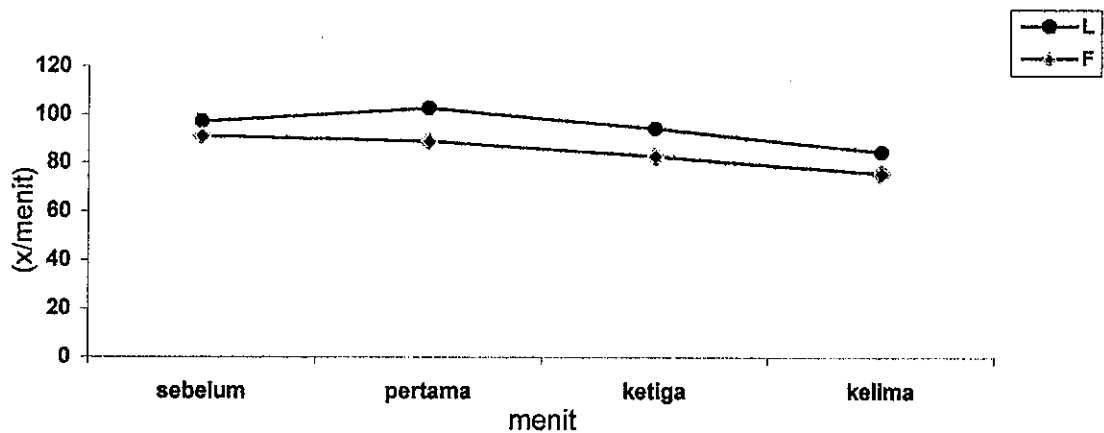
* p < 0.05 dibandingkan dengan nilai lidokain (antar kelompok). ϕ p < 0.05 dibandingkan dengan nilai sebelum intubasi (dalam kelompok)

Gambar 2 memperlihatkan perbedaan rerata perubahan TDD kedua kelompok dimana terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada menit pertama, ketiga dan kelima setelah intubasi. Tampak perbedaan sangat signifikan pada menit pertama, dimana kelompok L menunjukkan peningkatan yang sangat nyata ($p = 0.000$).



Gambar 3. Grafik perubahan rerata tekanan arteri rerata

Gambar 3 memperlihatkan perbedaan rerata perubahan TAR kedua kelompok dimana terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada menit pertama, ketiga dan kelima setelah intubasi. Tampak perbedaan sangat signifikan pada menit pertama, dimana kelompok L menunjukkan peningkatan yang sangat nyata ($p = 0.000$).



Gambar 4. Grafik perubahan rerata laju jantung

Gambar 4 memperlihatkan perbedaan rerata perubahan LJ kedua kelompok dimana terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada menit pertama dan ketiga setelah intubasi. Tampak perbedaan cukup signifikan pada menit pertama, dimana kelompok L menunjukkan peningkatan yang cukup nyata ($p = 0.001$).

Insiden hipertensi pada kedua kelompok berbeda bermakna, dimana insiden pada kelompok fentanil lebih rendah dibanding kelompok lidokain. Insiden hipotensi, takikardi dan bradikardi berbeda tidak bermakna. Tidak didapatkan insiden disritmia dan reaksi alergi pada kedua kelompok (Tabel 6).

Tabel 6. Insiden efek samping

Kejadian	Lidokain	Fentanil	p
Hipertensi ^a	11	1	0.003*
Hipotensi ^b	-	1	1.000
Takikardi (LJ > 120x/mt)	3	1	0.602
Bradikardi (LJ < 60x/mt)	-	3	0.233
Disritmia	-	-	1.000
Alergi	-	-	1.000
Batuk	-	1	1.000

Analisa data dengan chi-square. ^aTekanan arteri rerata > 130% dari nilai awal atau > 130 mmHg, ^bTekanan arteri rerata < 70% dari nilai awal atau < 65 mmHg.

BAB VI

PEMBAHASAN

Pemakaian obat suplemen induksi yang bertujuan untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi telah banyak dilakukan oleh para ahli. Beberapa obat yang sering dipakai antara lain : anestesi lokal (lidokain) intravena atau topikal,^(2,4,5) opioid (fentanil, alfentanil),^(2,5,7) *beta-adrenergic blockers*,^(2,4,5) vasodilator (nitrogliserin, sodium nitroprusid)^(2,4,5) dan kombinasi dari obat-obat tersebut⁽⁸⁾. Semua cara tersebut mempunyai kelebihan-masing. Untuk tujuan ini lidokain dan fentanil merupakan dua obat yang paling sering dipakai di RSDK. Pada penelitian ini dibandingkan efektifitas kedua obat tersebut.

Pada menit pertama setelah intubasi lidokain tidak mampu mencegah peningkatan respon kardiovaskuler, sedangkan fentanil tidak mampu mencegah peningkatan tekanan darah, tetapi efektif mencegah peningkatan laju jantung akibat laringoskopi intubasi. Walaupun demikian baik lidokain maupun fentanil dapat mengurangi peningkatan respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi, karena teori mengatakan pada orang sehat terjadi peningkatan rata-rata tekanan darah sistolik lebih dari 53 mmHg, diastolik lebih dari 34 mmHg dan laju jantung lebih dari 23 kali/menit akibat laringoskopi intubasi⁽⁴⁾. Peningkatan respon kardiovaskuler yang dihasilkan kedua kelompok berbeda bermakna, dimana kelompok fentanil menghasilkan respon yang lebih rendah. Secara statistik fentanil lebih efektif dibandingkan lidokain untuk menurunkan peningkatan respon kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi intubasi, dimana fentanil cukup efektif, sedangkan lidokain kurang efektif. Fentanil efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat laringoskopi disebabkan karena fentanil disamping sebagai analgetik juga mendepresi tonus simpatis

sentral dan aktivasi tonus vagus⁽⁴⁾. Lidokain walaupun kurang efektif, tetapi juga dapat mengurangi respon kardiovaskuler, karena mempunyai efek analgetik dijalar transmisi nyeri dan menstabilisasi membran otot jantung⁽¹⁰⁾.

Penelitian-penelitian sebelumnya baik tentang fentanil maupun lidokain pada umumnya menghasilkan hasil yang sama pada respon tekanan darah, dimana fentanil efektif sedangkan lidokain kurang efektif untuk mengurangi peningkatan tekanan darah akibat laringoskopi intubasi. Hasil yang berbeda didapatkan pada respon laju jantung, dimana pada penelitian sebelumnya fentanil kurang efektif untuk mencegah peningkatan respon laju jantung akibat laringoskopi intubasi, sedangkan pada penelitian ini fentanil efektif. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil beberapa penelitian sebelumnya. Seong-Hoon K dkk.(1998), membandingkan fentanil 2 ug/kgBB intravena yang diberikan antara 1, 3, 5 dan 10 menit sebelum intubasi, dimana pada kelompok 3 menit fentanil efektif menurunkan peningkatan tekanan darah tetapi kurang efektif mengurangi peningkatan laju jantung⁽⁸⁾. Disini terdapat perbedaan hasil pada respon laju jantung. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena cara kerja yang sedikit berbeda. Pada penelitian sebelumnya sebelum dilakukan laringoskopi hanya di ventilasi dengan oksigen 100%, sedangkan pada penelitian ini di ventilasi dengan isofluran 1 vol% dengan N₂O 50% dalam oksigen, sehingga bisa memberikan sedasi dan analgesi yang lebih kuat. Chraemer-Jorgensen B dkk. (1986) pada kesimpulannya mengatakan lidokain 1,5 mg/kg intravena, 2 menit sebelum laringoskopi intubasi tidak bisa mencegah reaksi hemodinamik pada *rapid sequence induction*. Disini diteliti 16 pasien yang menjalani histerektomi, didapatkan peningkatan tekanan darah terjadi pada kelompok lidokain dan kelompok kontrol yang berbeda tidak bermakna⁽²¹⁾. Bachofen M (1988), yang membandingkan lidokain 1,5 mg/kgBB dengan fentanil 6 ug/kgBB 2-3 menit sebelum intubasi, dimana peningkatan tekanan darah lebih rendah pada kelompok fentanil⁽²³⁾. Marwoto

dkk (1999) yang membandingkan lidokain 1 mg/kgBB dengan verapamil 0,05 mg/kgBB, dimana kelompok lidokain kurang efektif untuk menurunkan repon kardiovaskuler selama laringoskopi intubasi⁽⁶⁾. Punkla W dkk.(2001) yang meneliti lidokain inhalasi 4%, dimana lidokain tidak berhasil menurunkan perubahan hemodinamik selama intubasi⁽²⁴⁾.

Pada menit ketiga dan menit kelima tampak bahwa telah terjadi penurunan respon kardiovaskuler pada kedua kelompok, dimana penurunan ini berbeda bermakna pada semua variabel kecuali variabel laju jantung pada menit kelima berbeda tidak bermakna. Penurunan lebih besar atau kuat terjadi pada kelompok fentanil bahkan sampai dibawah nilai awal. Tekanan darah dan laju jantung lebih cepat turun pada kelompok fentanil disebabkan oleh efek depresi tonus simpatis sentral dan aktivasi tonus vagus dari fentanil yang menghasilkan vasodilatasi dan penurunan laju jantung. Penurunan nilai sampai dibawah nilai normal terjadi karena sampai menit kelima manipulasi/operasi belum dimulai, sehingga sesuai dengan teori bahwa setelah menit pertama nilai akan turun dengan sendirinya dan mencapai nilai awal setelah menit kelima⁽⁴⁾. Kemudian diperkuat oleh efek vasodilatasi lidokain atau efek depresi simpatis sentral dan stimulasi vagus oleh fentanil, sehingga nilainya sampai dibawah nilai awal.

EFEK SAMPING

Hipertensi

Insiden hipertensi pada kedua kelompok berbeda bermakna. Satu orang (4,2%) hipertensi pada kelompok F dan 11 orang (45,8%) pada kelompok L yang terjadi pada menit pertama, menunjukkan bahwa secara klinis fentanil lebih efektif dibandingkan lidokain untuk mencegah hipertensi akibat tindakan laringoskopi intubasi. Hipertensi yang terjadi akibat laringoskopi intubasi disebabkan karena stimulasi simpatis yang berlebihan^(1,2). Fentanil yang

mendepresi tonus simpatis sentral dan aktivasi tonus vagus akan menghasilkan vasodilatasi⁽⁴⁾, sehingga bisa mencegah peningkatan tekanan darah yang berlebihan akibat laringoskopi intubasi. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya (1998) tentang fentanil⁽⁸⁾, dimana kasus hipertensi didapatkan lebih banyak (13,8%). Disamping karena perbedaan cara kerja juga kemungkinan karena umur sampel antara 20-65 tahun lebih tinggi dibanding pada penelitian ini antara 16-40 tahun. Pada penelitian sebelumnya tentang lidokain oleh Feng dkk (1996)⁽²²⁾, didapatkan kasus hipertensi (SBP >180 mmHg) 70%. Walaupun mendapatkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini (karena perbedaan definisi) tetapi sama-sama menunjukkan bahwa lidokain tidak efektif untuk mencegah hipertensi akibat laringoskopi intubasi.

Takikardi

Insiden takikardi pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna dimana pada kelompok F 1 orang (4,2%) lebih rendah dibanding kelompok L 3 orang (12,5%). Walaupun demikian baik fentanil maupun lidokain efektif untuk mencegah takikardi akibat tindakan laringoskopi intubasi. Ini disebabkan karena fentanil mendepresi tonus simpatis sentral dan mengaktivasi tonus vagus⁽⁴⁾ sedangkan lidokain menstabilisasi membran otot jantung dengan cara mencegah depolarisasi membran saraf⁽¹⁰⁾. Hasil ini berbeda dibanding penelitian sebelumnya⁽²²⁾ baik pada kelompok lidokain maupun kelompok fentanil, dimana didapatkan insiden yang lebih tinggi. Ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan definisi, dimana pada penelitian sebelumnya takikardi bila laju jantung lebih dari 100 kali/menit. Pada kelompok fentanil insiden takikardi juga didapatkan lebih tinggi (24,1%) oleh Seong-Hoon K dkk (1998)⁽⁸⁾ yang disebabkan karena perbedaan cara kerja seperti pada insiden hipertensi.

Hipotensi dan bradikardi

Fentanil efektif untuk mengurangi gejala kardiovaskuler akibat laringoskopi intubasi. Namun fentanil kemudian sering menyebabkan hipotensi dan bradikardi yang disebabkan karena efek depresi simpatis dan stimulasi vagus⁽⁸⁾. Pada dosis rendah (2 ug/kgBB) biasanya jarang terjadi hipotensi dan bradikardi. Ini terbukti pada penelitian ini insiden hipotensi 1 orang dan bradikardi 3 orang pada kelompok F yang terjadi pada menit kelima, yang mana sampai menit kelima belum dilakukan manipulasi, sedangkan pada kelompok L tidak terjadi baik hipotensi maupun bradikardi. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya⁽⁶⁾, yang membandingkan lidokain dengan verapamil dimana pada kelompok lidokain tidak dijumpai kasus hipotensi dan bradikardi.

Disritmia, alergi dan batuk

Baik fentanil maupun lidokain efektif untuk mencegah disritmia karena efek fentanil pada otot jantung minimal,⁽¹⁷⁾ sedangkan lidokain menekan aktivitas listrik jaringan aritmogenik yang terdepolarisasi⁽¹⁴⁾. Fentanil dan lidokain juga efektif menekan batuk pada laringoskopi karena fentanil sebagai analgetik dan lidokain sebagai anestesi lokal (analgetik pada jalur transmisi nyeri). Kedua obat ini sangat jarang menyebabkan reaksi alergi, disebabkan karena fentanil tidak melepaskan histamin⁽¹⁷⁾ dan lidokain merupakan anestesi lokal golongan amide, dimana golongan amide jarang menyebabkan reaksi alergi^(12,14). Pada penelitian ini tidak dijumpai ketiga efek samping tersebut. Terjadinya 1 orang batuk pada kelompok fentanil terjadi setelah penthotal dan sebelum fentanil dimasukkan. Kemungkinan disebabkan karena efek dari penthotal atau efek iritasi dari isofluran. Hasil ini juga sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh : Denlinger JK dkk. (1974), Abou-Madi MN dkk. (1977) dan Hamill JF dkk. (1981) yang mendapatkan, tidak terjadi kasus aritmia pada penggunaan lidokain 1,5 mg/kgBB intravena⁽⁴⁾. Seong-Hoon K dkk. (1998), membandingkan

fentanil 2 ug/kgBB intravena yang diberikan antara 1, 3, 5 dan 10 menit sebelum intubasi, dimana pada kelompok 3 menit tidak dijumpai insiden disritmia ⁽⁸⁾. Yukioka H dkk. (1985), tidak ada kasus batuk pada lidokain 2 mg/kgBB intravena yang diberikan 1 menit sebelum intubasi⁽¹¹⁾

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Hasil yang didapatkan dari 48 orang pasien yang telah diteliti di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang dapat disimpulkan bahwa : terdapat perbedaan respon kardiovaskuler yang bermakna antara pemberian fentanil dan lidokain, dimana pemberian fentanil 2 ug/kgBB intravena 3 menit sebelum intubasi dapat mengurangi kenaikan respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi lebih baik dibandingkan pemberian lidokain 1 mg/kgBB intravena.

SARAN

1. Penggunaan fentanil 2 ug/kgBB untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi pada pasien-pasien sehat dapat tetap dipertahankan.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk penggunaan pada pasien-pasien dengan problem kardiovaskuler.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Stone D J, Gal T J. Airway Management. In : Miller R D. Anesthesia. 4th ed. Volume 1. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 1414 – 1448.
2. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Comparison of nicardipine, diltiazem and verapamil for controlling the cardiovascular responses to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1996 ; 76 : 221-6.
3. Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R. Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996 ; 43 : 778- 782.
4. Laito I P, Rosen M. Pathophysiological effects of tracheal intubation. In : Laito IP, Rosen M. Difficulties in Tracheal Intubation. London, Philadelphia, Toronto, Mexico City : Departement of Anaesthetics, University Hospital of Wales, Heath Park, Bailliere Tindall, 1985: 12 – 31.
5. Flemming D C, Orkin F K, Kirby R R. Hazards of Tracheal Intubation. In : Nikolaus G, Robert R K. Complications in Anesthesiology. 2nd ed. Philadelphia New York : Lippincott-Raven, 1996 : 229-237.
6. Marwoto, Purwoko, Achmadi A. Perbandingan efek verapamil dan lidokain intravena terhadap respon kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi intubasi. *Majalah anestesia dan Critical Care (The Indonesian Journal of Anaesthesiology and Critical Care)* 2002 ; 20 : 65 – 72.
7. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur R K, et al. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1999 ; 82 : 283 – 5.

8. Seong-Hoon K, Dong-Chan K, Young-Jin H, He-Sun S. Small-Dose Fentanyl: Optimal Time of Injection for Blunting the Circulatory Responses to Tracheal Intubation. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 86 : 658 – 661.
9. Mallick A, Klein H, Moss E. Prevention of Cardiovascular response to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1996 ; 77 : 296.
10. Stoelting R K. Local anesthetics. In : Stoelting R K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 2nd ed. Philadelphia New York : J B Lippincott, 1991 : 148 – 169.
11. Yukioka H, Yashimoto N, Nishimura K, et al. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation (abstract 1985). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 14 Februari 2002.
12. Omoigui S. *Buku saku Obat-obatan anestesia (The Anesthesia Drugs Handbook)*. edisi II. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC, 1994 : 188 – 195.
13. Cork R C, Weiss J L, Hameroff S R, Bently J. Fentanyl preloading for rapid-sequence induction of anesthesia (abstract 1984). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 14 Februari 2002.
14. Stoelting R K. Cardiac Antidysrhythmic Drugs. In : Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 2nd ed. Philadelphia New York : J B Lippincott, 1991 : 340 – 6.
15. Omoigui S. *Buku saku Obat-obatan anestesia (The Anesthesia Drugs Handbook)*. edisi II. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC, 1994 : 133 – 8.
16. Stoelting R K. Opioid Agonists and Antagonists In : Stoelting R K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 2nd d. Philadelphia New York : J B Lippincott, 1991 : 70 – 98.

17. Bailey P L, Egan T D, Stanley T H. Intravenous Opioid Anesthetics. In : Miller R D. Anesthesia. 4th ed. Volume 1. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 274 – 354.
18. Harun S R, Putra S T, Wiharta A S, Chair I. Uji Klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 :109 – 125.
19. Pratiknya A W. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. edisi I. Jakarta : PT raja Grafindo Persada, 2001 : 117 – 143.
20. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S. Perkiraan Besar Sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 :187 – 212.
21. Chaemmer-Jorgensen B, Hoiland-Carlsen PF, Marving J, Chritensen V. Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia : a double-blind controlled clinical trial (abstract 1986). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 7 Agustus 2002.
22. Feng CK, Chan KH, Liu KN et al. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation (abstract 1996). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 7 Agustus 2002.
23. Bachofen M. Suppression of blood pressure increases during intubation : lidocaine or fentanyl? (abstract 1988). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 7 Agustus 2002.

24. Punkla W, Chinachoti T, sinjaroenmanee T et al. A double blind, randomized study comparing hemodynamic responses to endotracheal intubation during induction of general anesthesia between inhaled 4% lidocaine and 0,9% saline via nebulizer (abstract 2001).
URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 7 Agustus 2002.