

617.967  
HAS  
P

91

*Karya Akhir*

**PERBANDINGAN EFEK DILTIAZEM DAN  
LIDOKAIN INTRAVENA TERHADAP RESPON  
KARDIOVASKULER PADA TINDAKAN  
LARINGOSKOPI DAN INTUBASI**



*Oleh :*

**dr. Moch. Hasyim**

**Pembimbing :**

**Dr. Uripno Budiono, SpAn K**

**BAGIAN / SMF ANESTESIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO /  
RSUP Dr. KARIADI  
SEMARANG  
2004**

## Persembahan :

Kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas rahmat, taufik, hidayah serta karunia nikmat yang telah diberikan kepada saya dan keluarga saya. Alhamdulillah robbil 'alamien, terima kasih ya Allah atas curahan rahmatMu yang sedemikian besar sehingga saya tidak sanggup menghitungnya, rahmat yang Engkau turunkan melalui kebaikan hati hamba hambaMu yang telah membantu saya menempuh pendidikan dokter spesialis Anestesiologi

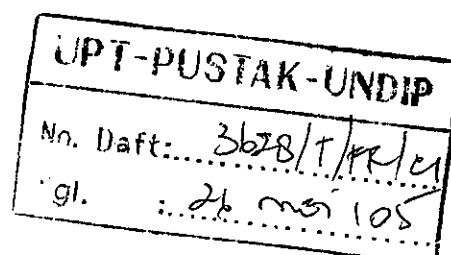
Kepada Istriku tercinta Dewi Puspita, S Kep, atas pengertian dan sayangnya yang tak tergantikan.... "thanks for unconditional love".  
Kepada Bidadari kecilku Farah Aribah dan Fanya Izzati, atas senyum dan sapanya yang selalu ceria... "Ayah sayang kalian...."  
Kepada Ibundaku dan Ayahandaku tersayang, atas dukungan dan do'anya yang tulus...



Kepada guru guru saya, jasa bapak sekalian sangat besar, merupakan Pahlawan tanpa tanda jasa, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih yang setinggi tingginya.

Kepada sejawat, teman-teman, saudara dan semua yang selalu mendukungku dalam suka dan duka.....  
thanks for everything....

"Kesuksesan diukur bukan berdasarkan Posisi yang telah diraih dalam kehidupan..... tetapi dengan hambatan yang telah ia lewati saat mencoba untuk berhasil"  
~Booker T. Washington~



## LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I BIDANG ANESTESIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

Telah diperiksa dan disetujui :

**Pembimbing**

**dr. Uripno Budiono, SpAn K**

**NIP. 140 098 893**

**Ketua Bagian  
Anestesiologi FK UNDIP**

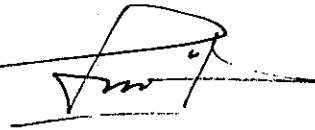


**dr. H. Marwoto, SpAn KIC**

**NIP. 130 516 880**



**Ketua Program Studi  
Anestesiologi FK UNDIP**



**Prof. dr. Soenarjo, SpAn KIC**

**NIP. 130 352 558**

Mengetahui :



**Dean Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro**

**Prof. dr. Kaburahman, SpKK**

**NIP. 130 354 867**

## KATA PENGANTAR

Bismillaahirrohmaanirrohiim.

Puji syukur Alhamdulillahirobbil 'aalamiin kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya 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. Prof. Dr. Kabulrachman, Sp KK (K)  
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  
Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Prof. Dr. Soenarjo, SpAn KIC  
Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
5. Dr. Uripno Budiono, SpAn K  
Pembimbing Karya Akhir.
6. Seluruh Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
7. Dr. H. Johny Syoeib, Sp BD.  
Kepala Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Seluruh Karyawan / karyawati SMF Anestesiologi FK UNDIP dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang .
9. Seluruh teman sejawat residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
10. Seluruh pasien yang dengan suka rela bersedia menjadi sampel penelitian ini.
11. Semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.

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 bisa bermanfaat bagi perkembangan di bidang anestesi.

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

Semarang, Juni 2004

Hormat kami,

Dr. Moch. Hasyim

KAPTEN CKM / NRP.32518

## ABSTRACT

**Background :** Laryngoscopy and intubation provoke sympathetic reflexes (hypertension, tachycardia and dysrhythmia. Pharmacologic techniques have been used to reduced these responses. Diltiazem is an alternative agent reducing cardiovascular responses.

**Objective :** This study was to evaluated diltiazem effectiveness in reducing cardiovascular responses after laryngoscopy and intubation.

**Methods :** Double-blind randomized controlled study, 48 patients, ASA I-II undergoing elective surgery with general anaesthesia in RS. Dr. Kariadi Semarang were divided in two groups. Group I : 1.5 mg kg<sup>-1</sup> lidocaine and group II : 0.2 mg kg<sup>-1</sup> Diltiazem after induction with propofol. Blood pressure, heart rate, rate pressure product and side effects were noted. Data analyzed using *student t-test* and *chi-square test* with significancy level less than 0,05.

**Results :** Demographic and preclinical data were not significantly different ( $p>0,05$ ). At first, third and fifth minutes after laryngoscopy intubation, cardiovascular responses were significantly different between groups ( $p<0,05$ ), but hence proven diltiazem more effective than lidocaine. They were no side effect in the two groups.

**Conclusion:** Cardiovascular responses were reduced more effectively by Diltiazem 0.2 mg kg<sup>-1</sup> IV than Lidocaine 1.5 mg kg<sup>-1</sup> after laryngoscopy and intubation.

**Keywords :** Diltiazem, lidocaine, laryngoscopy, intubation, cardiovascular responses

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Laringoskopi intubasi endotrakhea sering menimbulkan reflek peningkatan aktifitas baik simpatis maupun simpatoadrenal. Beberapa obat telah dicoba digunakan untuk mengurangi respon ini, seperti opioid, obat anestesi lokal, beta bloker, alfa 2 bloker dan vasodilator. Diltiazem merupakan obat alternatif untuk mengurangi gejala kardiovaskuler, dengan efek samping minimal.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah diltiazem efektif untuk mengurangi gejala kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi.

**Metode :** Dengan Uji klinis acak tersamar ganda, 48 pasien status fisik ASA I dan II yang direncanakan operasi elektif dengan anestesi umum di RS. Dr. Kariadi Semarang, dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 24 pasien. Kelompok I menerima 1,5 mg/kgBB lidokain dan kelompok II menerima 0,2 mg/kgBB diltiazem secara bolus intravena sebelum laringoskopi intubasi. Semua pasien tidak diberikan premedikasi. Induksi dengan propofol 2 mg/kgBB dan vecuronium 0.1 mg/kgBB, maintenance dengan N<sub>2</sub>O 50 % dalam oksigen dan isoflurane 1 vol %. Tekanan darah, tekanan arteri rerata, *rate pressure product*, laju jantung dan efek samping dicatat pada 1,3 dan 5 menit setelah intubasi. Data dianalisa dengan *student t-test* dan *ch-square* dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil :** Data demografi dan keadaan klinis awal pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada menit pertama, ketiga dan kelima setelah intubasi endotrakea baik lidokain dan diltiazem mampu mencegah gejala kardiovaskuler, tetapi jika dibandingkan antara kedua kelompok, maka diltiazem terbukti lebih efektif penurunannya dari pada lidokain ( $p < 0,05$ ). Pada penelitian ini tidak didapatkan efek samping.

**Kesimpulan :** Diltiazem 0,2 mg/kgBB intravena lebih efektif dibandingkan lidokain 1,5 mg /kgBB intravena untuk mengurangi dan mencegah peningkatan gejala kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi intubasi endotrakhea.

**Kata kunci :** Diltiazem, lidokain, gejala kardiovaskuler, laringoskopi intubasi.

## DAFTAR ISI

Lembar pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstract.....	v
Daftar isi.....	vii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I. 1. Latar belakang masalah.....	1
I. 2. Rumusan masalah.....	3
I. 3. Tujuan penelitian.....	3
I. 4. Manfaat penelitian.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II. 1. Pengaruh tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea terhadap respon kardiovaskuler.....	4
II. 2. Diltiazem.....	5
II. 3. Lidokain.....	9
<b>BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS, DEFINISI OPERASIONAL, KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI</b>	
III. 1. Kerangka teori.....	13
III. 2. Kerangka konsep.....	14
III. 3. Hubungan antar variabel.....	15
III. 4. Hipotesis.....	15
III. 5. Definisi operasional.....	16
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
IV. 1. Ruang lingkup penelitian.....	17
IV. 2. Desain penelitian.....	17
IV. 3. Populasi dan sampel penelitian.....	18
IV. 4. Cara kerja penelitian.....	20
IV. 5. Kerangka kerja penelitian.....	21
IV. 6. Alat dan obat-obatan.....	22
IV. 7. Data dan analisa data.....	22
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN</b> .....	23
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b> .....	30
<b>BAB VII. KESIMPULAN</b> .....	34
<b>BAB VIII. SARAN</b> .....	35
<b>BAB IX. DAFTAR PUSTAKA</b> .....	36



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang masalah

Laringoskopi dan intubasi endotrakhea merupakan suatu tindakan yang banyak dilakukan pada anestesi umum<sup>1,2</sup>. Tetapi tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea sering menimbulkan refleks simpatis dan simpatoadrenal yang berlebihan, sehingga menimbulkan peningkatan tekanan darah, peningkatan laju jantung, dan aritmia<sup>3,4,5</sup>. Respon ini bersifat sementara, pada orang sehat mungkin tidak membahayakan, tetapi pada pasien dengan faktor resiko sebelumnya seperti hipertensi, *coronary artery disease*, *cerebrovascular disease* dan aneurisma intrakranial sangat berbahaya<sup>3,4,5,6</sup>.

Ada beberapa cara untuk mencegah atau mengurangi respon akibat tindakan laringoskopi intubasi antara lain : Mendalamkan anestesi<sup>4</sup>, menggunakan lidokain intravena, atau topikal<sup>1,6</sup>, opioid<sup>1,6,7</sup>, beta adrenergik bloker, vasodilator ( nitroprussid / nitroglicerin)<sup>8,9</sup> dan kombinasi obat-obat tersebut<sup>8,9,10</sup>. Cara-cara tersebut mempunyai keuntungan dan kelemahan masing-masing.

Lidokain telah dipakai secara luas untuk mengurangi respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi endotrakhea<sup>1,6,9,10</sup>, meskipun para ahli mempunyai pendapat yang kontradiktif, dimana ada sebagian yang menyatakan cukup efektif dan sebagian ahli yang lain menyatakan tidak bermanfaat<sup>6</sup>.

Dosis lidokain : 1,5 mg / KgBB / i.v. efektif untuk mencegah gejala kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea, sedangkan dengan dosis 0,7 mg / KgBB / i.v. tidak efektif mencegah gejala intubasi<sup>6</sup>.

Diltiazem adalah obat antihipertensi golongan antagonis kalsium derivat benzothiazepin, merupakan obat baru yang telah banyak digunakan. Keuntungan dari kalsium antagonis sebagai antihipertensi adalah <sup>11,12,13,14</sup> :

- a. Pada miokardium : mengurangi kontraktilitas otot, mengurangi kebutuhan oksigen dan mencegah terjadinya nekrosis terhadap sel-sel jantung yang telah mengalami iskemik atau injuri,
- b. Pada *pacemaker* : menghambat nodus sino artrialis, menghambat hantaran nodus atrioventrikuler dan menghambat otomatisasi irama ektopik,
- c. Pada otot polos pembuluh darah : mengurangi tonus otot dan menghilangkan kontraksi spastik, baik terhadap pembuluh darah sistemik maupun pembuluh darah tepi.

Diltiazem efektif dalam mengurangi perubahan hemodinamik yang menyertai laringoskopi dan intubasi endotrakhea <sup>10,20,21</sup>, meskipun mekanismenya tidak tepat untuk mencegah gejala kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi endotrakhea, disini diltiazem menghambat pelepasan katekolamin dari kelenjar adrenal dan akhiran saraf simpatis, sehingga tidak terjadi perubahan hemodinamik setelah intubasi <sup>22</sup>.

Mikawa, dkk . membandingkan ketiga golongan kalsium antagonis (verapamil 0,1 mg / KgBB, diltiazem 0,2 mg / KgBB dan nikardipin 30ug / KgBB) untuk mengontrol respon kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi endotrakhea dengan hasil verapamil 0,1 mg / Kg BB lebih efektif untuk mencegah gejala kardiovaskuler, tetapi tidak dapat menekan kenaikan laju jantung<sup>11</sup>.

Nishina Kaharu, dkk. menyatakan diltiazem 0,2 mg / KgBB lebih efektif untuk mencegah gejala kardiovaskuler akibat ekstubasi endotrakhea dibandingkan dengan diltiazem 0,1 mg / KgBB dan lidokain 1 mg / KgBB <sup>10,12</sup>.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, peneliti ingin meneliti apakah pemberian diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler dibandingkan pemberian lidokain 1,5 mg / KgBB intravena.

## **1.2. Rumusan masalah**

- 1.2.1. Tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea sering menimbulkan refleks simpatis dan simpatoadrenal yang berlebihan, sehingga menimbulkan peningkatan tekanan darah, peningkatan laju jantung.
- 1.2.2. Diltiazem efektif dalam mengurangi perubahan hemodinamik yang menyertai laringoskopi dan intubasi endotrakhea.
- 1.2.3. Apakah pemberian diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler dibandingkan pemberian lidokain 1,5 mg / KgBB intravena

## **1.3. Tujuan penelitian**

Untuk mencari bukti obyektif apakah pemberian diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea lebih efektif dibandingkan dengan pemberian lidokain 1,5 mg / KgBB intravena.

## **1.4. Manfaat penelitian**

Bila ternyata diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea cukup efektif, maka diltiazem merupakan obat alternatif untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi dan intubasi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Pengaruh tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea terhadap respon kardiovaskuler

Tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea akan menyebabkan terjadinya peningkatan rangsang simpatis akibat adanya penekanan pada saraf *laryngeus superior* dan saraf *reccuren laryngeus* oleh ujung laringoskop maupun oleh pipa endotrakhea<sup>1,3,4</sup>. Peningkatan rangsang simpatis ini akan menyebabkan kelenjar suprarenalis mensekresi hormon adrenalin dan noradrenalin sehingga akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah dan laju jantung<sup>24</sup>. Semakin kuat dan semakin lama rangsangan maka akan semakin banyak hormon disekresi sehingga lonjakan tekanan darah maupun laju jantung akan terjadi<sup>5</sup>.

#### Efek rangsang simpatis terhadap jantung

Rangsang simpatis terhadap jantung akan menimbulkan efek yang berlawanan dengan efek yang terjadi pada rangsangan terhadap nervus vagus, yaitu<sup>1,3,5</sup>.

1. Meningkatkan kecepatan timbulnya impuls pada nodus SA.
2. Meningkatkan kecepatan rangsang terhadap semua bagian jantung.
3. Meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung.

#### Mekanisme efek rangsang simpatis

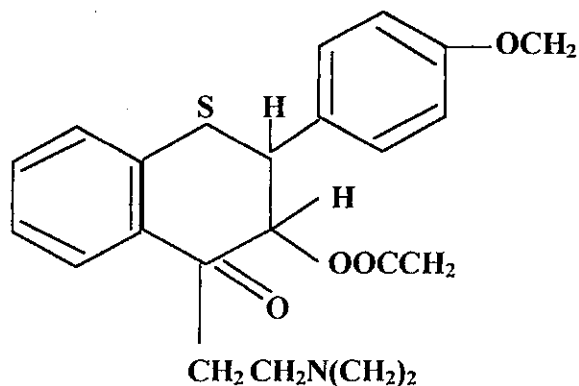
Perangsangan terhadap syaraf simpatis akan menyebabkan kelenjar suprarenalis mensekresi hormon adrenalin dan nor adrenalin, hormon ini akan meningkatkan permeabilitas

membran sel terhadap natrium dan kalsium sehingga terhadap nodus SA akan berakibat meningkatnya frekuensi denyut jantung. Peningkatan permeabilitas terhadap kalsium akan meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung<sup>1,3,5,14,17</sup>.

## 2.2. Diltiazem

Diltiazem merupakan obat penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker* atau *calcium entry blocker* atau *calcium antagonist*) adalah obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  melewati kanal yang terdapat pada membran sel (sarkolema)<sup>14,17,18</sup>.

### Rumus Kimia :



### Farmakodinamik dan farmakokinetik

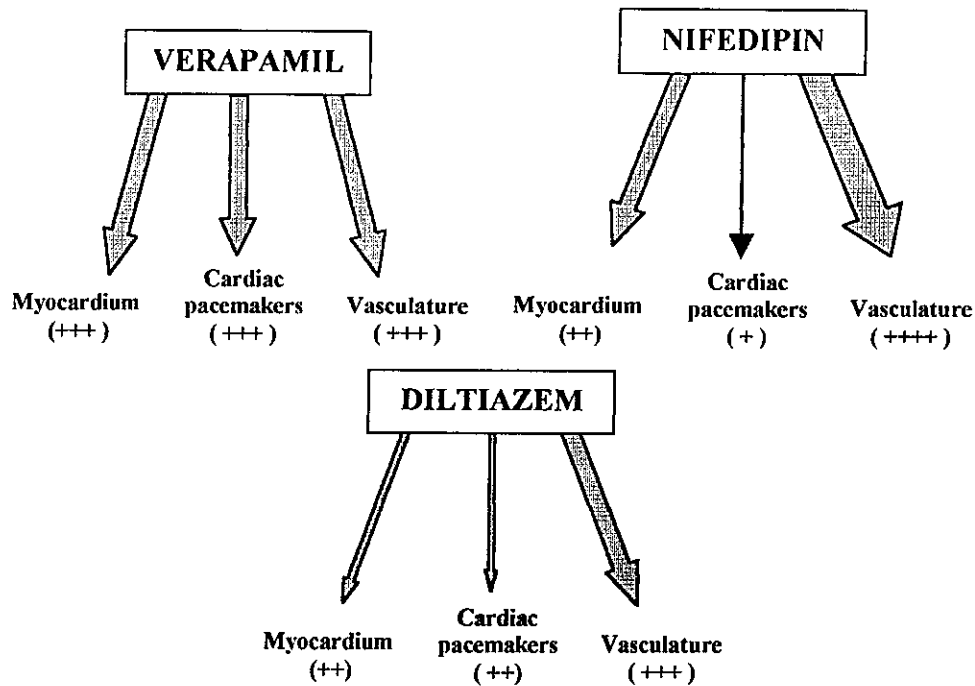
Secara kimiawi obat-obat antagonis kalsium dapat dibagi menjadi tiga golongan<sup>17,18,19,20</sup>:

- Derivat papaverin, misalnya verapamil dan gallopamil
- Derivat dihydropyridin, misal nifedipin, nimodipin, nicardipin dan felodipin
- Derivat benzothiazepin, misal Diltiazem

Secara umum obat-obat antagonis kalsium mempunyai efek farmakodinamik sebagai berikut<sup>17,18,19</sup> :

- a. Pada miokardium : mengurangi kontraktilitas otot, mengurangi kebutuhan oksigen dan mencegah terjadinya nekrosis terhadap sel-sel jantung yang telah mengalami iskemik atau injuri.
- b. Pada *pacemaker* : menghambat nodus sino artrial, menghambat hantaran nodus atrioventrikuler dan menghambat otomatisasi irama ektopik.
- c. Pada otot polos pembuluh darah : mengurangi tonus otot dan menghilangkan kontraksi spastik, baik terhadap pembuluh darah sistemik maupun pembuluh darah tepi.

Sifat farmakodinamik tersebut terdapat baik pada derivat papaverin, dyhydropyridin maupun benzothiazepin. Akan tetapi masing-masing golongan mempunyai aksentuasi tersendiri terhadap salah satu efek farmakodinamik tersebut<sup>20</sup>. Derivat benzothiazepin mempunyai posisi di tengah-tengah antara kedua golongan lainnya<sup>17</sup>. Gambar dibawah ini menunjukkan skematik karakteristik masing-masing golongan obat antagonis kalsium yang diwakili oleh verapamil, nifedipin dan diltiazem.



Gambar 1. Perbedaan potensi antagonis kalsium dalam dosis terapi terhadap *myocardium*, *cardiac pacemaker* dan pada pembuluh darah. (diambil dari kepustakaan 17)

**Farmakokinetik obat antagonis kalsium** <sup>17,18,19,20</sup>:

	Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
Dosage (i.v) ug/Kg	5-15	150	75-150
Absorbtion oral ( % )	> 90	> 90	> 90
Bioavaitability (%)	65-70	10-22	20-40
Onset of action			
Sublingual (min)	3		
Oral (min)	<20	<30	<30
Inject (min)	3	3	3
Terapeutic plasma concentration (ng/ml)	25-100 ( $7 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-7} M$ )	15-100 ( $3.2 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-7} M$ )	30-130 ( $7 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-7} M$ )
Protein binding (%)	90	90	80

<b>Plasma half time</b>			
<b>Initial fast (min)</b>	<b>150-180</b>	<b>15-30</b>	<b>20</b>
<b>Slow (<math>\beta</math>) (h)</b>	<b>5</b>	<b>3-7</b>	<b>4</b>
<b>Metabolism</b>	<b>Extensively metabolized to an inert free acid and lactone</b>	<b>Extensive 1 st pass hepatic extraction 97% of oral dose)</b>	<b>Extensively deacetylated</b>
<b>Excretion</b>	<b>70 1 st day</b>	<b>50 1 st day</b>	
<b>Renal (%)</b>	<b>(80 total)</b>	<b>(70 total)</b>	<b>35 (total)</b>
<b>Fecal (%)</b>	<b>&lt;15</b>	<b>15</b>	<b>65</b>

Semua jenis antagonis kalsium dimetabolisme di hati. Dalam jumlah sedikit, ekskresi utuh dalam bentuk aktif<sup>18,19</sup>. Sehingga pada gangguan fungsi ginjal tidak ada perubahan farmakokinetik yang berarti. Sedangkan pada sirosis hepatis dan pada usia lanjut, kemampuan metabolik dihati menurun, sehingga dosis harus dikurangi<sup>20</sup>.

### **Indikasi**

Diltiazem seperti obat kalsium antagonis lainnya diindikasikan pada keadaan hipertensi emergensi, hipertensi perioperatif, supraventrikel takikardi, dan pada unstable angina pectoris<sup>14,19,20</sup>.

### **Dosis**

Pada angina pectoris dan hipertensi dapat diberikan 0,2-0,35 mg / KgBB diberikan perlahan 1- 3 menit, dan bila tidak ada respon dilanjutkan dengan diltiazem drip 5 – 15 ug / KgBB / menit<sup>14,19</sup>.



### Kontraindikasi

Diltiazem jangan diberikan pada penderita dengan gagal jantung, blok AV derajat 2 – 3, hipotensi, syok kardiogenik<sup>19</sup>.

### Efek samping

Efek samping utama diltiazem adalah efek farmakologisnya pada jantung dan pembuluh darah yaitu<sup>19</sup>:

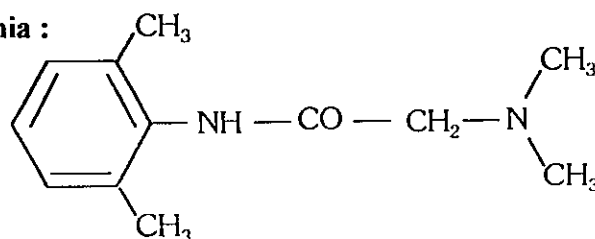
- Vasodilatasi
- Efek inotropik negatif
- Adanya depresi konduksi AV
- Depresi nodus SA

Efek samping vasodilatasi yang berlebihan berupa nyeri kepala, muka merah, udem perifer dan hipotensi. Kemungkinan terjadinya gagal jantung lebih besar bila diltiazem diberikan bersama obat yang sinergis inotropik negatif, misal penyekat  $\beta$ <sup>19</sup>.

## 2.3 Lidokain

Lidokain termasuk obat anestesi lokal golongan amide. Obat ini juga merupakan obat anti aritmia yang efektif dan paling sering digunakan secara intravena, dengan cara mencegah depolarisasi pada membran saraf melalui penghambatan masuknya ion natrium.<sup>14,15</sup>

Rumus Kimia :



## **Farmakologi**

### **Farmakodinamik**

Lidokain merupakan suatu stabilisator membran dengan efek pokok elektrofisiologinya meliputi pengurangan durasi potensial, periode refrakter efektif, respon dan otomatisasi membran. berefek kecil terhadap nodus sinus atrial dan atrioventrikuler pada jantung normal <sup>25</sup>.

Pada penderita dengan gangguan konduksi atrioventrikuler sebelumnya dapat menginduksi blokade jantung total atau henti jantung.

Pada Atrioventrikular blok total, lidokain dapat menyebabkan bradikardi berat sampai asistole.

Lidokain bekerja khusus pada kanal natrium yaitu dengan menghambat  $\pm 50\%$  kanal natrium pada tiap aksi potensial dalam serabut purkinje dan ventrikel. Lidokain memperpendek masa aksi potensial, sehingga waktu diastolik akan memanjang.

Lidokain mempunyai efek elektrofisiologi yang kecil pada jaringan jantung normal. Sebaliknya, sebagian kanal natrium yang terdepolarisasi tetap terhambat selama diastolik. Lidokain menekan aktifitas listrik jaringan aritmogenik yang terdepolarisasi, faktor ini nampaknya yang bertanggung jawab bahwa lidokain sangat efektif untuk menekan aritmia yang berhubungan dengan depolarisasi, tetapi kurang efektif terhadap aritmia yang terjadi pada jaringan dengan polarisasi normal (fibrilasi atrium).

Lidokain menurunkan masa kerja potensial aksi dan masa refrakter efektif pada serabut otot ventrikel dan purkinje secara bermakna tetapi tidak berefek pada atrium. Lidokain meninggikan nilai ambang fibrilasi ventrikel pada serabut purkinje

lidokain meningkatkan konduksi ion  $K^+$  transmembran tetapi tidak mempengaruhi potensial membran istirahat. Pada depolarisasi parsial awal potensial membran, lidokain menurunkan respon ion  $Na^+$  pada kanal cepat yang disebabkan oleh peningkatan aliran ion K keluar hal ini merupakan pengaruh langsung konsentrasi ion  $K^+$  ekstrasel<sup>15,25</sup>.

### **Toksisitas**

Toksisitas utama obat ini terhadap sistim syaraf pusat. Kejang dapat terjadi, sedang efek yang lebih ringan meliputi agitasi, disorientasi, euforia, pandangan kabur, dan mengantuk. Kejang biasanya berlangsung singkat dan berespon baik dengan diazepam. Secara umum bila kadarnya dalam plasma tidak mencapai 9  $\mu\text{g/ml}$ , maka lidokain dapat ditoleransi dengan baik<sup>15,25</sup>.

### **Farmakokinetik**

Lidokain hanya efektif bila diberikan secara intravena, pada pemberian per oral kadarnya dalam plasma sangat kecil dan dicapai dalam waktu yang lama. Pada pemberian intravena kadar puncak dicapai dalam waktu 3 - 5 menit dan waktu paruh 30 - 120 menit<sup>15,25</sup>.

Lidokain hampir semuanya dimetabolisme di hepar dan hanya sekitar 3 % tampak tidak berubah dalam urin. Ekskresi melalui urin dalam bentuk sudah mengalami perubahan. Satu metabolit yang mungkin toksik adalah *monoethylglycinnydine*. Lidokain dalam plasma 50 % terikat oleh albumin. Pada penderita dengan payah jantung atau penyakit hepar, dosis harus dikurangi karena waktu paruh dan volume distribusinya akan memanjang<sup>15,25</sup>.

Indikasi utama lidokain adalah disamping untuk anestesi lokal dipakai untuk mencegah takhikardi ventrikel dan mencegah fibrilasi setelah infark miokard akut. Lidokain tidak efektif pada aritmia supraventrikuler, kecuali yang berhubungan dengan sindroma "*Wolf Parkinson White*" atau karena keracunan obat digitalis<sup>14,15,25</sup>.

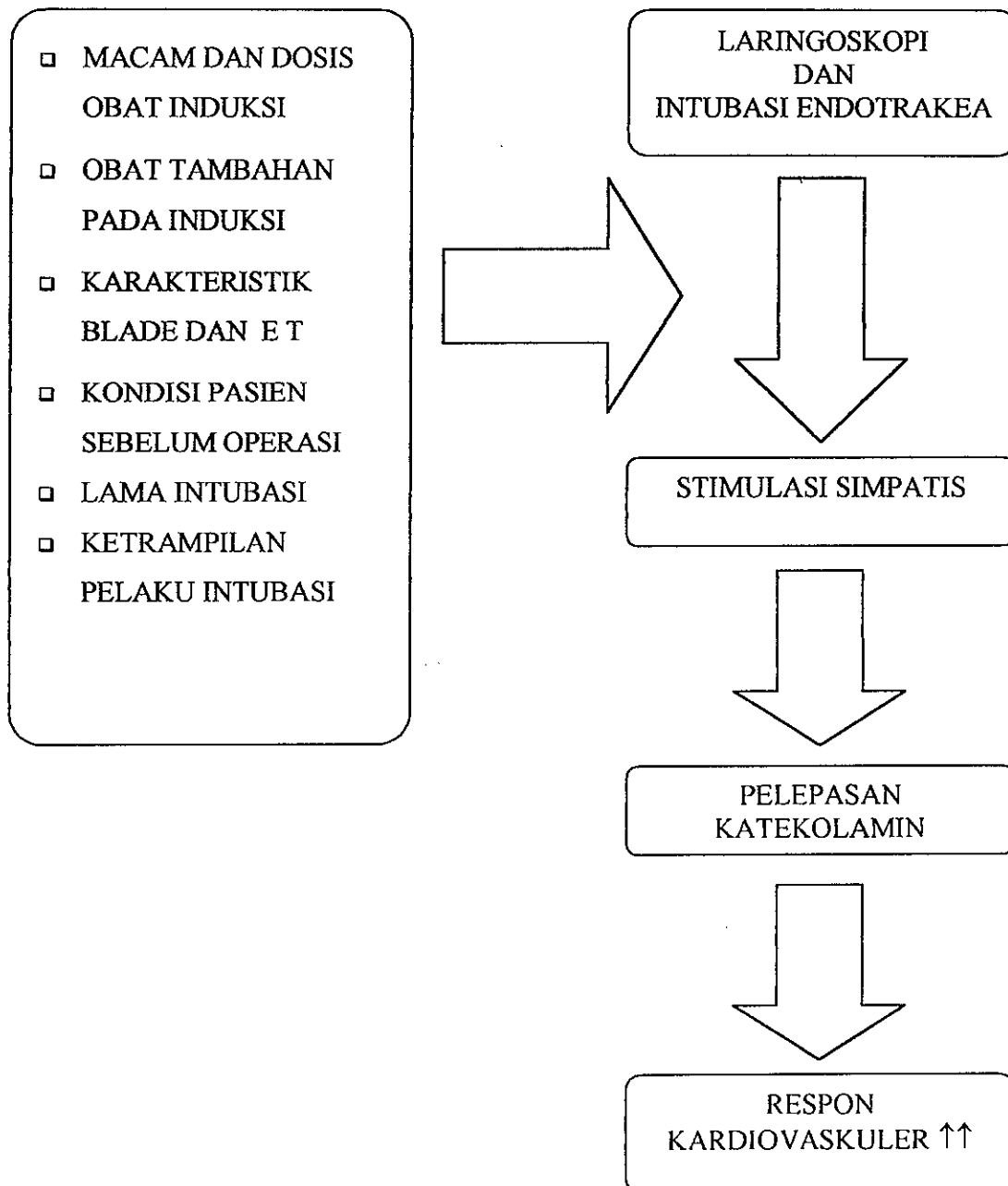
### Dosis

Sebagai obat anestesi lokal lidokain dapat diberikan maksimal 3 – 4 mg/kgBB, bila dengan penambahan adrenalin dosis dapat ditingkatkan maksimal 6 mg/kgBB<sup>14,15</sup>.

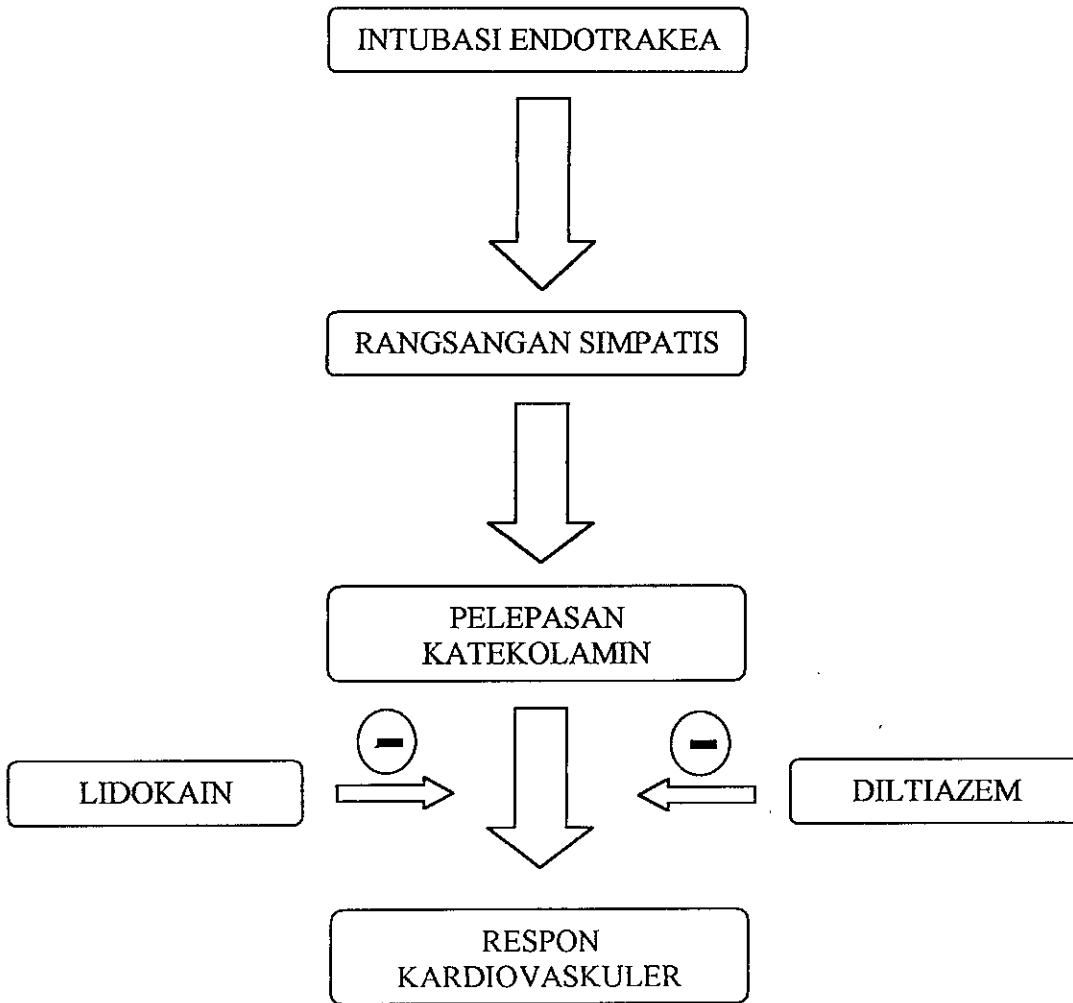
Sebagai terapi anti aritmia ventrikuler (takhikardi ventrikel) lidokain diberikan 1 – 1,5 mg/kgBB bolus intravena kemudian diikuti infus 1-4 mg/menit<sup>25</sup>. Cara ini biasanya menghasilkan kadar terapi dalam plasma 2 – 6 mg/L, bila tidak diikuti infus, kadar dalam plasma akan menurun dalam 30 menit setelah dosis bolus, hal ini memerlukan bolus lanjutan 0,5 mg/kgBB<sup>25</sup>.

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP,**  
**HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS, DEFINISI OPERASIONAL,**  
**KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI**

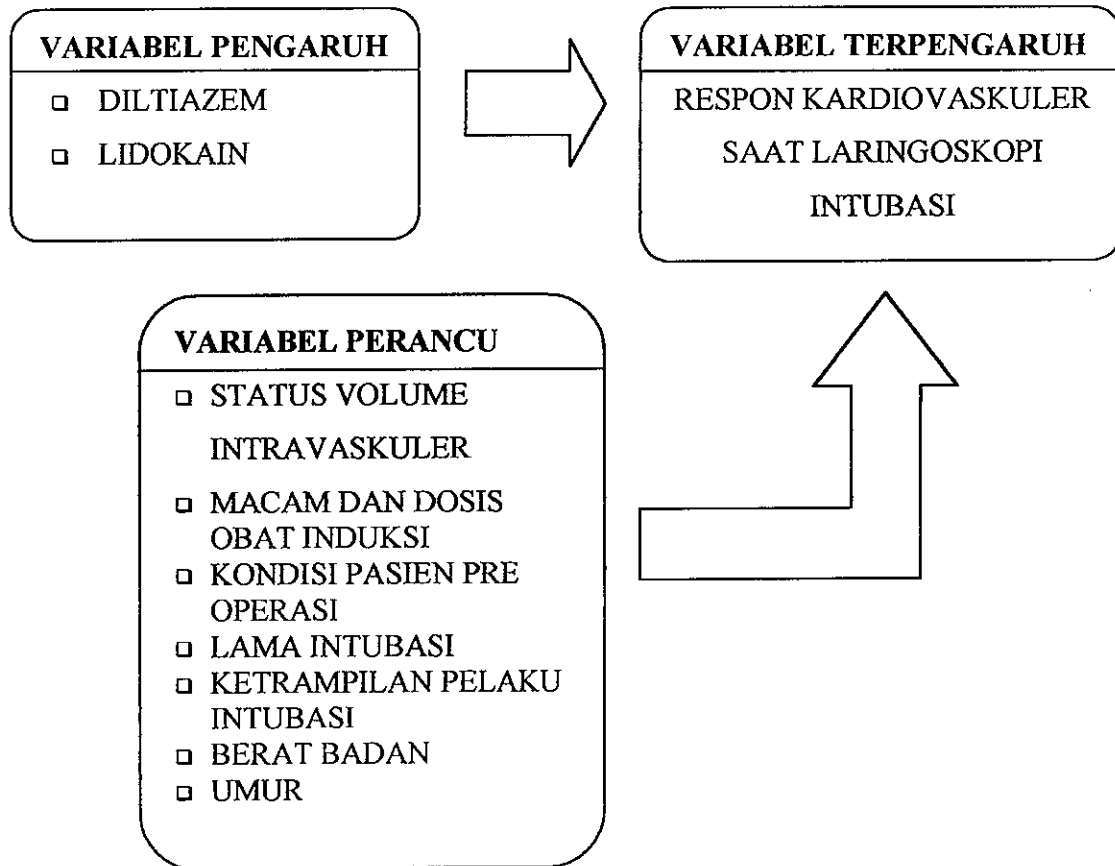
**III.1. Kerangka teori**



### III.2. Kerangka konsep



### III.3. Hubungan antar variabel



### III.4. Hipotesis

Pemberian diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi intubasi endotrakea lebih efektif dalam mengurangi respon kardiovaskuler dibandingkan dengan lidokain 1,5 mg / KgBB intravena.

### III.5. Definisi operasional

1. Respon kardiovaskuler : Respon perubahan yang terjadi pada tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (LJ).
2. Alat untuk mengukur respon kardiovaskuler : monitor non invasive *Siemens SC 7000*
3. Intubasi endotrakea : Penempatan pipa endotrakea kedalam trakea melalui mulut dengan lama intubasi maksimal 30 detik.
4. Alat laringoskop ; menggunakan laringoskop standard daun lengkung (Macintosh).
5. Pipa endotrakhea : dari bahan karet dengan ukuran disesuaikan dengan penderita.
6. Teknik intubasi yang digunakan adalah intubasi orotrakhea.
7. Obat yang digunakan adalah :
  - a. Diltiazem  
Diltiazem 0,2 mg / KgBB diencerkan dengan aqua pro injeksi sampai 10 cc dalam semprit 10 cc
  - b. Lidokain  
Lidokain 1,5 mg / KgBB diencerkan dengan aqua pro injeksi sampai 10 cc dalam semprit 10 cc



## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### IV.1 Ruang lingkup penelitian

##### IV. 1. 1. Subjek penelitian

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

##### IV. 1. 2. Tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

##### IV.1. 3. Waktu penelitian

Penelitian dimulai setelah usulan penelitian ini disetujui dan direncanakan berlangsung dalam waktu 6 – 8 minggu.

#### 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)<sup>18</sup> dengan cara *double blind randomized controlled 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<sup>26,27,28</sup>.

Skema penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut :

$$R : \frac{RKVI \rightarrow DILTIAZEM \rightarrow RKV2}{RKV3 \rightarrow LIDOKAIN \rightarrow RKV4}$$

RKVI dan RKV3 : respon kardiovaskuler sebelum intubasi

RKV2 dan RKV4 : respon kardiovaskuler sesudah intubasi

#### **IV.1 Populasi dan sampel penelitian**

Penelitian dilakukan terhadap pasien yang akan menjalani operasi efektif di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang, dengan anestesi umum yang dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakhea oral, dengan :

##### **Kriteria inklusi :**

- Usia antara 15 – 60 tahun
- Pria dan wanita, untuk wanita tidak sedang hamil.
- Status fisik ASA I atau II, Mallampati I atau II
- Tekanan darah dalam batas normal (110-130/70-90 mmHg)
- Laju jantung irama sinus normal (70-100 kali/menit)
- Tidak ada kelainan jantung, Hati, ginjal, cerebrovaskular disease, dan dehidrasi,
- Tidak sedang minum obat-obatan
- Berat badan dalam batas normal/baik.

##### **Kriteria eksklusi :**

- Laringoskopi dan intubasi lebih dari 30 detik.
- Terjadi efek samping yang memerlukan intervensi.

Untuk menghitung besarnya sampel pada penelitian ini (penelitian dengan 2 kelompok berpasangan) secara statistik adalah <sup>26,27,28</sup> :

$$N1 = N2 = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right]^2$$

N = jumlah sampel

Sd = perkiraan simpangan baku = 15 mmHg

d = selisih rerata kedua kelompok = 10 mmHg

$\alpha$  = tingkat kemaknaan = 0,05 ( 95% )

$\beta$  = tingkat ketajaman (power) = 0.10 ( 90% )

Z $\alpha$  = 1.960 ( tabel Z )

Z $\beta$  = 1.282 ( tabel Z )

Dari perhitungan didapatkan jumlah sampel : n = 23,65 orang dibulatkan menjadi 24 orang

Total sampel adalah 48 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

Kelompok I = 24 orang

Kelompok II = 24 orang.

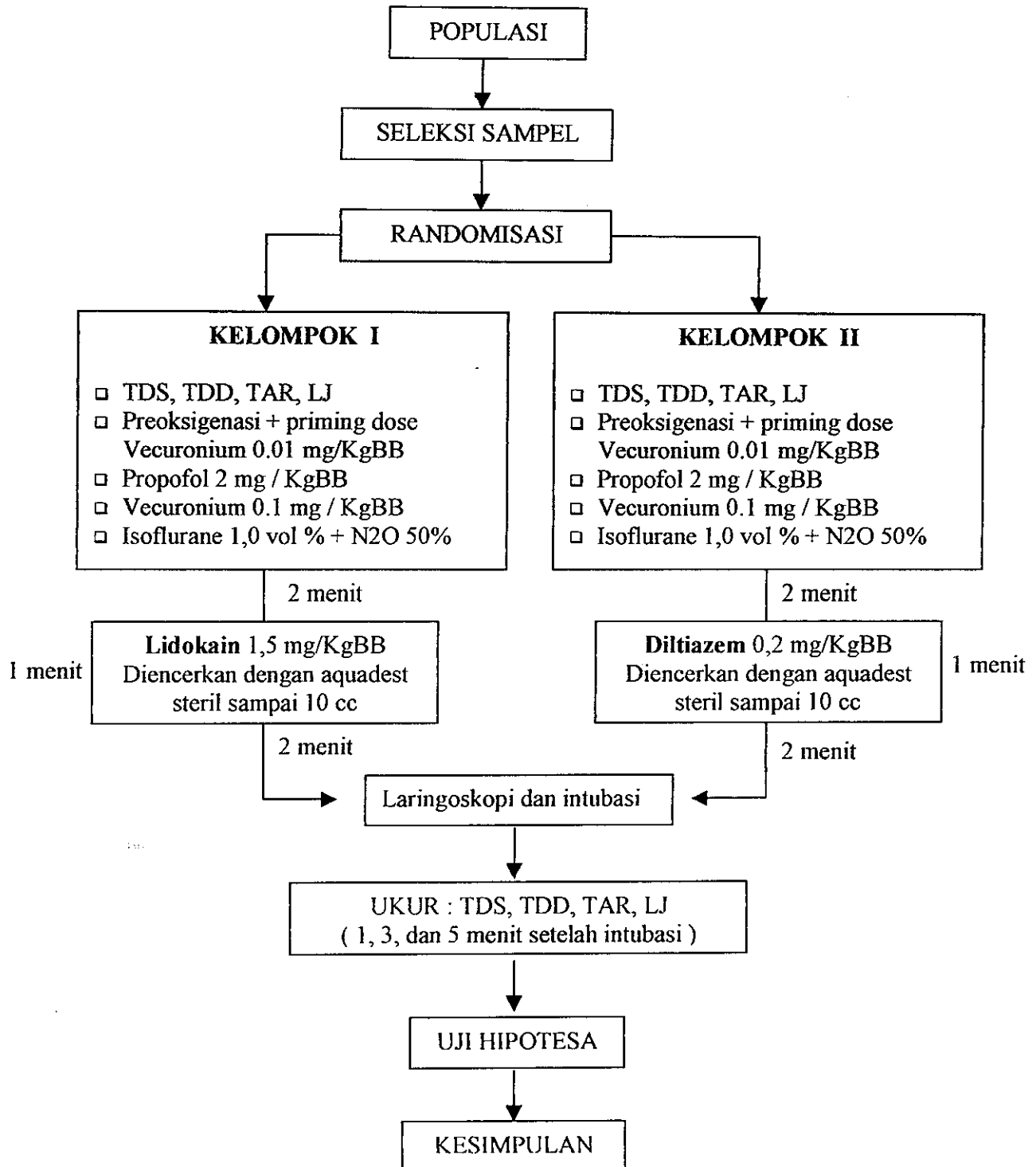
Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara consecutive, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria tersebut diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Seleksi penderita sesuai dengan kriteria yang ditentukan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

#### IV.1 Cara kerja penelitian

Seleksi penderita dilakukan pada saat kunjungna pra bedah, penderita yang sebelumnya telah 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 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 ( TDS ) dan diastolik ( TDD ), tekanan arteri rerata ( TAR ) dan laju jantung ( LJ ) sebagai data dasar. Tiga menit setelah preoksigenasi 100% penderita diberikan priming dose dengan vecuronium 0.01 mg/KgBB , diinduksi dengan propofol 2 mg/KgBB sampai refleks bulu mata hilang, agen inhalasi dibuka dengan isoflurane 1% + N2O 50% - O2 50% kemudian diberikan vecuronium 0.1 mg/KgBB untuk fasilitasi intubasi, kemudian setelah dua menit diberikan lidokain 1,5 mg / KgBB ( kelompok I ) dan Diltiazem 0,2 mg / KgBB (kelompok II) masing-masing diencerkan dalam semprit 10 cc dan diinjeksikan intravena dalam 1 menit, dua manit setelah lidokain atau diltiazem dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakhea. Respon kardiovaskuler diukur pada menit ke 1, 3, dan 5 setelah intubasi. Selama penelitian juga diamati adanya efek yang tidak diinginkan seperti alergi, batuk, hipotensi, hipertensi, takikardi, bradikardi dan aritmia. Penderita dikeluarkan dari penelitian bila selama laringoskopi dan 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

- Insfus set, abbocath, dan cairan NaCl 0,9%
- Stetoskop
- Pengukur tekanan darah dan laju jantung
- Mesin anestesi dragger
- Pengukur waktu jam tangan
- Semprit 3 cc dan 5 cc
- Propofol, Vecuronium, Lidokain, Diltiazem, Isoflurane, 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 I ( Lidokain ) dan kelompok II ( Diltiazem ) sesuai dengan nomor dan kode pada setiap lembar penelitian. Setelah sampel terkumpul, data kemudian ditabulasi berdasarkan macam variabel dan diolah dengan SPSS ver 10,0 .

Data ditampilkan dalam bentuk nilai rerata  $\pm$  simpang baku ( *means  $\pm$  SD* ). Data dasar diolah dengan uji *Levene's test* dengan signifikansi  $> 0,05$  yang menunjukkan data cukup homogen, maka dilanjutkan dengan uji t ( *student-t test* ). Bila data dasar antar kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka tidak bisa dilakukan uji t, sebagai alternatif dipakai uji analisa 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<sup>26,27,28</sup>.

**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 kelompok 24 orang. Kelompok I mendapat Lidokain 1,5 mg / KgBB intravena dan kelompok II mendapat Diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena. Tidak ada sampel yang dikeluarkan dalam penelitian ini.

Tabel 1. Data karakteristik demografi kelompok Lidokain dan Diltiazem

<i>Variabel</i>	<i>LIDOKAIN</i> ( N = 24 )	<i>DILTIAZEM</i> ( N = 24 )	<i>P</i>
<i>Status Fisik ASA</i>			
<i>I</i>	19	21	0,701
<i>II</i>	5	3	
<i>Jenis Kelamin</i>			
<i>Laki-laki</i>	8	16	0,62
<i>Perempuan</i>	16	8	
<i>U m u r (thn)</i>	31,67 ± 13,4	31,88 ± 31,88	0,956
<i>Berat Badan (kg)</i>	50,00 ± 6,9	51,92 ± 8,7	0,407
<i>Tinggi Badan (cm)</i>	156,75 ± 6,85	160,54 ± 6,36	0,053

Data untuk umur, berat badan dan tinggi badan disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, sedang data untuk ASA dan jenis kelamin analisa data dengan *chi-square*. Dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Dari data dasar subyek penelitian di atas ternyata pada kedua kelompok tersebut secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), hal ini menunjukkan kedua kelompok layak untuk dibandingkan.

Tabel 2. Data karakteristik Respon kardiovaskuler sebelum tindakan laringoskopi intubasi

<i>Variabel</i>	<i>LIDOKAIN</i> ( N = 24 )	<i>DILTIAZEM</i> ( N = 24 )	<i>P</i>
<i>TDS ( mmHg )</i>	129,92 ± 13,8	128, 46 ± 11,6	0,694
<i>TDD ( mmHg )</i>	79,75 ± 7,3	79, 67 ± 7,6	0,969
<i>TAR ( mmHg )</i>	96,58 ± 8,6	95, 92 ± 8,7	0,792
<i>LJ ( X / mnt )</i>	89,38 ± 9,18	91, 83 ± 9,6	0,370
<i>RPP ( mmHg )</i>	11650,50 ± 1986,345	11837,17 ± 1952,605	0,744

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$   
TDS = Tekanan darah sistolik  
TDD = Tekanan darah diastolik  
TAR = Tekanan arteri rerata  
LJ = Laju jantung  
RPP = *Rate Pressure Product*

Atas dasar hasil uji statistik yang dilakukan pada data dasar subyek dan karakteristik hemodinamik sebelum tindakan yang menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) antara kedua kelompok, maka keduanya layak untuk diperbandingkan.

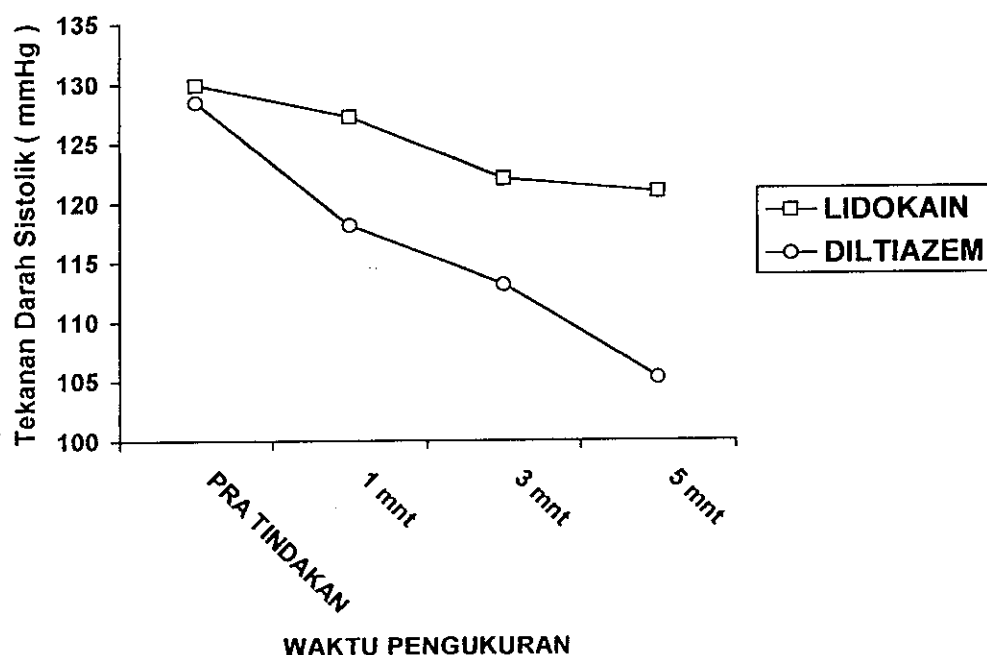


Tabel 3. Perubahan rerata Tekanan Darah Sistolik (TDS) pada kedua kelompok

<i>Variabel</i>	<i>LIDOKAIN</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>DILTIAZEM</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>P</i>
<i>Sebelum tindakan</i>	129,92 ± 13,8	128,46 ± 11,6	0,694
<i>Pasca tindakan</i>			
<i>Menit ke 1</i>	127,25 ± 13,4	118,13 ± 11,6	0,013
<i>Menit ke 3</i>	122,04 ± 12,9	113,13 ± 10,3	0,011
<i>Menit ke 5</i>	120,96 ± 12,8	105,29 ± 9,6	0,000

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Perubahan rerata Tekanan Darah Sistolik sebelum tindakan dan sesudah tindakan pada kedua kelompok menunjukkan : Sebelum tindakan terdapat perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada pasca tindakan ( $p < 0,05$ )



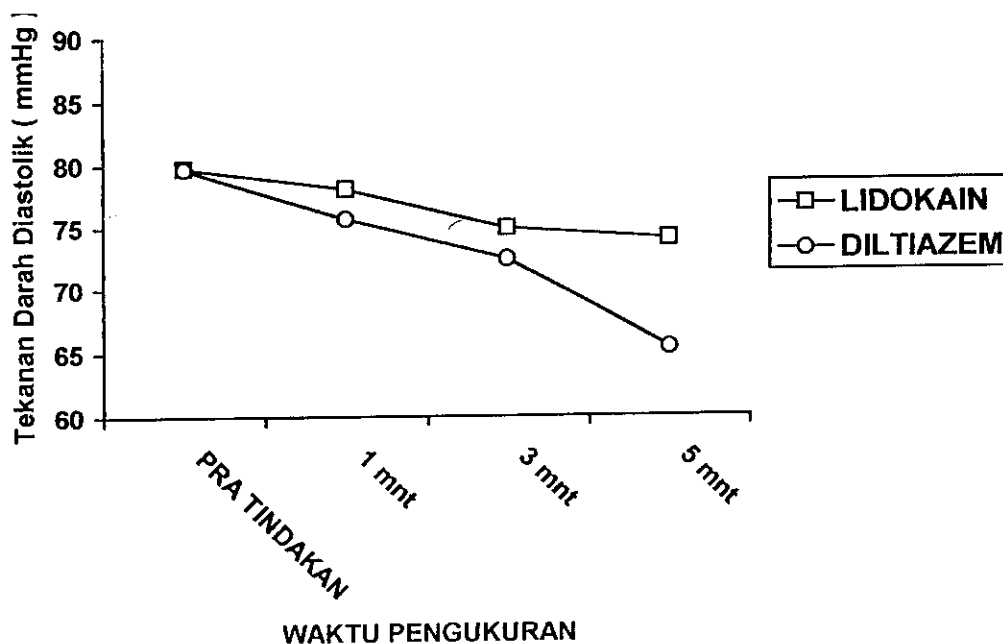
Grafik I. Perubahan rerata Tekanan Darah Sistolik (TDS) pada kedua kelompok

Tabel 4. Perubahan rerata Tekanan Darah Diastolik (TDD) pada kedua kelompok

Variabel	LIDOKAIN ( N = 24 ) (mmHg)	DILTIAZEM ( N = 24 ) (mmHg)	P
Sebelum tindakan	79,75 ± 7,3	79,67 ± 7,6	0,969
Pasca tindakan			
Menit ke 1	78,08 ± 6,9	75,71 ± 7,34	0,256
Menit ke 3	74,96 ± 6,71	72,50 ± 6,93	0,011
Menit ke 5	74,08 ± 6,83	65,38 ± 6,38	0,000

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Perubahan rerata Tekanan Darah Diastolik sebelum tindakan dan sesudah tindakan pada kedua kelompok menunjukkan : Sebelum tindakan terdapat perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dan pada 1 menit pasca tindakan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) serta pada 3 dan 5 menit pasca tindakan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



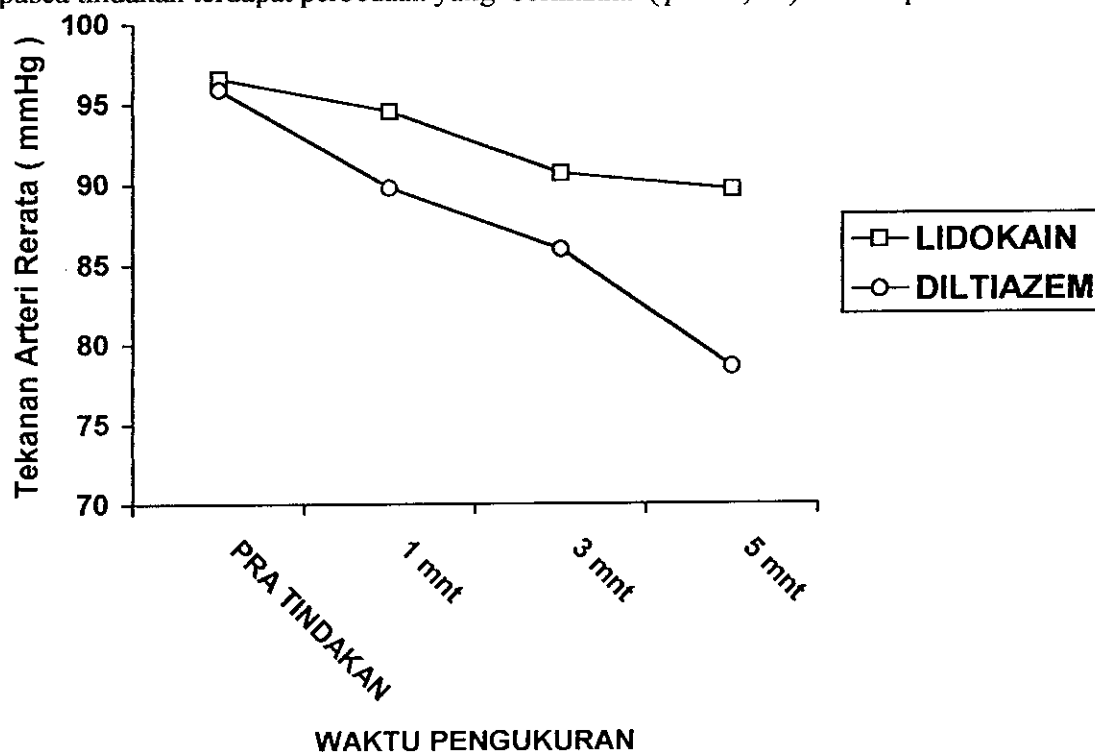
Grafik 2. Perubahan rerata Tekanan Darah Diastolik (TDD) pada kedua kelompok

Tabel 5. Perubahan rerata Tekanan Arteri Rerata (TAR) pada kedua kelompok

<i>Variabel</i>	<i>LIDOKAIN</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>DILTIAZEM</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>P</i>
<i>Sebelum tindakan</i>	96,58 ± 8,6	95, 92 ± 8,7	0,792
<i>Pasca tindakan</i>			
<i>Menit ke 1</i>	94,54 ± 8,47	89,79 ± 8,04	0,054
<i>Menit ke 3</i>	90,69 ± 8,10	86,00 ± 7,79	0,048
<i>Menit ke 5</i>	89,70 ± 8,07	78,62 ± 7,10	0,000

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Perubahan rerata Tekanan Arteri Rerata sebelum tindakan dan sesudah tindakan pada kedua kelompok menunjukkan : Sebelum tindakan terdapat perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dan pasca tindakan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) kecuali pada menit ke1.



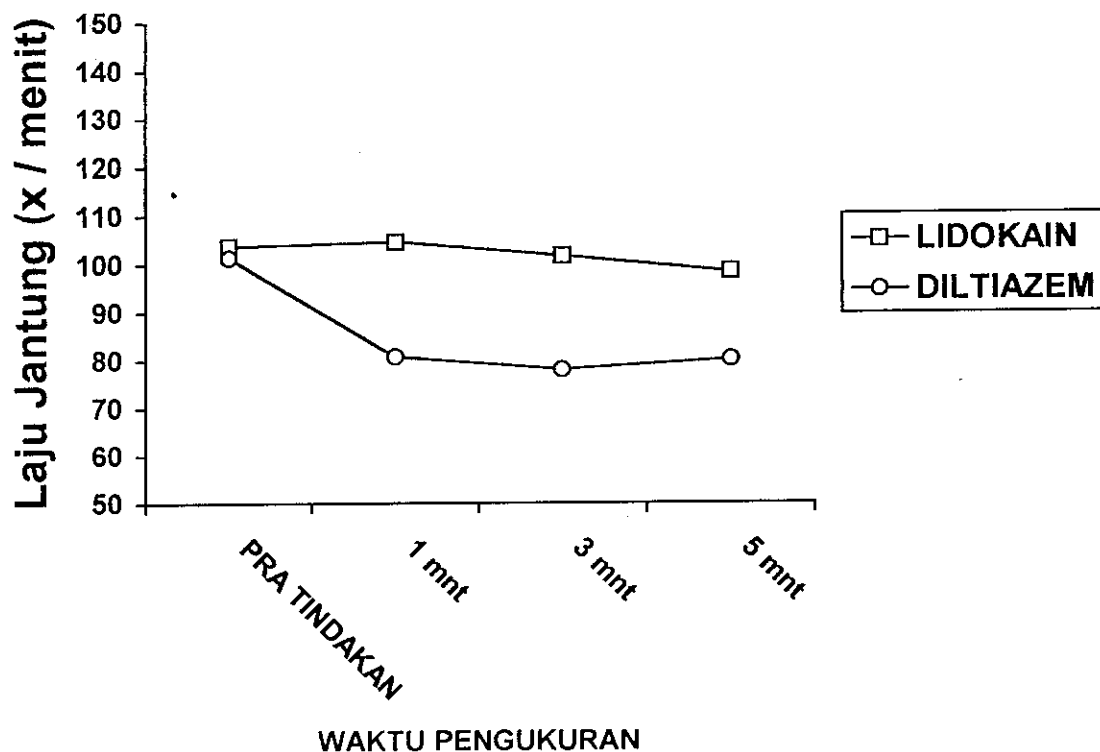
Grafik 3. Perubahan rerata Tekanan Arteri Rerata (TAR) pada kedua kelompok

Tabel 6. Perubahan rerata Laju Jantung ( LJ ) pada kedua kelompok

<i>Variabel</i>	<i>LIDOKAIN</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>DILTIAZEM</i> ( N = 24 ) (mmHg)	<i>P</i>
<i>Sebelum tindakan</i>	103,71 ± 9,18	91,83 ± 9,6	0,370
<i>Pasca tindakan</i>			
<i>Menit ke 1</i>	104,63 ± 8,98	80,75 ± 6,99	0,000
<i>Menit ke 3</i>	101,71 ± 6,66	78,04 ± 6,49	0,000
<i>Menit ke 5</i>	98,47 ± 2,44	80,29 ± 6,85	0,000

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Perubahan rerata Laju Jantung sebelum tindakan dan sesudah tindakan pada kedua kelompok menunjukkan : Sebelum tindakan terdapat perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dan pasca tindakan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



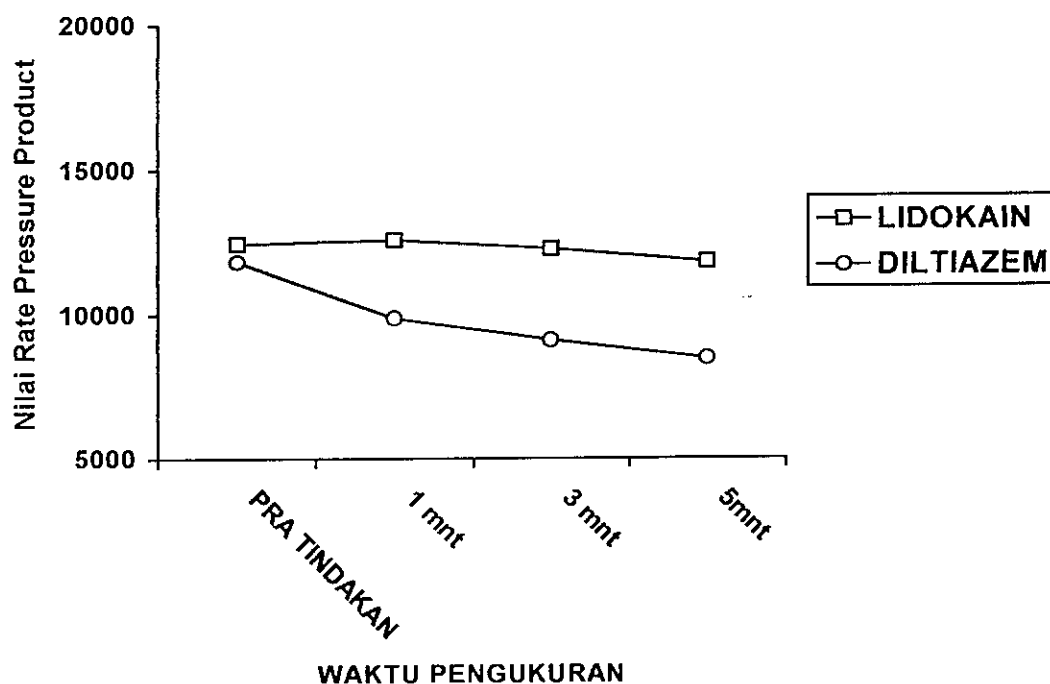
Grafik 4. Perubahan rerata Laju Jantung (LJ) pada kedua kelompok

Tabel 7. Perubahan rerata Nilai *Rate Pressure Product* ( RPP ) pada kedua kelompok

<i>Variabel</i>	LIDOKAIN ( N = 24 )	DILTIAZEM ( N = 24 )	P
<i>Sebelum tindakan</i>	12437,69 ± 1986,345	11837,17 ± 1952,605	0,744
<i>Pasca tindakan</i>			
<i>Menit ke 1</i>	12557,41 ± 1836,056	9880,04 ± 619	0,000
<i>Menit ke 3</i>	12271,74 ± 1746,314	9131,42 ± 503	0,000
<i>Menit ke 5</i>	11831,29 ± 1594,398	8484,63 ± 020	0,000

Data disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan analisa data dengan *t test*, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

Perubahan rerata nilai *Rate pressure product* sebelum tindakan dan sesudah tindakan pada kedua kelompok menunjukkan : Sebelum tindakan terdapat perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dan pasca tindakan menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



Grafik 5. Perubahan nilai *Rate Pressure Product* (RPP) pada kedua kelompok

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Beberapa cara untuk mengurangi gejala kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi intubasi antara lain : Mendalamkan anestesi<sup>4</sup>, menggunakan lidokain intravena, atau topikal<sup>1,6</sup>, opioid<sup>1,6,7</sup>, beta adrenergik bloker, alfa adrenergik bloker, vasodilator ( nitroprussid / nitriogliserin)<sup>8,9</sup> dan kombinasi obat-obat tersebut<sup>8,9,10</sup>. Cara-cara tersebut mempunyai keuntungan dan kelemahan masing-masing.

Pada penelitian ini telah dibandingkan efektifitas lidokain 1,5 mg / KgBB dengan Diltiazem 0,2 mg / KgBB untuk mencegah respon kardiovaskuler akibat laringoskopi intubasi. Berdasarkan data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, *body mass indeks*, status fisik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian. Variabel – variabel perancu lain telah lebih dahulu dikendalikan dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dengan demikian kedua kelompok penelitian ini homogen dan layak diperbandingkan.

Pada menit pertama setelah intubasi endotrakea baik lidokain dan diltiazem mampu mencegah gejala kardiovaskuler, tetapi jika dibandingkan antara kedua kelompok, maka diltiazem terbukti lebih efektif dibandingkan dengan lidokain, hal ini sesuai dengan penelitian yang dibuat oleh **Mikawa K**, bahwa diltiazem mulai menurunkan MAP 20 – 40 detik setelah pemberian sampai dengan 10 menit<sup>31</sup>. Sedangkan lidokain mulai menurunkan MAP pada 2 – 3 menit setelah pemberian lidokain<sup>32</sup>.

Pada menit ke tiga dan ke lima setelah laringoskopi intubasi terjadi penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, tekanan rerata, laju jantung dan *rate pressure product*

Pada menit ke tiga dan ke lima setelah laringoskopi intubasi terjadi penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, tekanan rerata, laju jantung dan *rate pressure product* baik pada kelompok lidokain maupun pada kelompok diltiazem, tetapi penurunan pada kelompok diltiazem lebih besar, hal ini disebabkan karena diltiazem bekerja secara langsung pada vasodilatasi pembuluh darah dan bersifat kronotropik negatif dan dromotropik negatif. Sedangkan pada lidokain berpengaruh langsung pada depresi kardiak dan vasodilatasi perifer, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan **Yoshitaka dkk**<sup>13</sup>.

**Stoelting dkk** mengatakan bahwa pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakea akan menyebabkan adanya rangsang simpatis sangat kuat yang akan mengaktifkan semua bagian jantung sejak dari nodus SA, nodus AV, pada berkas his dan purkinje serta seluruh otot jantung oleh karena peningkatan pelepasan hormon epinefrin dan norepinefrin dalam darah, sehingga akan terjadi peningkatan gejala kardiovaskuler tersebut<sup>25</sup>. Pada penelitian ini baik diltiazem maupun lidokain dapat menurunkan respon kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi, hal ini karena baik diltiazem maupun lidokain mempunyai efek vasodilatasi yang kuat dan kedua obat ini mempunyai mula kerja yang cepat yaitu  $\pm 2 - 3$  menit serta kadar puncaknya dapat dicapai pada waktu yang bersamaan yaitu  $\pm 5$  menit pada pemberian intravena. Kedua obat ini juga merupakan obat anti aritmia yang efektif<sup>25</sup>.

Penelitian-penelitian sebelumnya baik tentang lidokain maupun diltiazem dalam menurunkan respon kardiovaskuler, pada umumnya memberikan hasil yang sama pada penurunan respon kardiovaskuler akibat laringoskopi intubasi, dimana diltiazem memberikan hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan lidokain, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan **Mikawa dkk**, yang membandingkan nikardipin, diltiazem dan verapamil untuk mengontrol respon kardiovaskuler pada intubasi endotrakea yang memberikan hasil bahwa

ketiga obat kalsium antagonis ini mampu menekan respon kardiovaskuler tetapi berbeda pada respon pelepasan katekolamin, dimana pada nikardipin sekresi katekolamin tetap tinggi<sup>11</sup>. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dibuat oleh **Wig J dkk**, yang membandingkan nikardipin dan verapamil untuk mencegah respon kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi, dimana kedua obat tersebut mampu menekan respon kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi tetapi tidak dapat menekan takhikardi<sup>34</sup>. Pada penelitian lain **Marwoto dkk**, membandingkan lidokain 1 mg / KgBB dengan verapamil 0,05 mg / KgBB untuk mencegah respon kardiovaskuler akibat intubasi endotrakea, dimana verapamil lebih efektif dari pada lidokain dalam menurunkan respon kardiovaskuler akibat intubasi endotrakea<sup>24</sup>

Pada penilaian *Rate Pressure Product* (RPP) baik diltiazem maupun lidokain mampu menahan terjadinya peningkatan baik pada menit pertama, ketiga dan kelima. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh **Fujii dkk** yang membandingkan diltiazem 0,1 mg / KgBB dengan lidokain 1 mg / KgBB, dimana RPP kedua kelompok tidak melebihi 20.000 torr /menit<sup>13</sup>. RPP perkalian antara tekanan darah sistolik dengan laju jantung, digunakan untuk mengukur *myocardial oxygen demand*, dimana ambang angina tergantung dari derajat terjadinya oklusi arteri koronaria. Ambang angina dicapai bila RPP antara 15.000 – 20.000 torr / menit, bila RPP meningkat lebih dari 20.000 torr/menit merupakan potensial terjadinya suatu iskemik miokard, atas dasar inilah maka pemberian obat suplemen induksi sangat bermanfaat terutama pada penderita-penderita yang mempunyai faktor-faktor resiko seperti hipertensi, iskemik miokard, *coronary artery disease (CAD)* , *cerebrovascular disease (CVD)* dan aneurisma intracranial<sup>1,29</sup>.



Pada penelitian ini tidak didapatkan efek samping dari diltiazem maupun lidokain seperti hipotensi dan bradikardi karena penurunan tensi dan laju jantung tidak melebihi 20%, disamping itu tidak didapatkannya aritmia, reaksi alergi, *flushing*, *headache* dan nausea selama 24 jam post operasi.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN**

Diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena lebih efektif dibandingkan Lidokain 1,5 mg/KgBB dalam mencegah gejala kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea

## **BAB VIII**

### **SARAN**

Diltiazem 0,2 mg / KgBB intravena sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakhea dapat dipergunakan sebagai alternatif untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat tindakan laringoskopi dan intubasi.

**BAB IX**  
**DAFTAR PUSTAKA**

1. Stone D J, Gal T J. Airway management. In : Miller R D, ed. Anesthesia, 4<sup>th</sup> edition, volume 1, Churchill livingstone, Philadelphia: 2000 ; 1414 – 48.
2. Lee J A. Intubation and ventilation. In : Lee's synopsis of anesthesia, 12<sup>th</sup> edition, Butterworth Heinemann, Oxford: 1999 ; 246-47.
3. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal Intubation. Br J Anesth 1987; 59 : 295 - 99.
4. Mallick A, Klein H, Moss E. Prevention of cardiovascular response to tracheal intubation. Br J Anesth: 1996; 77 : 296.
5. Flemming DC, Orkin FK, Kirby RR. Hazards of tracheal intubation. In ; Nikolaus G, Robert RK, eds. Complications in anesthesiology, 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, New york: 1996 ; 229-37.
6. Koichi T, Yuji M, Osamu K. Tracheal lidocain attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation. Can J Anesth 2001 ; 48 ; 8 : 732-34.
7. Seong-Hoon K, Dong-chan K, Yong-jin H. Small dose Fentanyl : optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. Anesth Analg 1998 ; 86 : 658-61.
8. O'Hare R, McAtamney D , Mirakhur R K. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. Br J Anesth 1999 ; 82 : 283-85
9. Latto IP, Vanghan RS. Difficulties in Tracheal Intubation. 2<sup>st</sup> edition. WB Saunders England: 1997 ; 20 - 27.
10. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N. Attenuation of cardiovascular response to tracheal extubation with Diltiazem. Anesth Analg 1995 ; 80 ; 6 : 1217–22.
11. Mikawa K, Nishina K, Obara H. Comparison of nicardipin, diltiazem and verapamil for controlling the cardiovascular responses to tracheal intubation. Br J Anesth 1996 ; 76 : 221-26.

12. Mikawa K, Nishina K, Takao Y. Attenuation of Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation: Comparison of Verapamil, Lidocaine, and Verapamil-Lidocaine Combination. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 1005–10.
13. Fujii Y, Saitoh Y, Takahashi S, MD. Diltiazem-lidocaine combination for the attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation in hypertensive patients. *Can J Anesth* 1998; 45 : 933-37
14. Katzung B, Farmakologi dasar dan klinik (terjemahan basic & clinical pharmacology). edisi 6. Penerbit buku kedokteran EGC, Jakarta: 1998 ; 158-83.
15. Stoelting RK. Local anesthetics. In : Stoelting RK, ed. *Pharmacology and physiology in anesthesia practice*, 3<sup>rd</sup> edition, Lippincott, Philadelphia, New York: 1999 ; 340–46
16. Gormley WP, Murray JM, Trinick TR. Intravenous Lidocaine Does Not Attenuate the Cardiovascular and Catecholamine Response to a Rapid Increase in Desflurane Concentration. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 358–61
17. Fleckenstein A. Mechanism of action of calcium channel blocking agent in heart and smooth muscle. *Eur Heart J* 1988 : 95-99
18. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N engl J Med* 1999; vol 341: 1447-56
19. Braunwald E. Ischaemic heart disease. In : *Harrison's principle of internal medicine*, 14<sup>th</sup> edition CD-Rom, 1998.
20. Kickenweiz E, Koppel H, Moosbrugger B. The rationale of using calcium antagonists in treatment of ischaemic heart disease. *J Clin basic cardio* 1999; 2 : 181-86
21. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Attenuation of Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation with Diltiazem. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 1217–22.
22. Yoshitaka F, Hiroyoshi T. Effects of calcium channel blockers on circulatory response to tracheal intubation in hypertensive patients : nicardipine versus diltiazem. *Can J Anesth* 1995 ; 42 : 785-88.
23. Kirvela M, Lindgren L. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non diabetic uraemic patients. *Br J Anaesth* 1995 ; 74 : 60-65
24. Marwoto, Purwoko, Anang 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
25. Stoelting RK. Cardiac Antidysrhythmic drugs. In : Stoelting RK. Ed. Pharmacology and physiology in anesthetic practice, 2<sup>nd</sup> Edition, JB Lippincott, Philadelphia, New York: 1991 : 340-46
  26. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Binarupa aksara, Jakarta: 1995 ; 109-25
  27. Pratiknya AW. Rancangan penelitian eksperimental I Pola umum. Dalam : Pratiknya AW, dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan. edisi I, PT.Raja grafindo persada, Jakarta: 2001 ; 117-43
  28. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S dkk. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro, Ismael S, ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Binarupa aksara, Jakarta: 1995 ; 187-212.
  29. Kates RA. Kaplan JA. Cardiovascular Respones to Verapamil during Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Anesth Analg 1987 ; 66 : 191.
  30. Wayan W, Abubakar M. Efek lidokain intravena terhadap perubahan nilai RPP pada tindakan intubasi endotrakheal. Penelitian FK UGM, jogyakarta: 1998.
  31. Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N, et al. The effect of diltiazem on cardiovascular response to tracheal intubation. Anaesthesia 1990 ; 45 : 289-93
  32. Chaemmer-Jorgensen B, Hoilund-Carlsen PF, Marving J, Chritensen V. Lack of effect of intravenous lidocain on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia : a double-blind controlled clinical trial. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 2003.
  33. Morimoto, Yuji, The effect of Calcium channel blockers on cerebral oxygenation during tracheal extubation. Anesth Analg 2000 ; 91 : 347-52
  34. Wig J, Sharma M, Baichoo et al, Nicardipine and verapamil attenuate the pressor response to laryngoscopy and intubation. Anesth Analg 2003 ; 97 : 1162-67.