

Karya Akhir

**PENGARUH ANESTESI SEVOFLURAN
DAN ENFLURAN TERHADAP
KLIRENS KREATININ**



Oleh:

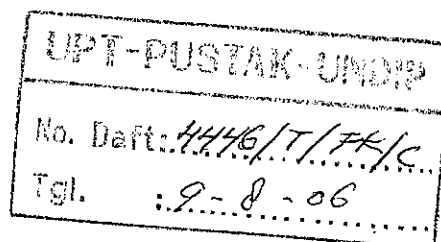
Dr. Ranata Agrianto

Pembimbing:

Dr. Hariyo Satoto, SpAn(K)

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2005



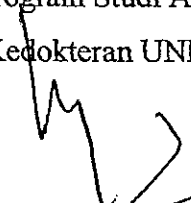
LEMBAR PENGESAHAN

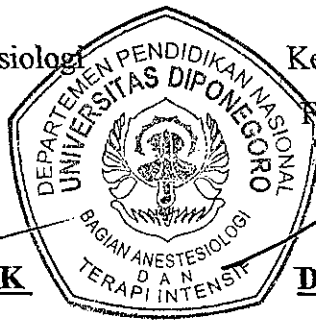
Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh :
PROGRAM PENDIDIKAN SPESIALIS I BIDANG ANESTESILOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

Telah diperiksa dan disetujui :

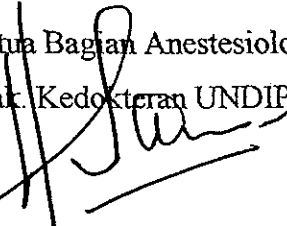

Pembimbing
Dr. Hariyo Satoto SpAn, K
NIP : 140 096 999

Ketua Program Studi Anestesiologi
Fak. Kedokteran UNDIP


Dr. Uripno Budiono, Sp An, K
NIP : 140 098 893



Ketua Bagian Anestesiologi
Fak. Kedokteran UNDIP


Dr. Hariyo Satoto SpAn, K
NIP : 140 096 999

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil aalamiin, puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Penelitian ini kami lakukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Anestesiologi di Fakultas Kedokteran Universitas diponegoro / RS dr. Kariadi semarang.

Atas kesempatan, dorongan, bimbingan serta bantuan yang telah diberikan kepada kami selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini, maka pada kesempatan ini izinkan kami untuk mengucapkan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Prof. Dr. Kabul Rahman, SpKK ; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dr. H. Gatot Suharto Mkes, MMR ; selaku Direktur RS dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. Hariyo Satoto, Sp An K ; selaku Kepala Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RS. dr. Kariadi Semarang dan selaku pembimbing dalam penelitian ini.
4. Dr. Uripno Budiono, Sp An K ; selaku Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
5. Prof. Dr. Soenarjo, Sp An, KIC ; selaku Guru Besar Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
6. Seluruh Staf pengajar di bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.

7. Para pembantu peneliti dan seluruh rekan sejawat residen bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
8. Seluruh penderita yang telah secara sukarela bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.
9. Semua pihak yang telah membantu kami yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan saran sehingga untuk selanjutnya agar dapat lebih baik.

Pada kesempatan ini pula kami ingi menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada ayah dan ibu, mertua, istri dan kedua putra putri kami tercinta yang telah berkorban dan dengan penuh kesabaran serta kasih sayang memberikan semangat, doa dan dorongan sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Akhirnya kepada semua pihak kami mohon maaf yang sebesar – besarnya atas segala kesalahan, baik yang disengaja maupun yang tidak kami sengaja selama menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. dr. Kariadi Semarang.

Penulis,

Ranata Agrianto

ABSTRACT

Background : High flow semiclosed system technique of anesthesia using sevoflurane and enflurane volatile agents in 4L/minute of Fresh Gas Flow within 2-3 hours has effect on creatinine clearance to patients with normal renal function.

Objective : To discuss that sevoflurane had a better effect on renal function compared with enflurane using high flow semiclosed system technique of anesthesia with 4L/minute of Fresh Gas Flow.

Methods : 48 patients, aged 16-40 years, with Body Mass Index of 20-25 kg/m² and ASA physical state I-II were randomly divided into 2 groups (n=24). All patients were fasted 6 hours and premedicated with atropine 0,01 mg/kg, midazolam 0,07 mg/kg intramuscular and ondansetron 4 mg intramuscular 30 minutes before induction of anesthesia. Patients received thiopental 5 mg/kg and atracurium besylate 0,5 mg/kg for induction and maintained by O₂ 50% and N₂O , sevoflurane 2 vol% in 4L/minute of Fresh Gas Flow (Group I) and enflurane 1,7 vol% 4L/minute of Fresh Gas Flow (Group II); and incremental dose 0,2 mg/kg of atracurium besylate. The incremental dose 1 µg/kg of fentanyl was given 20 minutes after the first fentanyl was given. Duration of operation was limited 2-3 hours and 6 hours post anesthesia the creatinine serum was checked in laboratorium of Kariadi General Hospital. Statistical analysis was performed using Chi Square and t test (independent test and paired t test) with p 2-tailed and a p-value < 0,05 was considered significant.

Results : The characteristic datas, duration and variant of operation, and also clinical datas in two groups were not significantly different (p>0,05). The blood pressure, heart rate, SaO₂ intra operation were not significantly different between the two groups. The creatinine clearance datas in Group I and Group II were increased, 2,19% and 4,54% respectively but did not differ significantly.

Conclusion : The effect of sevoflurane and enflurane on creatinine clearance using high flow technique 4L/minutes of FGF in 2-3 hours were not significantly different.

Keywords : Creatinine clearance, high-flow semiclosed system, sevoflurane, enflurane.

ABSTRAK

Latar Belakang : Teknik anestesi *high-flow semiclosed system* sevofluran dan enfluran dengan aliran gas segar (FGF) 4L/menit dengan lama operasi 2-3 jam dapat mempengaruhi klirens kreatinin pada keadaan ginjal normal.

Tujuan : Mengetahui apakah anestesi sevofluran lebih baik pengaruhnya terhadap fungsi ginjal daripada anestesi enfluran dengan menggunakan teknik anestesi *high-flow semiclosed system* 4L/menit.

Metode : 48 pasien berusia 16-40 tahun dengan indeks massa tubuh 20-25 kg/m² dan status fisik ASA I-II secara random dibagi menjadi dua kelompok (n = 24). Semua pasien dipuasakan 6 jam dan diberikan premedikasi Sulfat Atropin 0,01 mg/kgBB, Midazolam 0,07 mg/kgBB i.m dan Ondansetron 4 mg i.m ½ jam sebelum induksi. Induksi diberikan thiopental 5 mg/kgBB dan atracurium besylate 0,5 mg/kgBB, fentanyl 2µg/kgBB. Rumatan anestesi dengan O₂ 50% dan N₂O 50%, sevofluran 2 vol.% 4L/m (kelompok sevofluran) dan enfluran 1,7 vol.% 4L/m (kelompok enfluran) serta penambahan 0,2 mg/kgBB atracurium besylate untuk rumatan pelumpuh otot. Rumatan fentanyl diberikan 1 µg/kgBB setelah 20 menit setelah pemberian fentanyl yang pertama. Lama operasi dibatasi 2-3 jam dan 6 jam post anestesi diperiksa sampel darahnya untuk memeriksa serum kreatininnya. Uji statistik menggunakan uji *Chi-Square* dan uji *t* (*independent t test* dan *paired t test*) dengan harga *p* 2 ekor dan derajat kemaknaan *p* < 0,05.

Hasil : Data karakteristik, lama dan jenis operasi, serta data klinis awal pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna (*p* > 0,05). Selama operasi tekanan darah, laju jantung, SaO₂ juga berbeda tidak bermakna (*p* > 0,05). Data klirens kreatinin pada kelompok sevofluran maupun enfluran pada sebelum operasi dan sesudah operasi terjadi peningkatan 2,19% pada kelompok sevofluran serta peningkatan 4,54% pada kelompok enfluran tetapi tidak bermakna.

Kesimpulan : Selama menggunakan anestesi inhalasi dengan teknik *high flow* 4L/m sevofluran dan enfluran dengan lama operasi 2-3 jam terjadi peningkatan tidak bermakna nilai klirens kreatinin.

Kata Kunci : klirens kreatinin, *high-flow semiclosed system*, sevofluran, enfluran.

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRACT.....	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI	vii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar belakang masalah	1
I.2 Rumusan masalah	3
I.3 Tujuan penelitian	3
I.4 Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Laju filtrasi filtrasi glomerulus dan klirens kreatinin.....	5
II.2 Sevofluran.....	8
II.3 Enfluran	13
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESA DAN DEFINISI OPERASIONAL	
III.1 Kerangka teori	22
III.2 Kerangka konsep	23
III.3 Hubungan antar variabel	24
III.4 Hipotesis	24
III.5 Definisi operasional	24
III.6 Kriteria inklusi dan eksklusi	25
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1 Ruang lingkup penelitian	26

IV.2 Rancangan penelitian.....	26
IV.3 Populasi dan sampel penelitian	27
IV.4 Cara kerja penelitian.....	28
IV.5 Kerangka kerja penelitian	29
IV.6 Alat-alat dan obat-obat yang digunakan.....	30
IV.7 Data dan analisa data	30
BAB V HASIL PENELITIAN	31
BAB VI PEMBAHASAN	35
BAB VII KESIMPULAN	39
BAB VIII SARAN	40
BAB IX DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	45

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Obat-obat anestesi umum sering menjadi perhatian utama oleh karena pengaruhnya terhadap perfusi organ-organ vital¹, salah satunya akan menimbulkan depresi terhadap fungsi ginjal yaitu pada *GFR (Glomerulo Filtration Rate)*, produksi urine yang semuanya berkurang. Semakin dalam anestesi, depresi akan semakin besar pula. Efek-efek tersebut dapat timbul secara langsung melalui ion fluorida yang nephrotoksis atau tidak langsung melalui efek obat pada sistem kardiovaskuler atau sistem neuroendokrin atau sistem saraf simpatis². Penggunaan anestesi sevofluran dikaitkan dengan meningkatnya konsentrasi *compound A* yang merupakan hasil degradasi dari sevofluran bersifat nephrotoksis pada tikus tetapi terhadap fungsi ginjal pada manusia masih belum jelas³⁻⁵ sehingga keamanan anestesia sevofluran yang mengandung *compound A* tersebut pada manusia masih dipertanyakan. Beberapa peneliti membandingkan anestesi sevofluran dengan isofluran seperti peneliti Bito dkk melaporkan kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna pada hari ke-1, 2, 3 pada pemakaian sevofluran dan isofluran baik *high flow* (6L/m) maupun *low flow*, tetapi penurunannya masih rendah sevofluran dibandingkan dengan isofluran⁵. Peneliti Higuchi dkk melaporkan kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna pada hari ke-1, 2, 3 pada pemakaian sevofluran *low flow*, tetapi penurunannya masih rendah sevofluran dibandingkan dengan

isofluran sedangkan pemakaian sevofluran *high flow* (6L/m) dan isofluran *low flow* relatif tetap⁴.

Pemakaian sevofluran dan enfluran dengan menggunakan *high flow semiclosed system* 4L / menit jarang ada yang meneliti yaitu dengan teknik anestesi umum inhalasi yang menggunakan sirkuit pernafasan, dimana katup pembuangan kelebihan gas dibuka sebagian dan aliran gas segar yang diberikan relatif tinggi sebesar 4L/menit.

Pemilihan terhadap enfluran atas dasar enfluran menghasilkan ion flourida anorganik yang nefrotoksik^{6,7} tetapi enfluran menghasilkan fluorida jauh lebih banyak dibandingkan isofluran sehingga enfluran tak direkomendasikan pada gagal ginjal⁸. Enfluran menurunkan aliran darah ginjal (RBF), laju filtrasi glomerulus (GFR) dan produksi urine^{6,7,9}. Nephrotoksisitas fluorida masih mungkin terjadi sehingga disarankan menghindari penggunaan enfluran pada pasien dengan fungsi ginjal yang kurang baik^{7,8,9,10}. Evaluasi fungsi ginjal selama 12 – 24 jam dapat dilakukan dengan menggunakan kadar kreatinin^{4,5}. Ternyata enfluran dan sevofluran merupakan obat anestesi yang menurunkan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus dan produksi urine^{6,7,9,12,13}. Penelitian yang kami lakukan untuk menilai apakah ada pengaruh anestesi sevofluran dan enfluran terhadap fungsi ginjal.

Laju filtrasi glomerulus dapat dinilai dari klirens substansi tertentu. Substansi yang ideal adalah yang dapat terfiltrasi secara bebas melalui membran kapiler glomerulus tidak mengalami sekresi dan reabsorpsi di tubulus ginjal, tidak toksik dan tidak mempengaruhi fungsi ginjal serta dapat dihitung kadarnya di plasma dan urine dengan tingkat akurasi yang tinggi¹³. Yang sesuai syarat-syarat tersebut adalah

inulin. Akan tetapi penilaian laju filtrasi glomerulus dengan inulin ini dirasakan kurang praktis karena pemeriksaannya yang rumit dan kompleks. Oleh karena itu dalam situasi klinis walau tidak seakurat inulin, untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus dapat digunakan substansi lain yang cukup akurat yaitu kreatinin dengan pemeriksaan klirens kreatinin¹³. Kreatinin adalah hasil konversi kreatin yang merupakan produk metabolisme otot non enzimatis. Kreatinin difiltrasi dan sebagian kecil disekresi tetapi tidak direabsorpsi dalam ginjal⁷.

Perhitungan klirens kreatinin ada berbagai macam, untuk keperluan praktis telah dibuat beberapa cara perhitungan klirens kreatinin yang mudah meskipun tidak terlalu cepat. Pada penelitian ini dipakai rumus dari Cockcroft dan Gault^{7,8,14,15} yaitu:

$$\text{Klirens kreatinin (ml/menit)} = \frac{(140 - \text{umur th}) \times \text{BB kg}}{72 \times \text{serum kreatinin mg\%}}$$

Persamaan ini untuk wanita harus dikalikan 0,85 untuk mengkompensasi otot yang lebih kecil^{8,14,15}.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Anestesi sevofluran bersifat nefrotoksik pada tikus sedang pada manusia masih belum jelas sedangkan enfluran menghasilkan ion flourida anorganik yang nefrotoksik yang jauh lebih banyak dibandingkan isofluran. Pemakaian sevofluran dan enfluran dengan menggunakan *high flow semiclosed system* 4L / menit jarang diteliti. Dari uraian latar belakang masalah tersebut di atas dapat dirumuskan adakah

perbedaan pengaruh anestesi *high flow semiclosed system* (4L / menit) sevofluran dan enfluran terhadap klirens kreatinin pada keadaan ginjal normal sebelum dan setelah anestesi.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui data yang obyektif mengenai obat anestesi mana diantara sevofluran dan enfluran yang lebih berpengaruh terhadap klirens kreatinin.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Apabila penelitian ini terbukti maka pemakaian sevofluran dan enfluran akan dapat :

1. menunjukkan manakah diantara sevofluran dan enfluran yang lebih berpengaruh terhadap klirens kreatinin.
2. memberikan aplikasi klinis sebagai bahan pertimbangan didalam memilih obat yang paling sedikit pengaruhnya terhadap fungsi ginjal.
3. diperoleh gambaran nilai klirens kreatinin yang jelas melalui penelitian lanjutan dengan kasus yang lebih banyak dan operasi yang lebih lama.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

I. LAJU FILTRASI GLOMERULUS dan KLIRENS KREATININ

Laju filtrasi glomerulus (Glomerulo Filtration Rate = GFR) adalah volume filtrasi kapiler glomerulus ke dalam kapsula Bowman per unit waktu^{13,14}. Aliran darah ginjal berkorelasi dengan *GFR* ini¹³. *GFR* sangat tergantung pada tonus arteriol aferen dan eferen ginjal. Perubahan pada arteriol aferen dan eferen ini akan mempengaruhi *GFR*¹³. *GFR* pada manusia dewasa \pm 125 ml/menit¹⁶.

Gangguan fungsi ginjal dapat terjadi oleh karena gangguan fungsi glomerulus, tubulus dan obstruksi traktus urinarius. Gangguan fungsi glomerulus adalah gangguan yang paling besar, lebih mudah dikenali dan merupakan tes laboratorium yang paling banyak dilakukan yang berhubungan dengan *GFR*⁷. Pemeriksaan fungsi ginjal dapat dinitai dengan berbagai pemeriksaan seperti *blood urea nitrogen*, serum kreatinin, perbandingan *blood urea nitrogen* dengan serum kreatinin, klirens kreatinin, urinalisa⁷ dan yang terbaru dengan pemeriksaan Cystatin C dalam serum¹⁷. Klirens kreatinin merupakan metode yang baik dan praktis untuk menentukan *GFR* atau menilai fungsi ginjal⁷.

Klirens inulin merupakan nilai yang paling tepat karena inulin difiltrasi secara lengkap di glomerulus, tidak toksik terhadap ginjal, tidak direabsorpsi dan disekresi di tubulus serta tidak mengalami metabolisme di ginjal^{13,14}. Karena menilai *GFR* dengan klirens inulin dirasakan sulit dan tidak praktis maka untuk

keperluan klinis praktis klirens kreatinin telah digunakan secara luas untuk memperkirakan GFR ^{13,14}. Kreatinin adalah hasil konversi kreatin yang merupakan produk pemecahan fosfokreatin di otot secara non enzimatis dan dilepaskan ke dalam darah dalam jumlah yang relatif konstan dalam waktu 24 jam dan kreatinin difiltrasi dan sebagian kecil disekresi tetapi tidak direabsorpsi dalam ginjal^{7,13}. Diasumsikan bahwa kreatinin diekskresikan semata-mata melalui filtrasi glomerulus¹⁸. Kadar kreatinin dalam serum selalu dihubungkan dengan massa otot tubuh dan juga selalu dihubungkan dengan GFR . Karena massa otot tubuh tetap maka pengukuran secara umum dari kreatinin menunjukkan GFR yang dapat dipercaya. Harga normal 0,5 – 1,2 mg/dl. Setiap kenaikan dua kali lipat akan menghasilkan penurunan GFR sebanyak 50%¹⁸⁻²¹.

Konsentrasi normal serum kreatinin adalah 0,8 – 1,3 mg / dL pada pria dan 0,6 – 1,0 mg / dL pada wanita²¹. Konsumsi daging dalam jumlah besar, terapi simetidin dan peningkatan asetoasetat dapat meningkatkan kadar serum kreatinin tanpa ada perubahan GFR ⁷.

Perhitungan klirens kreatinin ada berbagai macam seperti penghitungan kadar kreatinin dalam urine dibanding plasma dalam urine tampung 24 jam, pemakaian normogram berdasar berat badan dan umur sedangkan untuk keperluan praktis telah dibuat beberapa cara perhitungan klirens kreatinin yang mudah meskipun tidak terlalu cepat. Pada penelitian ini dipakai rumus dari Cockcroft dan Gault^{7,8,14,15} yaitu :

$$\text{Klirens kreatinin (ml/menit)} = \frac{(140 - \text{umur th}) \times \text{BB kg}}{72 \times \text{serum kreatinin mg\%}}$$

Pembagian fungsi ginjal berdasarkan nilai klirens kreatinin²⁰ :

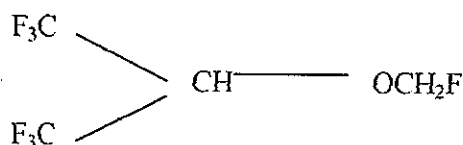
80 – 120	= normal
50 – 80	= gangguan fungsi ginjal derajat ringan
30 – 50	= gangguan fungsi ginjal derajat sedang
10 – 30	= ginjal tanpa fungsi cadangan
< 10	= penyakit ginjal stadium akhir

Penurunan nilai klirens kreatinin menunjukkan adanya penurunan *GFR*. Harga normal klirens kreatinin 80 – 120 ml / menit^{13,14}. Persamaan ini untuk wanita harus dikalikan 0,85 untuk mengkompensasi otot yang lebih kecil^{8,14,15}. Ada juga yang mengatakan 85 – 125 ml / menit untuk wanita dan 95 – 140 ml / jam untuk pria¹⁶. Nilai klirens kreatinin juga dipengaruhi oleh umur (menurun pada usia > 60 tahun¹³ atau > 70 tahun¹⁶), jenis kelamin, berat badan (tergantung masa-masa otot), penyakit-penyakit ginjal dan jantung (menurun), penyakit otot atau rhabdomyolysis (meningkat)^{13,16} dan menurun selama periode hipotensi²², meningkat selama latihan fisik yang berat, stres emosional, menstruasi, infeksi, demam³⁷, pemberian obat-obatan termasuk kortikosteroid jangka panjang, hyperthyroidism, kelumpuhan³⁸, tempat pengambilan sampel, keadaan dehidrasi, obat-obatan seperti oksitetrasiklin, netilmicin dan tobramicin dosis tinggi (>50 mg/kg selama 2 minggu), amfotericin B, kalsiferol, trimethoprim-sulfadiazin, metoksifluran, flunixin³⁹ dan juga gentamisin, sefalosporins⁴⁰, penisilin, neomisin, kanamisin²⁶.

II. SEVOFLURAN

Sevofluran ditemukan pada tahun 1968^{6,11,12} dan digambarkan oleh Wallin & Napoli pada tahun 1971⁹.

Sevofluran merupakan hasil fluorinisasi *isopropil metil eter* dengan nama kimia *1-1-1-3-3-3-hexa fluoro 2-propil fluoro-metil-eter* atau *fluorometil 2-2-2 trifluoro-1-(trifluorometil) eter-eter* dan mempunyai berat molekul 200,053^{6,24,26}. Rumus bangun sevofluran adalah sbb¹¹ :



II.1. Sifat Fisik

Sevofluran merupakan suatu cairan jernih, tidak berwarna, baunya enak, tidak iritatif, mempunyai titik didih : 58,5⁰C dan tekanan uap jenuh 21,3 kPa (160 mmHg) pada suhu 20⁰C, sedikit larut dalam darah dan jaringan. Obat ini tidak bersifat korosif terhadap *stainless steel*, kuning maupun aluminium, tidak mudah terbakar, *non-explosive*, stabil disimpan di tempat biasa (tidak perlu tempat gelap) dan tidak terlihat adanya degradasi sevofluran dengan asam kuat atau panas. Biotransformasi menjadi hexafluoroisopropanol. Kadar fluorida didalam plasma dan urine fluorida meninggi selama pemberian sevofluran^{6,11,23}.

II.2. Farmakokinetik

Pada setiap inspirasi, sejumlah zat anestesi akan masuk ke dalam paru-paru (alveolus) sampai dicapai suatu tekanan parsial tertentu, kemudian berdifusi melalui membran alveolus ke dalam darah. Anestesi tercapai jika tekanan parsial obat anestesi dalam pembuluh darah arteri sama dengan tekanan parsial di otak. Dalamnya anestesi berbanding langsung dengan tekanan parsial di otak. Kecepatan induksi dan pemulihan tergantung dari kecepatan perubahan tekanan parsial

tersebut. Faktor yang menentukan tekanan parsial zat anestesi dalam arteri dan otak antara lain adalah²³⁻²⁵ :

1. Konsentrasi yang anestesi yang dihirup / di inhalasi.
2. Ventilasi alveolus.
3. Pemindahan zat anestesi dari alveoli ke aliran darah, dipengaruhi oleh koefisien partisi darah / gas zat anestesi dan aliran darah.
4. Pemindahan zat anestesi dari darah ke seluruh jaringan tubuh, dipengaruhi oleh koefisien partisi darah / jaringan zat anestesi dan aliran darah.

Konsentrasi zat anestesi yang tinggi, ventilasi alveolus yang meningkat, serta koefisien partisi darah / gas dan koefisien partisi darah / jaringan yang rendah dari suatu zat anestesi, akan menyebabkan peningkatan tekanan parsial zat anestesi dalam alveolus, darah dan jaringan. Otak merupakan organ yang banyak mendapat aliran darah, maka tekanan parsial zat anestesi dalam otak akan cepat meningkat dan pasien cepat kehilangan kesadarannya²³⁻²⁵. Keempat faktor tersebut dapat berjalan dengan baik, antara lain apabila fungsi paru-paru baik. Fungsi paru-paru dapat diketahui antara lain dengan mengukur volume paru-paru. Dalam klinis, pengukuran yang sering dilakukan dan berguna adalah *vital capacity (VC)*, *total lung capacity (TLC)*, *fungsional residual capacity (FRC)* dan *residual volume (RV)*. Nilai normal volume-volume tersebut bisa berbeda-beda, tergantung antara lain oleh umur, tinggi badan, berat badan, jenis kelamin, posisi dan fisik seseorang. Laki-laki dewasa muda (kira-kira 4,6 L) mempunyai *vital capacity* lebih besar dibandingkan wanita dewasa muda (kira-kira 3,1 L), orang tinggi biasanya mempunyai *vital capacity* yang lebih besar dibanding orang pendek, seorang atlet yang terlatih mempunyai VC yang lebih besar daripada orang biasa, pada obesitas terjadi penurunan VC, FRC dan TLC. Penderita penyakit paru-paru, volume-volume tersebut dapat menurun maupun meningkat^{23,26,27}.

Sevofluran mempunyai koefisien partisi darah / gas : 0,63 ; sedikit lebih besar daripada desfluran (0,42), menyebabkan peningkatan konsentrasi alveolar lebih lambat dibanding dengan desfluran, tetapi masih lebih cepat daripada enfluran (1,91), isofluran (1,4) dan halotan (2,35). Koefisien partisi darah / gas (0,63) dan darah / jaringan (1,7) yang rendah dari sevofluran menyebabkan induksi berlangsung

dengan cepat dan waktu pulih sadar juga cepat setelah pemberian sevofluran dihentikan^{9,11,12}.

Kecepatan induksi anestesi dipengaruhi pula oleh potensi dari masing-masing zat anestesi. Derajat potensi ini ditentukan oleh MAC (*Minimum Alveolar Concentration*), yaitu konsentrasi terendah zat anestesi dalam alveolus yang masih mampu mencegah terjadinya respon terhadap rangsang sakit. MAC, makin tinggi potensi zat anestesi tersebut. Nilai MAC sevofluran dipengaruhi oleh umur (18 tahun = 2,8; 40 tahun = 2,05), pemberian N₂O, opioid, barbiturat dan benzodiazepin¹¹. Ada juga yang melaporkan nilai MAC dari sevofluran 1,7 - 2,05%²⁸ atau 2,01⁶.

Eliminasi sevofluran oleh paru-paru kurang cepat dibanding desfluran, tetapi masih lebih cepat dibanding isofluran, enfluran dan halotan. Sevofluran mengalami metabolisme di hati (defluronisasi) kurang dari 5%, membentuk senyawa *fluorine* yang kemudian oleh enzim *glucuronyl transferase* diubah menjadi fluorida anorganik dan fluorida organik (*hexafluoro isopropanol*), yang dapat dideteksi dalam darah dan urine. *Hexafluoro isopropanol* akan terkonjugasi menjadi produk yang tidak aktif yang kemudian diekskresi lewat urine. Tidak ada pengaruh yang nyata pada fungsi ginjal dan tidak bersifat nephrotoksik^{9,11,12,29}. Dilaporkan sevofluran dikaitkan dengan meningkatnya konsentrasi *compound A* yang merupakan hasil degradasi daripada sevofluran adalah nephrotoksik pada tikus tetapi terhadap fungsi ginjal pada manusia masih belum jelas³⁻⁵.

II.3 Farmakodinamik

a. Sistem Saraf Pusat

Efek sevofluran pada otak hampir sama dengan obat anestesi inhalasi lain. Sevofluran memiliki efek terhadap peningkatan darah ke otak, peningkatan tekanan intrakranial dan penurunan kecepatan metabolisme otak sebanding dengan insofluran. Tidak pernah dilaporkan kejadian kejang akibat sevofluran^{6,11,28}.

b. Sistem Respirasi

Sevofluran menyebabkan depresi pernafasan. Pada manusia, 1,1 MAC sevofluran menyebabkan tingkat depresi yang hampir sama dengan halotan dan pada

1,4 MAC tingkat depresi pernafasannya lebih dalam daripada halotan. Sevofluran menyebabkan relaksasi otot polos bronkhus, tetapi tidak sebaik halotan^{9,11,12}.

c. Sistem Kardiovaskuler

Sevofluran menyebabkan penurunan tekanan alteri rata-rata melalui penurunan tahanan vaskuler sistemik¹². Pada 1,2-2 MAC sevofluran menyebabkan penurunan tahanan vaskuler sistemik kira-kira 20% dan tekanan darah arteri kira-kira 20%-40%. Curah jantung akan menurun 20% pada pemakaian sevofluran lebih dari 2 MAC⁹. Dibanding isofluran, sevofluran menyebabkan penurunan tekanan darah lebih sedikit⁶. Sevofluran tidak / sedikit menyebabkan perubahan pada aliran darah koroner⁹. Dilatasi arteri koroner yang dapat terjadi akibat sevofluran lebih kecil dibanding isofluran dan tidak menimbulkan efek *coronary steal*, sehingga sevofluran aman dipakai untuk penderita penyakit jantung koroner atau mempunyai resiko istemik miokard, tetapi penelitian Walpole dan Logan (1999) pada orang tua diatas 60 tahun, menyatakan sebaiknya berhati-hati dalam memberikan sevofluran konsentrasi tinggi (8%) pada penderita dengan hipertensi dan riwayat penyakit jantung (penyakit jantung koroner dan iskemik)^{11,12}. Sevofluran menyebabkan penurunan laju jantung. Mekanisme ini belum jelas, kemungkinan disebabkan oleh karena penurunan aktifitas simpatis tanpa perubahan aktifitas parasimpatis^{6,11}. Penelitian-penelitian yang menyebutkan bahwa penurunan laju jantung tidak sampai menyebabkan bradikardi²⁸, tetapi kejadian bradikardi pernah dilaporkan oleh Townsen dkk yang meneliti pada bayi²⁸. Kejadian aritmia dengan sevofluran lebih sedikit. Nilai ambang arimogenik epinefrin dengan sevofluran terletak antara isofluran dan enfluran^{6,11}.

d. Hepar dan Ginjal

Tidak ada laporan tentang hepatotoksisitas klinis pada manusia setelah penggunaan oleh lebih dari dua juta orang sejak tahun 1988^{6,11}. Sevofluran dimetabolisme dgn *hepatic cytochrome* P450 2EL sebanyak 2-5 % dengan metabolik produk utama fluorida anorganik dan *hexafluoro isopropanol* serta diekskesi melalui urine dalam 24 jam⁹.

Sevofluran menurunkan aliran darah ke hepar paling kecil dibandingkan enfluran dan halotan⁶. Metabolisme sevofluran menghasilkan fluorida. Kadar fluorida lebih dari 50 μ mol/L telah dilaporkan bersifat toksik untuk ginjal²¹.

Komplikasi yang mungkin pada sevofluran adalah terjadinya keracunan fluorida sedangkan aliran darah ke ginjal pada 1 MAC tidak memberikan perubahan pada tikus³⁰. Ada beberapa bukti lain yang menyebutkan sevofluran menurunkan aliran darah ke ginjal dan meningkatkan konsentrasi fluorida plasma, tetapi tidak ada bukti menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada manusia^{6,11}. Dilaporkan sevofluran didegradasi dalam absorpsi CO₂ yang menyebabkan toksisitas pada ginjal tikus sedang pada manusia belum diketahui (Marshall dan Longnecker, 1996). Kadar produk metabolit fluorida pemakaian sevofluran = 22,1 mmol / L tetapi kadar puncak akan turun dengan cepat mendekati normal. Tidak dianjurkan pada pemakaian lama dan obesitas oleh karena pemakaian sevofluran lebih 2 jam mengakibatkan kadar produk metabolit fluorida mencapai 50 mmol / L³¹.

Mohamed M. Abdel-Latif dkk meneliti setelah pembiusan diperpanjang (14,5 jam), metabolisme sevofluran menjadi fluorida anorganik lebih besar dibandingkan dengan isofluran yang melebihi ambang batas nephrotoksik. Tidak ada bukti secara biokimia atau klinis telah ditemukan, tetapi kemungkinan nephrotoksitas sevofluran masih tetap dipertimbangkan³⁵.

Evaluasi fungsi ginjal selama 12 -24 jam dapat dilakukan dengan menggunakan kadar kreatinin^{4,5}. Umumnya pengukuran klirens kreatinin dilakukan setelah 6 jam, sedangkan hitung cepat bisa dilakukan setelah 2 jam¹⁷. Ternyata sevofluran merupakan obat anestesi yang menurunkan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus dan produksi urine^{6,7,11,12}. Peneliti Bito dkk melaporkan kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna pada hari ke-1, 2, 3 pada pemakaian sevofluran dan isofluran baik *high flow* maupun *low flow*, tetapi penurunannya masih rendah sevofluran dibandingkan dengan isofluran⁵. Peneliti Higuchi dkk melaporkan kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna pada hari ke-1, 2, 3 pada pemakaian sevofluran *low flow*, tetapi penurunannya masih rendah sevofluran dibandingkan dengan isofluran sedangkan pemakaian sevofluran *high flow* dan isofluran *low flow* relatif tetap⁴.

e. Uterus

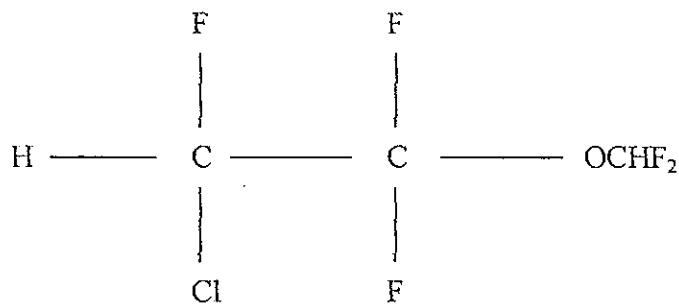
Kontraksi uterus spontan dapat dipertahankan dengan baik dan kehilangan darah minimal. Tidak terjadi efek buruk pada bayi dan ibu. Penelitian Sharma dkk, menunjukkan bahwa efek terhadap bayi, perubahan hemodinamik ibu dan efek samping post operasi adalah sebanding antara sevofluran dan isofluran^{7,11}.

f. Neuromuskuler

Relaksasi otot dapat terjadi pada anestesi yang cukup dalam dengan sevofluran. Proses induksi, laringoskopi dan intubasi dapat dikerjakan tanpa bantuan obat pelemas otot⁹.

III. ENFLURAN

Enfluran disintesa oleh Speers dkk pada tahun 1963⁹ dan diperkenalkan dalam praktek klinis dan dipasarkan di USA pada tahun 1972^{6,9}. Enfluran merupakan eter terhalogenasi⁷, suatu metil etil eter dengan nama kimia *2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether* dan mempunyai berat molekul 185.4 Da. Rumus bangun enfluran adalah sbb⁹ :



III.1. Sifat Fisik

Enfluran merupakan suatu cairan jernih, tidak berwarna, bau enak, tidak mudah terbakar, tidak iritatif atau iritasi minimal pada saluran nafas, mempunyai titik didih : 56,6⁰C dan tekanan uap jenuh 22,9 kPa (160 mmHg) pada suhu 20⁰C. Tidak mensekresi mukosa, tidak bereaksi dengan logam. Stabil dalam berbagai kondisi^{6,7,9,10}.

III.2. Farmakokinetik

Koefisien partisi gas yang biasa digunakan pada enfluran adalah 1,9; lebih besar dibandingkan dengan isofluran (1,4), desfluran (0,42), sevofluran (0,6-0,7)⁹. *Body Mass Index* (BMI) diatas 30 berhubungan dengan kelarutan gas darah sedikit lebih rendah dari 1,8 dibanding non obese dengan rata-rata 2,0. Enfluran memiliki kelarutan yang lebih rendah pada lemak dibandingkan halotan sehingga menurunkan jumlah akumulasi enfluran selama proses anestesi⁶. Dengan koefisien partisi 1,9 maka induksi dengan enfluran akan lebih lambat dibanding isofluran. Kelarutan enfluran dalam jaringan setengah kali dari kelarutan enfluran sehingga ambilan jaringan akan lebih lambat dan akibatnya terjadi kompensasi kelarutan dalam darah meningkat. Efek yang sebenarnya adalah kenaikan enfluran dalam alveoli kurang sedikit dibanding isofluran. Dalam 10 menit waktu induksi kadar alveoli menjadi 50% dari kadar inspirasi dan dalam waktu 30 menit akan menjadi 60% dari kadar inspirasi⁹.

Waktu pulih sadar setelah penghentian enfluran akan bervariasi tergantung lamanya anestesi. Prosedur kurang dari 30 menit, waktu pulih sadar rata-rata 4 menit lebih cepat dibanding halotan yang rata-rata 10 menit. Pada operasi-operasi yang singkat lebih baik menggunakan enfluran daripada halotan oleh karena lebih cepat sadar, selain itu enfluran juga lebih sesuai untuk bedah rawat jalan. Prosedur yang lebih lama, waktu pemulihan dengan enfluran akan berlangsung kurang lebih 2 kali yang ditempuh isofluran⁹.

2-8% enfluran yang diserap akan dimetabolisme di hepar selanjutnya hasil metabolisme ini akan diekskresi lewat urine sebagai komponen terfluorinasi yang tidak mudah menguap dan sebagai fluorida bebas. Penghancuran molekul enfluran dilakukan pada β karbon yaitu hidroksilasi dan dehalogenasi pada group etil menjadi asam difluoromethoxydifluoroasetat, ion klorida dan fluorida. Waktu paruh ($T_{1/2}$) untuk ekskresi fluorida anorganik adalah 1,5 hari dan untuk fluorida organik 3,7 hari. Eliminasi enfluran yang tidak termetabolisir dalam udara ekspirasi adalah trieksponensial dengan $T_{1/2}$ 17,8 menit, 3,2 jam dan 36,2 jam⁹. Nephropati fluor ringan dapat terjadi pada pasien dengan anestesi enfluran jika digunakan bersamaan

dengan isoniazid atau obat yang mengandung hidralazin seperti hidralazin dengan pembentukan sitokrom P 450⁶.

III.3 Farmakodinamik

a. Potensi

Kadar alveoli pada anestesi inhalasi yang mencegah gerakan pada 50% pasien terhadap rangsangan standar (misalnya terhadap insisi bedah) disebut *Minimal Alveolar Concentration (MAC)*⁷. MAC enfluran dalam oksigen adalah 1,7%⁹, 1,68%⁶. Penambahan N₂O 50% akan menurunkan MAC kira-kira 50% menjadi 0,9 dan penambahan N₂O 70% akan akan menurunkan MAC kira-kira 70% menjadi 0,5%⁹, 0,57%⁶, 0,65%³⁰ sehingga efek anestesi dari kedua jenis agen tersebut adalah adiktif. MAC akan berkurang sejalan umur pasien dengan angka paling tinggi pada anak-anak umur 6 bulan (2,4) dan paling rendah pada manula 80 tahun (1,4)^{9,30}. Dengan tehnik induksi menggunakan masker 2 – 4,5%, anestesi untuk bedah dapat dicapai dalam 7-10 menit^{9,30} sedangkan refleks kelopak mata hilang dalam 2,9 menit (2,4 MAC dengan 66% N₂O)⁷.

MAC dari enfluran⁹.

Kelompok	Umur	MAC (%)
Bayi	6 bulan	2,4
Anak	3 – 6 tahun	2,0
Dewasa	25 tahun	1,8
	40 tahun	1,7
	80 tahun	1,4

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perubahan MAC antara lain⁷.

1. Yang meningkatkan MAC : umur muda, hipernatremi, ketergantungan alkohol kronik, efedrin, kokain.
2. Yang menurunkan MAC : hipotermi, hipertermi (> 42°C), umur tua, anemia (Hct < 10%), PaO₂ < 40 mmHg, PaCO₂ > 95 mHg, MAP < 40 mmHg, hiperkalsemia,

hiponatremia, kehamilan, obat lokal anestesi, opioid, ketamin, barbiturat, benzodiazepin, verapamil, lithium, metildopa, reserpin, klonidin.

a. Sistem Saraf Pusat

Depresi desenden yang progresif pada susunan saraf pusat akan menaikkan kadar enfluran dalam darah berkisar antara 15 – 20 mg/dL. Tanda-tanda iritabilitas pada area motorik tampak pada 2% pasien yang ditandai dengan kekakuan gerak rahang bawah, leher atau ekstremitas yang dihubungkan dengan kedalaman anestesi dan hipokarbia. Aktivitas kejang ini dapat dihilangkan dengan mengurangi anestesi dan membuat ventilasi normal. Walaupun kadar enfluran < 2% mungkin berhubungan dengan aktivasi EEG atau kejang pada pasien yang menggunakan antidepresan trisiklik seperti amitriptilin. Konsentrasi klinis enfluran pada umumnya (dapat hipokarbia) tidak akan meningkatkan resiko kejang pada pasien dengan epilepsi^{9,30} dengan kemungkinan pengecualian pada tipe tertentu dari epilepsi mioklonik³⁰.

Peningkatan kedalaman anestesi ditandai dengan munculnya *spikes* tegangan tinggi, perkembangan gelombang *spikes* dan supresi yang tiba-tiba⁹. Perubahan ini meningkat pada kejadian tonik-klonik yang nyata⁷. Tegangan berkisar antara 150-200 μ V. Aktivitas *spike* EEG ditingkatkan oleh kadar inspirasi enfluran sampai 3%, alkalosis⁹, hipokarbi^{6,7,9} dan rangsangan pendengaran⁶. Oleh karena itu hiperventilasi sangat tidak dianjurkan sebagai usaha menurunkan hipertensi intrakranial akibat penggunaan enfluran⁷. Pada pasien dengan hiperkarbia iritabilitas serebri tampak berkurang. Selama anestesi enfluran yang dalam dengan kadar diatas 3% akan terbentuk formasi kubah *spike* yang simetris secara bilateral dan aktivitas delta posterior. Dosis kecil thiopental akan mempengaruhi perubahan delta tetapi dosis yang lebih besar (5 mg/kgBB) akan mengurangi aktivitas delta. Pada percobaan dengan binatang, aktivitas kejang EEG dapat dilihat dengan kadar enfluran 3-4% tetapi dibawah dan diatas kisaran tersebut enfluran memiliki efek antikonvulsi⁹. Enfluran dapat juga digunakan sebagai diagnostik untuk mengaktivasi fokus epileptogenik dengan hiperventilasi untuk mengetahui letak aktivitas serangan sebelum eksisi bedah^{6,7}. Aktivitas serangan setelah operasi yang berhubungan dengan enfluran telah dilaporkan lebih dari 9

hari setelah operasi dan perubahan pola EEG yang berkepanjangan sudah didokumentasikan⁶.

Enfluran menimbulkan vasodilatasi yang menyebabkan kenaikan aliran darah serebri (CBF)^{6,7,9,30}. Peningkatan tekanan intrakranial mengikuti peningkatan aliran darah otak. Pada 1 MAC enfluran akan menaikkan CBF kira-kira 50% dimana lebih kecil dibandingkan kenaikan yang disebabkan oleh halotan (2,5X lipat). Sebaliknya kenaikan CBF oleh isofluran dapat diabaikan. Sedangkan pada 1,5 MAC enfluran dan isofluran menaikkan CBF sebanyak 2 kali lipat sedangkan halotan 3 kali lipat. Kenaikan CBF pada penggunaan enfluran dapat dikurangi dengan hiperventilasi (menunjukkan adanya reaktivasi karbondioksida yang dipertahankan)⁹. Namun hipokarbi akan menaikkan resiko aktivitas kejang pada level anestesi yang lebih dalam yang dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen metabolik otak, produksi karbondioksida, peningkatan aliran darah otak dan peningkatan tekanan intrakranial^{9,30}. Selama kejang yang diakibatkan oleh enfluran dengan kedalaman anestesi moderat (2,5-3%), tekanan oksigen vena jugularis akan meningkat dan *Cerebral Metabolic Rate for Oxygen* (CMRO₂) akan meningkat 50%. Namun kenaikan CBF bersama-sama ternyata mempertahankan oksigenasi adekuat⁹.

Enfluran pada 1-2 MAC menurunkan CMRO₂ 10-15% pada manusia dan sekitar 30% pada anjing⁹. Efek enfluran terhadap *Cerebro Spinal Fluid* (CSF) adalah unik. Mula-mula dijumpai kenaikan produksi sampai 50% dan tahanan terhadap reabsorpsi yang akan menaikkan tekanan intra kranial setelah itu penurunan secara bertahap sekitar 7% tiap jam⁹.

b. Sistem respirasi

Enfluran pada kadar klinis tidak mengiritasi saluran nafas^{6,10} dan menekan ventilasi sesuai dosis obat^{6,7,9} tetapi derajatnya lebih besar dibandingkan halotan dan isofluran sehingga kurang cocok pada pasien yang bernafas spontan⁶. Depresi ventilasi mencerminkan efek depresi langsung pada pusat ventilasi di medula dan kemungkinan efek perifer terhadap otot interkostal³⁰. Selama ventilasi spontan pada pasien yang tidak dipremedikasi, kadar enfluran yang lebih tinggi (dalam oksigen) ventilasi akan didepresi secara dalam. Hal ini ditandai dengan kenaikan

pada $\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mmHg}$ pada 1,5 MAC (pada halotan dan isofluran sekitar 55-60 mmHg)⁹. Pada penggunaan klinik depresi nafas diantagonis dengan rangsangan pembedahan. Pada kadar 1,6 MAC menyebabkan apneu⁶. Kondisi jalan nafas sesaat setelah induksi mengalami perubahan sedikit namun setelah 15 menit resistensi jalan nafas akan turun sampai dengan 56%⁹. Pada kasus tersendiri enfluran menyebabkan bronkokonstriksi pada pasien asma⁶.

c. Sistem kardiovaskular

Enfluran menurunkan kontraktilitas miokard lebih kecil dibandingkan dengan halotan^{6,7,9}. Kerja inotropik negatif ini akan mendeprisi influks kalsium dan pelepasan sarkoplasma fase depolarisasi membran miokard⁷. Penurunan curah jantung terjadi kira-kira sebanyak 30% dan disebabkan terutama oleh penurunan stroke volume⁹ sedangkan pada isofluran kenaikan denyut jantung dapat mengkompensasi penurunan stroke volume sehingga curah jantung tetap normal⁹. Enfluran memiliki efek positif terhadap kerja irama jantung dan akan meningkatkan denyut jantung sampai 33%. Irama jantung akan tetap stabil. Aritmia biasanya jarang terjadi meliputi kontraksi ventrikel yang prematur, bradikardi, irama nodul dan kontraksi atrial prematur⁷. Enfluran tidak meningkatkan sensitisasi miokard terhadap katekolamin^{9,30} sehingga enfluran bisa dipakai pada pasien dengan feokromositoma⁶. Dalam suatu penelitian, dosis epinefrin submukosa yang diperlukan untuk menghasilkan aritmia jantung pada 50% pasien (ED_{50}) yang dianestesi dengan kadar 1,25 MAC enfluran adalah $10,9 \mu\text{g} / \text{kg}^{9,30}$ dibandingkan dengan halotan $1,5 \mu\text{g} / \text{kg}$ dan isofluran $6,5 \mu\text{g} / \text{kg}$.

Enfluran dalam oksigen menurunkan resistensi vaskularisasi jantung sampai kira-kira 20% dan jika ditambah N_2O menurun sampai 30%. Hal ini menyebabkan konsumsi oksigen miokard akan berkurang sampai kira-kira 40%. Enfluran merupakan vasodilator jantung dan penambahan N_2O tambahan akan meningkatkan efek ini⁹.

Enfluran pada 1-1,5 MAC akan menurunkan tekanan darah sampai 35-40%, efek ini tampak lebih nyata dibandingkan dengan halotan tetapi sama dengan isofluran. Depresi simpatis sentral bukan merupakan penyebab utama pada hipotensi oleh karena enfluran menurunkan tahanan vaskularisasi sampai 20-

25%. Hipotensi arterial terjadi oleh karena penurunan curah jantung. Isofluran menurunkan tekanan darah dengan mengurangi tahanan vaskular sistemik tetapi curah jantung tetap tidak berubah. Tekanan darah secara umum akan kembali normal dengan adanya manipulasi bedah meskipun hipotensi sistolik lebih dari 30 mmHg akan tetap ada dalam 10% pasien yang dianestesi dengan enfluran. Aliran kapiler dan vena akan berubah sedikit meskipun spinkter prekapiler dan kapiler menunjukkan respon terhadap norepinefrin yang berkurang. Hal ini menunjukkan aliran mikrosirkulasi yang lebih baik dengan kemungkinan adanya efek protektif dari jaringan iskemik⁹.

d. Sistem neuromuskular

Enfluran menyebabkan relaksasi otot^{7,10,30} dan menurunkan aktivitas otot rangka dengan derajat yang sama dengan isofluran dan lebih besar dari halotan⁶. Enfluran memiliki efek potensial lebih pada neuromuskular junction daripada halotan ataupun isofluran⁹. Kadar klinis enfluran menghambat transmisi pada neuromuskular junction dan relaksasi otot pada kondisi bedah yang adekuat dapat dicapai pada kadar inspirasi berkisar 3-3,5%⁹. Relaksasi otot memungkinkan penurunan kadar enfluran untuk menghambat hipotensi yang mungkin dapat terjadi⁷. Enfluran berpotensi dengan obat pelumpuh otot non depolarisasi^{6,7,9,30}.

e. Sistem hepar

Enfluran menurunkan aliran darah splanikus akibat penekanan hemodinamik sistemik. Aliran darah ke hepar juga menurun^{6,7}. Autoregulasi dari jaringan vaskular arteri hepatik dan preportal dipertahankan selama anestesi enfluran⁶. Selama anestesi dengan enfluran rutin, kegagalan fungsi hepar yang nyata tidak pernah terjadi. Tes fungsi hati (bilirubin, alkali fosfatase, alani aminotransferase (ALT) dan flokulasi cephalin) dilakukan sebelum dan 5 hari sesudah operasi berada dalam batas normal kecuali untuk sulfobromophthalein (Bromsulphalein; BSP) yang sedikit meningkat. Dengan anestesi yang diperpanjang, sukarelawan yang diberi enfluran 9,6 MAC per jam tidak mengalami kenaikan retensi BSP tetapi memiliki kenaikan ALT yang sementara. Paparan enfluran berulang tidak meningkatkan retensi BSP atau mengubah level enzim⁹.

Enfluran sangat jarang bersifat hepatotoksik dan jika hal itu sampai terjadi, kejadiannya kurang dari 1 dalam 800.000 paparan⁹. Hepatitis oleh karena enfluran telah dilaporkan dan terjadi setelah pemaparan enfluran dan halotan sebelumnya namun berbeda dari hepatitis akibat halotan yang mana tidak tergantung dari jenis kelamin wanita dan obesitas dan angka mortalitas yang jauh lebih rendah. Kemungkinan terjadi sensitisasi silang oleh enfluran pada pasien dengan riwayat hepatitis akibat halotan⁶. Dari sebagian besar laporan kasus hepatitis yang terjadi setelah paparan dengan enfluran memiliki catatan yang sangat sedikit atau mungkin juga disebabkan oleh penyebab yang lain. Eger dkk meneliti secara detail yaitu dari 88 pasien yang tidak pernah memiliki riwayat trauma hepar setelah menggunakan anestesi enfluran, 15 kasus masih mungkin berhubungan dengan paparan enfluran. Hubungan kausatif tidak dapat diperoleh walaupun ada faktor resiko disfungsi atau trauma hepar⁹. Nekrosis hepar dapat terjadi bila pemberian yang berulang³³.

Enfluran bisa menyebabkan kelainan ringan fungsi hati. Jika enfluran bersifat hepatotoksik maka enfluran merupakan agen yang paling tidak toksik yang digunakan dalam anestesi. Christ dkk menunjukkan bahwa produk utama metabolisme enfluran, bagian difluoromethoxydifluoroacetyl sebagai derivat protein hepar tikus yang dapat diketahui dari antibodi serum pasien dengan hepatitis akibat halotan. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan mekanisme hipersensitivitas. Dalam keadaan bagaimanapun seperti yang dikatakan oleh Edger dkk, jika terjadi trauma hepar yang parah yang disebabkan oleh enfluran, hal ini sangat jarang terjadi⁹.

f. Sistem ginjal

Enfluran, isofluran dimetabolisir di hepar dan menghasilkan ion florida yang nephrotoksik tetapi enfluran menghasilkan florida jauh lebih banyak daripada isofluran sehingga enfluran tak direkomendasikan pada gagal ginjal⁸. Florida anorganik diproduksi oleh metabolisme enfluran di hepar bersifat nephrotoksik^{6,7}. Dalam praktek klinis sehari-hari, serum florida anorganik jarang mencapai angka 50 $\mu\text{mol/L}$ yang dianggap sebagai batas toksik subklinis^{6,7}. Biasanya pada 2-2,5 MAC enfluran, angka florida rata-rata kurang

dari 20 $\mu\text{mol/L}$ ^{9,30}. Angka yang lebih tinggi dijumpai pada obesitas^{6,9} dengan puncak sekitar 30 $\mu\text{mol/L}$ ⁹ karena terjadi kenaikan metabolisme dari enfluran. Fluorida anorganik ini sekitar setengahnya secara cepat disimpan dalam tulang dan setengahnya dikeluarkan lewat urine lalu perlahan-lahan keluar dari tulang dan diekskresi oleh ginjal⁹. Enfluran menurunkan aliran darah ginjal (RBF), laju filtrasi glomerulus (GFR) dan produksi urine^{6,7,9} yang disebabkan oleh karena penurunan tekanan darah dan *cardiac output*. Pada kadar 1 MAC aliran darah ke ginjal dan GFR berkurang³³.

Ekskresi fluorida melalui ginjal dipercepat oleh kenaikan pH urine dan penurunan pH akan mempercepat reabsorpsi oleh karena mungkin terjadi difusi hidrogen non ion kedalam intersitium. Ekskresi fluorida normal selama klirens kreatinin lebih dari 16 ml/menit. Nephrotoksisitas fluorida masih mungkin terjadi sehingga disarankan menghindari penggunaan enfluran pada pasien dengan fungsi ginjal yang kurang baik⁷⁻¹⁰. Enfluran juga harus dihindari pada penderita tuberkulosa yang mendapat pengobatan isoniazid oleh karena terjadi defluorinasi lebih cepat dan sensitif terhadap terjadinya kadar fluorida yang tinggi dalam darah (penelitian Rice dan Talcott)⁹.

g. Sistem lain-lain

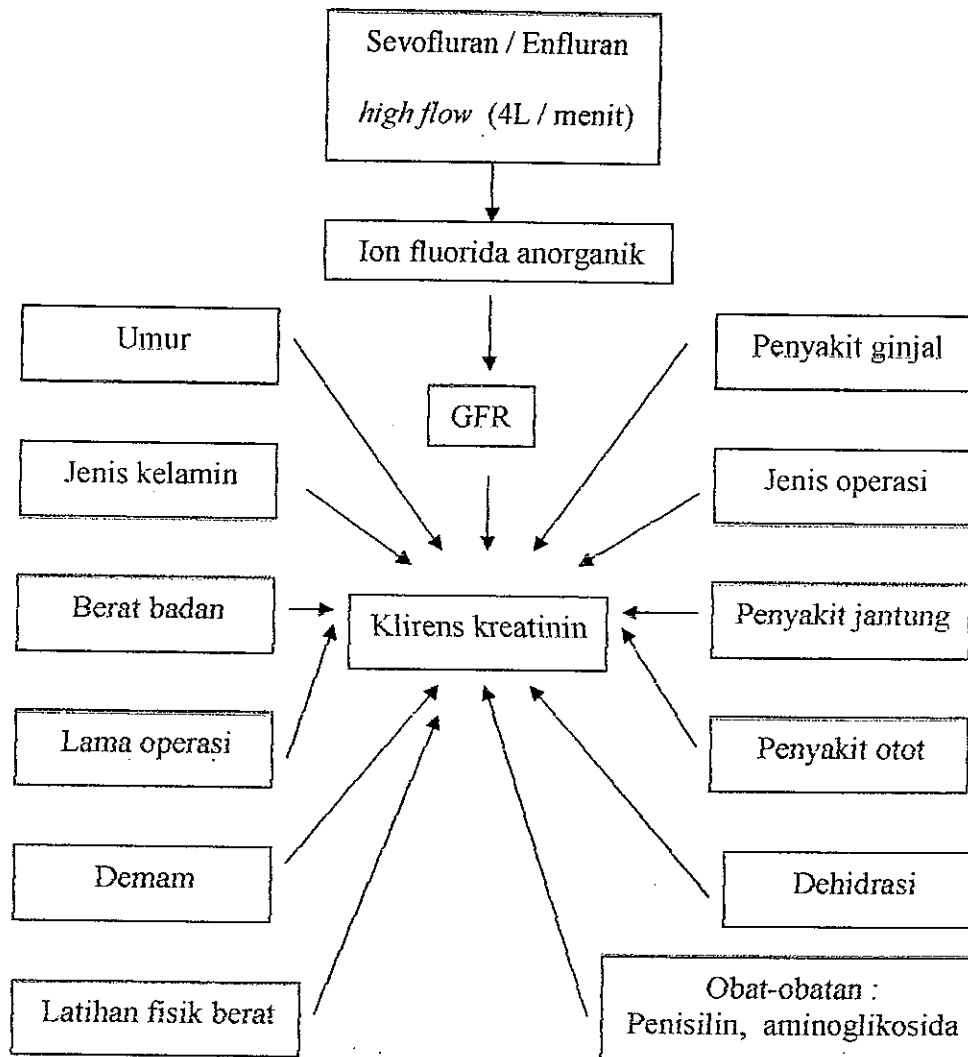
Enfluran lebih baik dalam mencegah kenaikan kortisol dan ACTH akibat insisi bedah daripada halotan⁶. Enfluran dapat mencetuskan hipertermi maligna pada individu yang sensitif^{6,30}. Tanda-tanda hipertermi maligna meliputi kekakuan otot khususnya otot rahang, takikardi dan takipneu yang tidak responsif dengan peningkatan kedalaman anestesi, peningkatan konsumsi oksigen dan produksi karbondioksida (perubahan warna dan peningkatan suhu absorber CO₂), peningkatan suhu tubuh dan asidosis metabolik³⁰.

Enfluran menyebabkan penurunan aliran darah ke uterus, depresi pada kontraktilitas dan tonus uterus. Respon uterus terhadap obat-obatan oksitosin hanya diblokir pada kadar yang tinggi (1%). Enfluran melintasi sawar plasenta dan derajat depresi janin dan neonatus (hipotensi, hipoksia, asidosis) berbanding langsung dengan dalamnya serta lamanya anestesi pada ibu⁹.

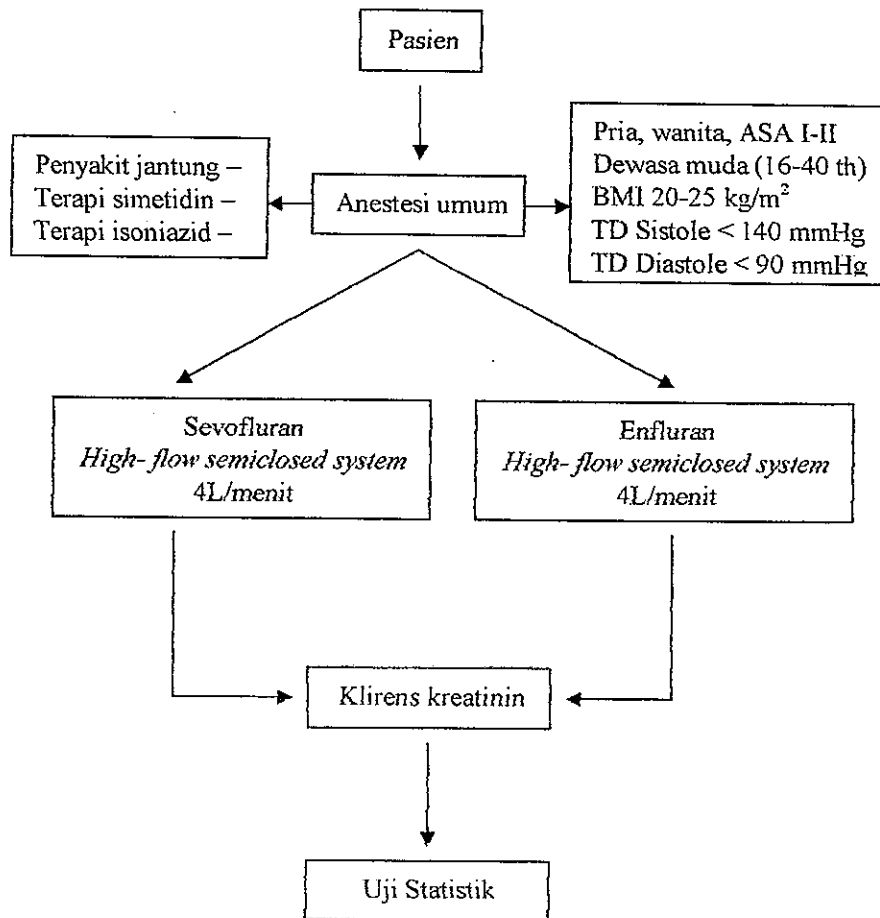
BAB III

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

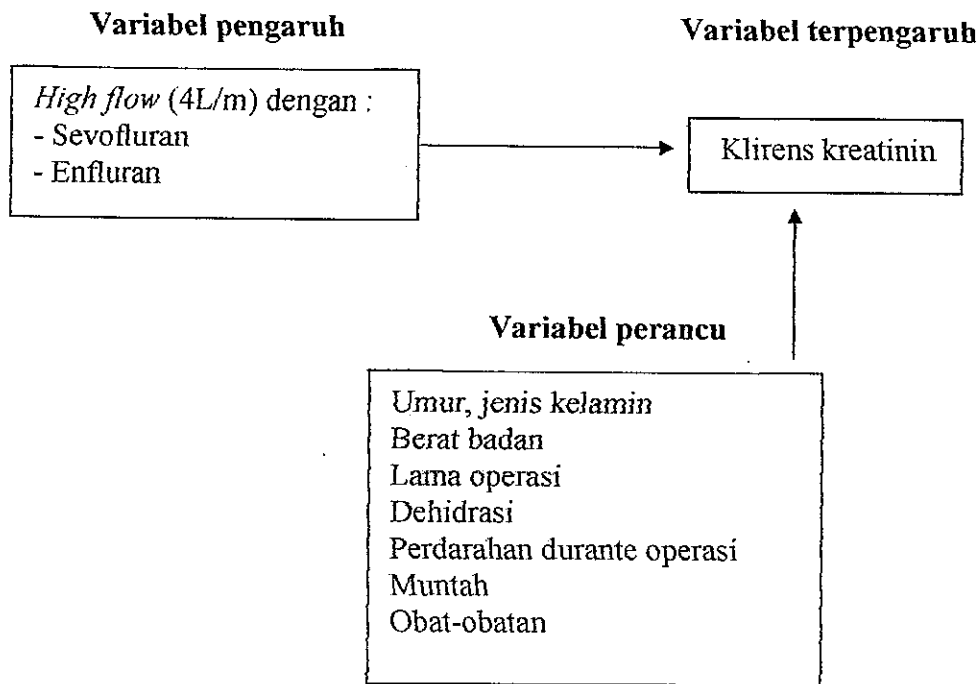
III.1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.4. HIPOTESIS

Anestesi sevofluran lebih baik pengaruhnya terhadap fungsi ginjal daripada anestesi enfluran dengan menggunakan teknik anestesi *high-flow semiclosed system* 4L/menit.

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

1. Anestesi umum dengan sevofluran / enfluran :

Upaya membuat pasien tertidur yang ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata dengan menggunakan tiopenton 5 mg/kgBB i.v, atracurium besylate 0,5

mg/kgBB i.v, fentanyl 2 μ g/kgBB i.v dengan menggunakan anestesi inhalasi sevofluran atau enfluran 4L/m dengan perbandingan O₂ : N₂O = 50% : 50%

2. Teknik anestesi *high-flow semiclosed system* :

Teknik anestesi umum inhalasi yang menggunakan sirkuit pernafasan, dimana katup pembuangan kelebihan gas dibuka sebagian dan aliran gas segar yang diberikan relatif tinggi sebesar 4L/m

3. Klirens kreatinin dinilai dengan rumus :

$$\text{Klirens kreatinin (ml/menit)} = \frac{(140 - \text{umur th}) \times \text{BB kg}}{72 \times \text{serum kreatinin mg\%}}$$

Normal 80 – 140 ml/menit

4. Tekanan darah dalam batas normal (JNC VII) yaitu sistolik < 140 mmHg dan diastole < 90 mmHg.

5. Berat badan normal = *body mass index* (BMI) 20-25 kg/m²

III.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI :

1. Kriteria inklusi :

Pasien RSUP Dr. Kariadi yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, laki-laki dan wanita, umur 16-40 tahun, BMI (*Body Mass Index*) 20-25 kg/m², lama operasi 2-3 jam dan diberikan obat-obat premedikasi.

2. Kriteria eksklusi :

Penyakit otot, jantung, ginjal, yang mendapat terapi simetidin, isoniazid.

BAB IV
METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

IV.1.1. Subyek Penelitian

Semua pasien yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP dr Kariadi Semarang dengan anestesi umum dan memenuhi kriteria seleksi tertentu.

IV.1.2. Tempat Penelitian

Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr Kariadi Semarang.

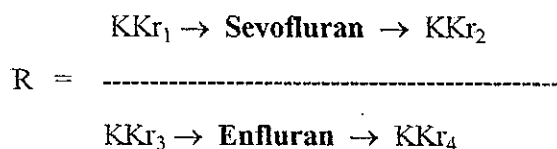
IV.1.3. Waktu Penelitian

Penelitian dimulai setelah proposal disetujui sampai tercapai sampel yang telah ditetapkan.

IV.2. RANCANGAN 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)³⁴ 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 perlakuan³⁵.

Skema penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut :



KKr₁ dan KKr₃ : hasil observasi klirens kreatinin sebelum perlakuan

KKr₂ dan KKr₄ : hasil observasi klirens kreatinin setelah perlakuan

IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP dr Kariadi Semarang dengan anestesi umum, ASA I-II, setelah pasien terseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Untuk menghitung besarnya sampel pada penelitian ini (penelitian dengan 2 kelompok berpasangan) secara statistik adalah³⁶ :

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

N = jumlah sampel

Sd = perkiraan simpang baku = 0,15 (*clinical judgment*)

d = selisih rerata kedua kelompok = 0,1 (*clinical judgment*)

α = tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) = 5 %, maka $Z\alpha = 1,960$

β = tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan tipe II) = 10 %
maka $Z\beta = 1,282$ (*power = 90%*)

Dari perhitungan diatas didapatkan jumlah sampel : N = 23,65 orang, dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 24 orang.

Total sampel adalah 48 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

1. Kelompok I (sevofluran) = 24 orang
2. Kelompok II (enfluran) = 24 orang

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

IV.4. CARA KERJA PENELITIAN

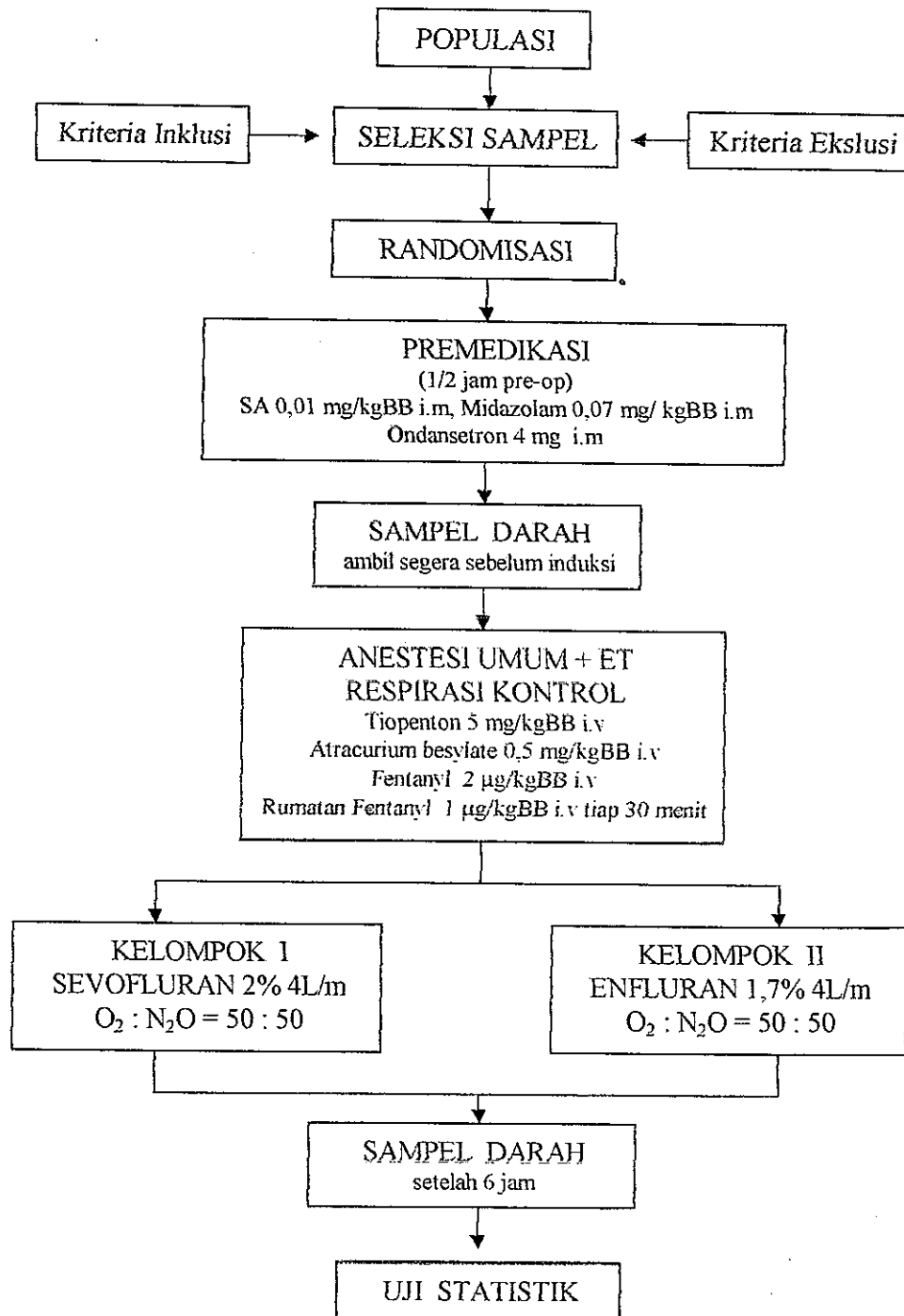
Seleksi pasien dilakukan pada saat kunjungan pra bedah di RS Dr Kariadi Semarang dan pasien yang memenuhi kriteria ditentukan sebagai sampel. Penelitian dilakukan terhadap 48 pasien yang sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan setuju mengikuti semua prosedur penelitian serta menandatangani *informed consent*. Pasien dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok sevofluran dan kelompok enfluran sehingga masing-masing kelompok berjumlah 24 orang

Semua pasien diberi penjelasan tentang hal-hal yang berhubungan dengan kondisi yang akan dialami selama perlakuan dan bersedia mengikuti penelitian. Pasien dikeluarkan dari penelitian apabila menolak perlakuan dan tidak kooperatif.

Semua pasien dipuasakan selama 6 jam dan diberikan premedikasi Sulfat Atropin 0,01 mg/kgBB, Midazolam 0,07 mg/kgBB i.m dan ondansetron 4 mg i.m ½ jam sebelum induksi. Setelah sampai di kamar operasi segera diperiksa sampel darahnya dan dilakukan pemasangan infus RL. Infus diberikan untuk mengembalikan defisit cairan selama puasa dengan volume 6X2 ml/kgBB/jam puasa. Penderita diinduksi dengan thiopenton 5 mg/kgBB, atracurium besylate 0,5 mg/kgBB, fentanyl 2µg/kgBB i.v untuk fasilitas pemasangan pipa endotrakheal. Anestesi dirumat dengan O₂ 50% dan N₂O 50%, sevofluran 2 vol.% 4L/m (kelompok sevofluran) dan enfluran 1,7 vol.% 4L/m (kelompok enfluran) serta penambahan 0,2 mg/kgBB atracurium besylate untuk rumatan pelumpuh otot. Rumatan fentanyl diberikan 1 µg/kgBB setelah 20 menit setelah pemberian fentanyl yang pertama.

Ketika operasi dimulai, infus diberikan dengan kecepatan yang disesuaikan dengan kebutuhan cairan intra operatif, sedangkan lama operasi dibatasi 2-3 jam dan 6 jam post anestesi diperiksa sampel darahnya untuk memeriksa serum kreatininnya.

IV.5. KERANGKA KERJA PENELITIAN



IV.6. ALAT-ALAT DAN OBAT-OBAT YANG DIGUNAKAN

- Monitor Siemens SC 7000
- EKG monitor
- Infus set
- Ringer Laktat
- Ventilator Drager Fabius
- Sevofluran, Enfluran, O₂ dan udara
- Sduit 5cc untuk mengambil sampel
- SA, Midazolam, Atracurium besylate, Thiopenton, Fentanyl

IV.7. DATA DAN ANALISA DATA

Data dikumpulkan dan dicatat dalam lembar penelitian yang telah dirancang secara khusus, 1 lembar untuk 1 pasien. Setelah semua data terkumpul kemudian dipisahkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok I (sevofluran) dan kelompok II (enfluran) sesuai dengan nomor dan kode pada lembar penelitian. Kemudian ditabulasi berdasarkan macam variabel dan diolah menggunakan komputer dengan program SPSS.

Data ditampilkan dalam bentuk nilai rerata \pm simpang baku (*mean \pm SD*). Data dari 2 kelompok diolah dengan uji t (*independent t test*). Selain itu untuk masing-masing kelompok dilakukan dengan uji t (*paired t test*). Sebagai alternatif dipakai uji analisis kovarians (*analysis of covariance*), yaitu menilai kondisi akhir dengan memperhitungkan kondisi awal sebagai kovariabel. Seluruh uji dinyatakan dengan menggunakan *two tail significance* dengan derajat kemaknaan $P < 0,05$ dan penyajian dalam bentuk tabel.

BAB V HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 48 pasien yang menjalani operasi di bidang THT, mata, obsgin, bedah tumor, bedah ortopedi di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok sevofluran dan kelompok enfluran. Uji statistik untuk data normal meliputi variabel jenis kelamin dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Data numerik meliputi umur, lama operasi, BMI, tekanan darah, laju nadi menggunakan uji *t* (*independent t test*), sedangkan serum kreatinin serta klirens kreatinin menggunakan uji *t* (*paired t test*) dengan 2 ekor dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	Sevofluran	Enfluran	Uji	p
Umur (th)	33,71 ± 7,38	31,50 ± 8,03	t	0,326
TB (cm)	159,63 ± 6,455	157,77 ± 5,28	t	0,301
BB (kg)	53,55 ± 5,629	52,14 ± 5,947	t	0,424
BMI (kg/m ²)	21,75 ± 1,36	21,48 ± 0,97	t	0,438
Jenis kelamin	24	24	X ²	0,233

Keterangan : BMI (Body Mass Index)

Nilai dinyatakan dalam rerata ± simpang baku. Uji *t* dan *Chi-Square* terhadap karakteristik kedua kelompok menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) sehingga dapat dibandingkan.

Tabel 2. Lama operasi

Variabel	Sevofluran	Enfluran	Uji	p
Lama operasi (menit)	142,75 ± 23,17	154,71 ± 24,89	t	0,092

Lama operasi kedua kelompok menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 3. Jenis operasi

Variabel jenis operasi	Sevofluran	Enfluran
Mata	2	0
Orthopedi	2	0
THT	6	5
Bedah tumor	9	17
Obsgin	5	2

Jenis operasi bedah tumor dan operasi THT adalah yang terbanyak dalam pengambilan sampel.

Tabel 4. Karakteristik klinis awal pasien

Variabel	Sevofluran	Enfluran	Uji	p
TDS awal (mmHg)	120,46 ± 13,86	120,42 ± 12,72	t	0,991
TDD awal (mmHg)	74,58 ± 10,28	71,75 ± 9,55	t	0,328
Laju nadi awal (X/menit)	82,04 ± 13,14	80,58 ± 11,58	t	0,682
SaO ₂ awal (%)	99,79 ± 25	99,59 ± 24		0,734

Keterangan : - Semua data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku
 - Analisa dengan uji *t*, kecuali saturasi dengan uji Mann-Whitney
 - TDS: Tekanan darah sistolik, TDD: Tekanan darah diastolik,
 SaO₂: saturasi oksigen.

Karakteristik klinis awal yang terdiri dari tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju nadi, saturasi oksigen berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) sehingga kedua kelompok dapat dibandingkan

Tabel 5. Karakteristik klinis pasien akhir operasi

Variabel	Sevofluran	Enfluran	Uji	p
TDS akhir (mmHg)	118,21 ± 12,93	113,29 ± 11,74	t	0,175
TDD akhir (mmHg)	71,75 ± 9,20	68,13 ± 8,98	t	0,174
Laju nadi akhir (X/menit)	84,29 ± 14,44	83,08 ± 9,87	t	0,737
SaO ₂ akhir (%)	99,79 ± 25	99,75 ± 24		1,000

Keterangan : - Semua data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku
 - Analisa dengan uji *t*, kecuali saturasi dengan uji Mann-Whitney
 - TDS: Tekanan darah sistolik, TDD: Tekanan darah diastolik,
 SaO₂: saturasi oksigen.

Selama pengamatan terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada tekanan darah sistolik dan diastolik. Demikian pula laju nadi, saturasi oksigen menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 6. Data fungsi ginjal kelompok sevofluran

Variabel	Sebelum operasi	Akhir operasi	p
Serum kreatinin	0,74 ± 0,14	0,72 ± 0,14	0,264
Klirens kreatinin	100,18 ± 24,61	102,38 ± 26,16	0,389

Fungsi ginjal pada kelompok sevofluran terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada sebelum dan akhir operasi.

Tabel 7. Data fungsi ginjal kelompok enfluran

Variabel	Sebelum operasi	Akhir operasi	p
Serum kreatinin	0,72 ± 0,17	0,69 ± 0,17	0,269
Klirens kreatinin	107,40 ± 27,21	112,28 ± 27,51	0,128

Fungsi ginjal pada kelompok enfluran terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada sebelum dan akhir operasi.

Tabel 8. Data fungsi ginjal kelompok sevofluran dan enfluran sebelum operasi

Variabel	Sevofluran	Enfluran	p
Serum kreatinin	0,74 ± 0,14	0,72 ± 0,17	0,660
Klirens kreatinin	100,18 ± 24,61	107,40 ± 27,21	0,340

Fungsi ginjal pada kelompok sevofluran dan enfluran terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada sebelum operasi.

Tabel 9. Data fungsi ginjal kelompok sevofluran dan enfluran setelah operasi

Variabel	Sevofluran	Enfluran	p
Serum kreatinin	0,72 ± 0,14	0,69 ± 0,17	0,524
Klirens kreatinin	102,38 ± 26,16	112,28 ± 27,51	0,208

Fungsi ginjal pada kelompok sevofluran dan enfluran terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada akhir operasi.

Tabel 10. Delta perubahan klirens kreatinin kelompok sevofluran dan enfluran

Variabel	Sevofluran	Enfluran	p
Selisih klirens kreatinin pre op – post op (%)	2,76 ± 13,97	5,52 ± 15,40	0,519

Delta perubahan klirens kreatinin pada kelompok sevofluran dan enfluran terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Faktor-faktor karakteristik pasien seperti yang ditunjukkan pada tabel 1 serta karakteristik klinis awal pasien pada tabel 3 menunjukkan berbeda tidak bermakna. Demikian juga nilai klirens kreatinin awal sebelum operasi sehingga keadaan itu menunjukkan bahwa kedua kelompok tersebut layak untuk diperbandingkan.

Hasil pengamatan tambahan meliputi pengukuran tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju nadi dan saturasi sebelum dan sesudah operasi. Tekanan darah sistolik menunjukkan penurunan yang tidak bermakna sebesar 1,86% pada kelompok sevofluran dan 5,9% pada kelompok enfluran sedangkan diastolik menunjukkan penurunan tidak bermakna sebesar 3,79% pada kelompok sevofluran dan 5,04% pada kelompok enfluran, keduanya masih dalam batas normal dan sesuai dengan yang dikendaki yaitu sistolik < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg. Sevofluran dan enfluran menyebabkan penurunan tekanan darah pada MAC tersebut dan pada tekanan darah tersebut autoregulasi masih bekerja sehingga masih dapat mempertahankan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus yang stabil. Respon ginjal terhadap tekanan darah yang menurun menyebabkan timbulnya aktivasi simpatis. Aktivasi simpatis ini menyebabkan konstriksi arteriol aferen dan eferen ginjal sehingga terjadi penurunan tekanan hidrostatik kapiler glomerulus yang akan mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus cenderung tidak sebanyak penurunan aliran darah ginjal karena konstriksi dari arteriol eferen ginjal yang akan meningkatkan tekanan kapiler glomerulus. Laju nadi meningkat tidak bermakna pada kedua kelompok sevofluran dan enfluran. Enfluran bekerja menurunkan kontraktilitas miokard dan meningkatkan laju

nadi sampai 33%. Demikian juga sevofluran pada MAC tersebut dapat menyebabkan penurunan tahanan vaskuler sistemik kira-kira 20% dan dapat menurunkan laju jantung. Pada penelitian ini meningkat tidak bermakna, mekanisme terjadinya masih belum jelas tetapi kemungkinan ada peningkatan aktivitas simpatis. Pada penelitian ini jumlah perdarahan yang terjadi selama durante operasi tidak banyak sehingga tidak memerlukan tambahan tranfusi.

Hasil penelitian terutama ditujukan terhadap klirens kreatinin yang dilakukan sebelum dan sesudah operasi. Metoda perhitungan klirens kreatinin pada penelitian ini memakai rumus dari Cockrof dan Gault. Terdapat peningkatan klirens kreatinin tidak bermakna pada kelompok sevofluran sebesar 2,19%, pada kelompok enfluran sebesar 4,54% dan delta perubahan klirens kreatinin pada kelompok sevofluran dan enfluran juga berbeda tidak bermakna. Ketidakbermaknaan mungkin karena pengamatan klirens kreatinin dilakukan 6 jam post anestesi sedangkan di kepustakaan pengamatan dilakukan sampai 3 hari atau perlu tehnik tambahan untuk menghitung klirens kreatinin melalui jumlah produksi urine, serum kreatinin urine. Nilai klirens kreatinin yang meningkat tidak bermakna juga dikemukakan oleh Bito dkk⁵ yang menggunakan *high flow* sevofluran. Mereka menggunakan *high flow*, *low flow* sevofluran dengan *low flow* isofluran dan hasilnya menunjukkan nilai klirens kreatinin *high flow* sevofluran meningkat sebesar 28% setelah hari pertama operasi⁵. Meskipun enfluran dimetabolisir di hepar dan menghasilkan ion fluorida yang nephrotoksik tetapi pada penelitian ini tak terdapat tanda-tanda toksis. Enfluran juga menurunkan laju filtrasi glomerulus pada kadar 1 MAC sehingga akan mempengaruhi nilai klirens kreatinin.

Pemberian obat-obatan yang tidak termonitor, terjadinya dehidrasi, pasien melakukan latihan fisik yang berat, adanya penyakit otot yang tidak diketahui sebelumnya merupakan faktor-faktor yang bisa mempengaruhi laju filtrasi glomerulus sehingga untuk menilai fungsi ginjal dengan memakai serum kreatinin harus dilakukan pemeriksaan tambahan lagi untuk menilai fungsi tubulus proksimal dengan menggunakan protein urine dan ekskresi glukosa atau penanda khusus yang lain untuk menilai nekrosis sel tubulus⁴¹.

Pemeriksaan klirens kreatinin dengan menggunakan serum kreatinin untuk menentukan fungsi ginjal dengan menggunakan memakai rumus dari Cockrof dan Gault cukup nyaman karena cara penghitungannya mudah akan tetapi kurang akurat sensitivitasnya, tidak mampu untuk mendeteksi perubahan laju filtrasi gromerulus yang cepat dan menyebabkan overestimasi nilai kreatinin. Pemakaian inulin klirens untuk pemeriksaan laju filtrasi glomerulus lambat, agak rumit, membutuhkan banyak tenaga dan mahal sehingga diperlukan penggunaan penanda baru yang akurat, cepat, murah sebagai pengganti serum kreatinin untuk menentukan fungsi ginjal misalnya Cystatin C dalam serum¹⁷.

Bukti bahwa nephrotoksisitas *compound A* yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan serum kreatinin⁴¹ tidak terbukti pada penelitian ini, dimana kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna sebanyak 2,7%. Nilai serum kreatinin yang menurun tidak bermakna juga dikemukakan oleh peneliti Higuchi dkk yang meneliti kadar serum kreatinin menurun tidak bermakna pada hari ke-1, 2, 3 pada pemakaian *high flow* maupun *low fow* sevofluran⁴. Penanda yang lebih sensitif untuk menilai hilangnya fungsi tubulus proksimal akibat nephrotoksisitas *compound A* dengan melihat adanya glukouria dan

proteinuria. Sementara ini belum ditemukan bukti secara biokimia atau klinis tetapi kemungkinan terjadinya nephrotoksisitas sevofluran masih tetap dipertimbangkan³².

Nilai klirens kreatinin kelompok enfluran pada penelitian ini meningkat tidak bermakna sebesar 4,54% sehingga penilaian bahwa enfluran menghasilkan fluorida yang bersifat nephrotoksik harus dilakukan penelitian lanjutan yang lebih akurat untuk menilai fungsi ginjal. Ekskresi fluorida melalui ginjal dipercepat oleh kenaikan pH urine dan penurunan pH. Nephrotoksisitas fluorida masih mungkin terjadi sehingga disarankan menghindari penggunaan enfluran pada pasien dengan fungsi ginjal yang kurang baik⁷⁻

10

BAB VII

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian terhadap 48 penderita berusia 16-40 tahun tanpa penyakit otot, penyakit jantung dan ginjal yang akan menjalani operasi THT, mata, obsgin, bedah tumor, bedah ortopedi diperoleh kesimpulan terjadi peningkatan nilai klirens kreatinin tidak bermakna pada kelompok sevofluran sebesar 2,19% serta pada kelompok enfluran sebesar 4,54% selama operasi 2 – 3 jam selama menggunakan sevofluran dan enfluran *high flow (4L/m) semiclosed system*.

BAB VIII

SARAN

Diperlukan penggunaan penanda baru yang akurat, cepat, murah sebagai pengganti serum kreatinin untuk menentukan fungsi ginjal.

Diperlukan penelitian lanjutan dengan kasus yang lebih banyak dan lama operasi yang lebih panjang sehingga dapat diperoleh gambaran nilai klirens kreatinin yang terjadi.

BAB IX

DAFTAR PUSTAKA

1. Campkin TV, Turner JM. Induced hypotension. In: Campkin TV (eds.) Neurosurgical anesthesia and intensive care. London: Butterworth; 1980, 85-102
2. Hemmings HC, Jr. Anesthetics, adjuvant drugs, and the kidney. In: Maholtra V (ed). Anesthesia for renal and genito-uologic surgery. New York: McGraw-Hill; 1996, 16-24.
3. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, et all. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradation of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1220-32
4. Higuchi H, Sumita S, et all. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998; 89: 2
5. Bito H, Ikeuhi Y, et all. Effects of Low-flow Sevoflurane Anesthesia on Renal Function: Comparison with High-flow Sevoflurane Anesthesia and Low-flow Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 6
6. Cousins M and Seaton H. Volatile Anesthetic Agent and their Delivery Systems. In: Healy T, Cohen PJ (eds). *A Practice of Anesthesia*. 6th ed. London: Edward Arnold Member of the Hodder Headline Group; 1995, 104-127
7. Morgan GE, Mikhail MS. Inhalational Anesthetics. In: *Clinical Anesthesiology*. 2nd ed. New York: Prentice Hall International Inc; 1996, 109-600
8. Hunter JM. Anaesthesia for the patient with renal disease. In: Healy TEJ, Cohen PJ (eds). *A practice of anaesthesia*. 6th ed. London: Edward Arnold; 1995, 752-68
9. Collins VJ. Fluorinated Ether Anesthetic. In: Collins VJ, ed. *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Chicago: William and Wikins; 1996, 687-711
10. Snow JC. *Manual of anesthesia*. Asian Edition: Little Brown and Company Boston Igaku Shoin Ltd. Tokyo; 1977, 96-7
11. Bisri T. Konsep VIMA dengan sevoflurane. Bandung; 1998, 2-22
12. Smith I, Nathanson HM, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76: 435 – 45

13. Arthur V. Renal physiology. New York: Mc Graw-Hill, Inc; 1991, 19-52
14. Markun MS, Suhardjono. Evaluasi penderita penyakit ginjal. Dalam: Soeparman, Waspadji (penyunting). Ilmu Penyakit Dalam jilid II. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 1990, 189-98
15. Tisher EC. Nefrologi. Alih bahasa: Wulandari WD. Jakarta: EGC; 1995, 1-30
16. Malhotra V. Anesthesia for renal and genito-urologic surgery. New York: McGraw-Hill; 1996, 1-16
17. Behring D. International Expert Meeting on Cystatin C and GFR Assessment. Marburg, 2002; April 15/16
- 18. Collins VJ. Renal physiology, physiopathology and pharmacologic effects on kidney function. In: Rahma Behnia. Physiologic and pharmacologic base of anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, 23: 421-45.
19. Noor A, Marwoto. Penatalaksanaan anestesi pada penderita gagal ginjal kronik. Semarang: Bagian Anestesiologi FK Undip; 1998
20. Bready LL, Mullins R M, Noorily S H, Smith R B. Preoperative renal problems. In: Decision making in anesthesiology an algorithmic approach. 3rd ed. St Louis: Mosby; 2000, 79: 229
21. Stoelting RK. Kidney. In: Pharmacology and physiology in anesthetic practise. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincot Company; 1999, 53: 780.
22. Lessard MR, Trepanier CA. Renal function and haemodynamics during prolong isoflurane-nduced hypotension in human. Anesthesiology 1991; 74: 860-5
23. Handoko T. Anestetik umum. Dalam: Gan S (penyunting). Farmakologi dan Terapi. Edisi III. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI; 1987, 103 – 15.
24. Joenoerham J, Latif SA. Anestesia Umum. Dalam: Muhiman M, Sunatrio, Dahlan R (penyunting). Anestesiologi. Jakarta: CV Infomedia; 1989, 80 – 1.
25. Lennon P. Intravenous and Inhalation Anesthetic. In: Davison KJ, Eckhardt WF, Perese DA (eds). Clinical Anesthesia Procedures of the Masachusetts General Hospital. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company; 1993, 143 – 50
26. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit. Cetakan I. Jakart : EGC; 1995, 667 – 77.

27. Colins VJ. Anatomical aspects of respiration. In: Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. Chicago: Williams and Wilkins; 1996, 2 – 12.
28. Townsend P, Green DH, Bagshow ON. Nodal rhythm and bradycardia during inhalational induction with sevoflurane in infant : a comparison of incremental and high concentration tehniqe. Brithis Journal of Anaesthesia 1999; 82: 155 – 6.
29. Haloday DA. Elimination of inhalation anesthetics. In: Collins VJ, ed. Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. Chicago: Williams and Wilkins; 1996, 730.
30. Sota Omoigui. Buku saku Obat-obatan Anestesia. Edisi II. Alih Bahasa: dr RF Maulany, M.Sc (OM). Jakarta: EGC; 1997, 380-5
31. Lian A. Penatalaksanaan anestesi pada pembedahan ginjal dan saluran kemih dengan penderita gagal ginjal. Dalam: Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala XI IDSAI; Medan: 2004
32. Mohamed M. Abdel-Latif, Sahar A. Elgammal. Serum fluoride ion and renal function after prolonged sevoflurane or isoflurane anaesthesia. Eg J Anaesth 2003; 19: 79-83
33. Sujatno RM. Efek farmakologik obat-obat anestesi inhalasi dan hasil metabolitnya terhadap organ tubuh. Dalam: Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala X IDSAI; Bandung: 2000
34. Harun S R, Putra S T, Wiharta A S, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Binarupa Aksara; 1995, 109-125
35. Pratiknya AW. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: CV Rajawali; 1986, 78-88.
36. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S dkk. Perkiraan bedah sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Binarupa Aksara; 1995, 187-212
37. Gibson RS. Principles of Nutritional Assesment. New York: Oxford University Press; 1990, 302-11
38. Joseph F.Smith. Medical Library, March 20, 2005. Available from: <http://www.chclibrary.org/micromed/00044300.html>

39. Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary Clinical Pathology* 2003; 32: 165-6
40. Joseph F.Smith. Medical Library, March 20, 2005. Available from: <http://www.chclibrary.org/micromed/00044300.html>
41. Kharasch, Evan D, et al. Assesment of Low-flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Renal Function Using Sensitive Markers of Tubular Toxicity. *Anesthesiology* 1997; 86: 6