

Karya Akhir

**PERBANDINGAN DOSIS INDUKSI KETAMIN
1 MG/KgBB DAN 2 MG/KgBB TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH**



oleh :

Dr. WIRANTI JUSI SURJANDHARI

Pembimbing :

Dr. HARIYO SATOTO, SpAnK

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Dat:	4462/7/PK/G.
Tgl.	15-8-06

LEMBAR PENGESAHAN

Karya Akhir dengan judul :

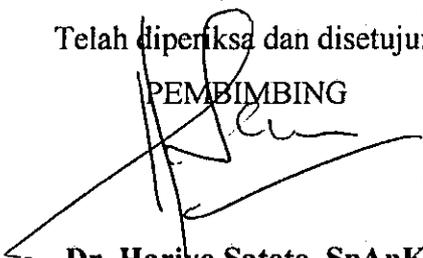
PERBANDINGAN DOSIS INDUKSI KETAMIN 1 MG/KG BB DAN 2 MG/KG BB TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ANESTESIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

Semarang, Maret 2005

Telah diperiksa dan disetujui,

PEMBIMBING


Dr. Hariyo Satoto, SpAnK

NIP: 140 096 999

Ketua Bagian Anestesiologi

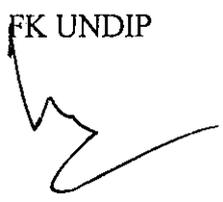
FK UNDIP


Dr. Hariyo Satoto, SpAnK

NIP: 140 009 699

Ketua Program Studi Anestesiologi

FK UNDIP


Dr. Uripno Budiono, SpAnK

NIP: 140 098 893

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa, karena atas perkenan dan cintaNya yang besar kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Dalam mewujudkan karya akhir ini kami mendapat bimbingan, bantuan serta dukungan dari semua pihak. Untuk itu perkenankanlah kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Kabul Rachman SpKK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Dr. Gatot Suharto, Mkes, MMR, selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. Hariyo Satoto, SpAnK, selaku Ketua Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Dr. Uripno Budiono, selaku Ketua Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. Dr. H.Marwoto, SpAn KIC, selaku Manager Instalasi Rawat Intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Prof. Dr. Soenarjo, SpAnKIC, selaku Guru Besar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
7. Dr. Hariyo Satoto, SpAnK, selaku pembimbing karya akhir ini.
8. Dr. Johnny Syoeib, SpBD, selaku Kepala Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta seluruh staf dan karyawan.
9. Seluruh staf pengajar/ dokter anestesiologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP Dr. Kariada Semarang.
10. Para peneliti pembantu dan seluruh rekan residen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
11. Seluruh staf dan karyawan/wati Bagian/SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Semua penderita yang dengan sukarela dan ikhlas bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula, dengan segala kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyampaikan ungkapan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada orang tua, mertua, suami dan kedua anak kami terkasih yang dengan penuh pengorbanan, kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat dan dorongan selama kami menyelesaikan penelitian dan pendidikan ini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kami mengharap kritik dan saran untuk kesempurnaan karya akhir ini.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan yang kami perbuat selama menyelesaikan penelitian dan menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Hormat kami,

Wiranti Jusi Surjandhari

RINGKASAN

Latar Belakang: Penggunaan ketamin telah diterima secara luas dengan segala kelebihan dan kekurangannya. Ketamin dapat dipergunakan pada penderita dengan resiko tinggi yang membutuhkan kestabilan hemodinamik dan respirasi. Tetapi penggunaan ketamin harus hati-hati karena kekurangan yang dimilikinya, misalnya efek simpatomimetik, reaksi psikotomimetik dan peningkatan kadar glukosa darah. Karena pengaruhnya terhadap terjadinya hiperglikemia inilah yang mendasari penelitian peningkatan dosis ketamin terhadap kadar glukosa darah.

Tujuan : Mendapatkan bukti obyektif peningkatan dosis induksi ketamin akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.

Metode: Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda terhadap 48 penderita yang menjalani operasi elektif di RSUP Dr. Kariadi Semarang, usia 14-40 tahun, status fisik ASA I-II dan memenuhi kriteria inklusi. Penderita dibagi dua kelompok, yaitu kelompok I mendapatkan ketamin dosis induksi 1 mg/kgBB dan kelompok II mendapatkan ketamin dosis induksi 2 mg/kgBB. Kemudian kedua kelompok diukur perubahan kadar glukosa darah setiap menit ke 15, 30, 45 dan 60. Uji statistik dilakukan dengan *Chi-square test* dan *t-test*.

Hasil: Data karakteristik penderita tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian. Peningkatan kadar glukosa darah didapatkan pada kedua kelompok penelitian. Peningkatan terbesar didapatkan pada 15 menit pertama, yaitu sebesar 16% pada kelompok I dan sebesar 21% pada kelompok II. Tetapi peningkatan dosis tidak menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah karena dari hasil penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kedua kelompok penelitian ini.

Kesimpulan: Peningkatan dosis ketamin tidak menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.

Kata Kunci: Ketamin, glukosa darah

ABSTRACT

Background: The use of ketamine has been widely accepted with all the advantages and disadvantages. Ketamine can be used for high risk patient in whom hemodynamic and respiratory stability are needed. Ketamine must be used with caution because of its adverse effect i.e. sympatomimetic effect, phsycotomimetic reaction and blood glucose increase. The study of ketamine dosage increase toward blood glucose was based by this hyperglycemic effect.

Objective: To find objective evidence of blood glucose increase caused by increases of ketamine dosage.

Method: This study was a randomized double blind clinical trial. Forty-eight patient underwent elective surgery in Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, age 14-40 year-old, physical status ASA I-II, fulfill inclusion criteria, were divided into two groups. Group I received induction dosage of ketamine 1 mg/kgBW and group II received 2 mg/kgBW. The change of blood glucose were measured at 15, 30, 45 and 60 minute. Statistic test used were chi-square and t-test.

Result: Characteristic data were not differ significantly between two groups. Blood glucose increase were found in both groups. The biggest increase was found in first 15 minutes, 16% increase in group I and 21% increase in group II. Blood glucose increase caused by increase of ketamine dosage were not differs significantly between two groups ($p>0,05$).

Conclusion: Increase of ketamine dosage was not resulted in blood glucose increase.

Keywords: Ketamine, blood glucose.

DAFTAR ISI

BAB	ISI	Halaman
	JUDUL.....	i
	LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
	KATA PENGANTAR	iii
	RINGKASAN	v
	ABSTRACT	vi
	DAFTAR ISI.....	vii
I.	PENDAHULUAN	
	I.A. Latar Belakang Masalah.....	1
	I.B. Rumusan Masalah.....	2
	I.C. Tujuan Penelitian.....	2
	I.D. Manfaat Penelitian.....	2
II.	TINJAUAN PUSTAKA	
	II.A. Tinjauan Pustaka	
	II.A.1. Ketamin.....	3
	II.A.2. Pengaturan Kadar Glukosa Darah.....	6
	II.A.3. Pengaruh Ketamin terhadap Kadar Glukosa Darah.....	10
	II.B. Kerangka Teori	11
	II.C. Kerangka Konsep.....	12
	II.D. Hipotesa.....	12
III.	METODOLOGI PENELITIAN	
	III.A. Ruang Lingkup Penelitian.....	13
	III.B. Rancangan Penelitian.....	13
	III.C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	13
	III.D. Hubungan Antar Variabel.....	15
	III.E. Bahan dan Cara Kerja Penelitian.....	15
	III.F. Analisa Data.....	17
	III.G. Definisi Operasional.....	17
	III.H. Alur Penelitian.....	18



IV.	HASIL PENELITIAN	
	IV.A. Karakteristik Penderita	19
	IV.B. Hasil Setelah Perlakuan	21
V.	PEMBAHASAN	30
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	
	VI.A. Kesimpulan	33
	VI.B. Saran	33
	DAFTAR PUSTAKA.....	34
	LAMPIRAN:	
	1. Personalia Penelitian	
	2. Rencana Anggaran Penelitian	
	3. Jadwal Penelitian	
	4. Lembar Penelitian	
	5. Surat Pernyataan	

BAB I

PENDAHULUAN

I.A. LATAR BELAKANG MASALAH

Ketamin memiliki tempat yang spesial di antara obat-obat anestesi. Ketamin diperkenalkan pertama kali dalam dunia klinis lebih dari 30 tahun yang lalu dengan harapan dapat menjadi obat *monoanesthetic*, yaitu menimbulkan analgesia, amnesia, hilangnya kesadaran dan imobilisasi. Harapan ini tidak seluruhnya terpenuhi dengan didapatkan efek samping obat tersebut¹. Namun, sejak itu penelitian mengenai penggunaan klinis dan mekanisme kerjanya makin dikenal secara luas^{1,2}.

Penggunaan ketamin beberapa tahun belakangan ini makin diterima dalam praktek anestesi. Ketamin telah terbukti dapat dipakai pada berbagai kasus dengan penderita yang mempunyai resiko tinggi. Ini karena beberapa sifat keistimewaannya, seperti indeks terapeutik yang tinggi, stabilitas kardiovaskuler, kecukupan ventilasi spontan dan refleks-refleks laringeal dan faringeal tetap utuh³. Meskipun memiliki kelebihan yang bermanfaat secara klinis seperti analgesia, amnesia dan bronkodilatasi, ketamin juga memiliki kekurangan yang membatasi penggunaannya^{1,2,4,5}.

Keterbatasan penggunaan ketamin sebagai obat anestesi tunggal biasanya disebabkan oleh efek samping ketamin, antara lain efek simpatomimetik dan timbulnya delirium post operasi^{4,6}. Efek simpatomimetik ini disebabkan oleh stimulasi sistem saraf pusat yang mengakibatkan pelepasan katekolamin dan hambatan ambilannya^{1,2,4}. Hal ini akan menyebabkan peningkatan tekanan darah dan laju jantung. Efek simpatomimetik dari ketamin ini dipergunakan untuk menghadapi penderita dengan syok atau yang mengalami hipovolemia. Beberapa penelitian klinis menyebutkan bahwa induksi dengan ketamin dapat menyebabkan tidak terjadinya penurunan tekanan darah dan laju jantung seperti yang terjadi pada induksi dengan obat-obat anestesi lain².

Selain itu, ketamin juga menyebabkan timbulnya ilusi dan mimpi yang seolah-olah nyata (reaksi psikotomimetik). Pengaruh terhadap sistem respirasi pada umumnya baik, menyebabkan bronkodilatasi, depresi sistem respirasi minimal dengan hanya menyebabkan hiperkapnia ringan, tetapi seringkali terjadi hipersekresi saliva¹.

Seperti halnya obat-obat anestesi yang lain, ketamin juga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah^{7,8,9,10,11,12}. Kenaikan kadar glukosa darah ini tidak lama, puncaknya dicapai pada kira-kira 10-15 menit setelah pemberian intra vena dan kembali normal dalam waktu 2 jam⁷.

Pada penelitian ini, penulis ingin membandingkan kenaikan kadar glukosa darah pada pemberian ketamin intravena dengan dosis yang berbeda, yaitu 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB, apakah peningkatan dosis ketamin akan mempengaruhi kenaikan kadar glukosa darah tubuh.

I.B. RUMUSAN MASALAH

Seperti obat-obat anestesi lainnya, ketamin juga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Tetapi tidak disebutkan mengenai dosis yang digunakan, apakah peningkatan dosis akan juga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah?

I.C. TUJUAN PENELITIAN

Meneliti kadar glukosa darah pada pemberian ketamin sebagai obat induksi dalam anestesi dengan dosis 1 mg/kgBB dan dosis 2 mg/kgBB dilanjutkan dengan drip 1 mg/kgBB/jam.

I.D. MANFAAT PENELITIAN

Pada penelitian ini, apabila terdapat perbedaan kenaikan kadar glukosa darah pada pemberian dosis ketamin yang berbeda yaitu, 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB akan dapat memberi petunjuk kepada kita dalam penggunaan ketamin terutama jika digunakan pada penderit-penderita yang membutuhkan penggunaan ketamin tetapi ternyata memiliki kadar glukosa darah yang tidak normal, seperti penderita diabetes melitus.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.A. TINJAUAN PUSTAKA

II.A.1. Ketamin

Ketamin adalah derivat *phencyclidine*^{5,6,13,14} yang menyebabkan *dissociative anesthesia*, yaitu menunjukkan suatu keadaan kataleptik, mata tetap terbuka dengan adanya nistagmus lambat, tidak komunikatif walau tampak sadar⁶.

Ketamin menyebabkan analgesia yang kuat pada dosis subanestetik 0,2-0,5 mg/kgBB dan dapat digunakan sebagai induksi anestesi pada dosis yang lebih besar. Dosis induksi ketamin 1-2 mg/kgBB intravena dan 4-8 mg/kgBB intramuskular. Pemberian *antisialagogue* sebagai premedikasi diperlukan untuk menurunkan insiden batuk dan laringospasme karena hipersekresi saliva⁶. Kesadaran hilang dalam waktu 30-60 detik setelah pemberian intravena dan 2-4 menit setelah intramuskular. Kesadaran timbul setelah 10-20 menit setelah ketamin disuntikkan, tetapi kesadaran dengan orientasi penuh membutuhkan waktu 60-90 menit^{6,13}. Pemberian ketamin dengan infus dapat diberikan dengan dosis 1-2 mg/kgBB/jam¹³.

Penggunaan ketamin dalam anestesi sangat bervariasi. Ketamin dapat digunakan untuk premedikasi, sedasi, induksi dan rumatan anestesi umum. Selain itu, penderita dengan resiko tinggi dengan gangguan respirasi dan hemodinamik merupakan indikasi penggunaan ketamin⁵.

II.A.1.1 Metabolisme

Ketamin dimetabolisme di hepar menjadi norketamin oleh enzim sitokrom P-450. Norketamin mempunyai kekuatan seperlima sampai sepertiga dari ketamin. Metabolit ini berperan pada pemanjangan efek ketamin, terutama pada pemberian berulang atau infus intravena^{1,6,13}. Norketamin kemudian mengalami hidroksilasi dan konjugasi membentuk zat yang lebih larut dalam air yang akan diekskresikan melalui ginjal^{5,6}. Setelah pemberian intravena, kurang dari 4% ketamin yang tidak berubah, dikeluarkan lewat urine dan kurang dari 5% diekskresikan lewat fekal⁶.

II.A.1.2. Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja ketamin melalui interaksi dengan reseptor *N*-methyl-D-aspartat (NMDA), reseptor opioid, reseptor monoaminergik, reseptor muskarinik dan *voltage sensitive calcium channel*, tetapi tidak seperti obat anestesi lainnya ketamin tidak bekerja pada reseptor GABA^{1,2,6}.

Reseptor NMDA termasuk reseptor golongan glutamat². Sedangkan glutamat adalah neurotransmitter yang terdapat di sistem saraf pusat. Reseptor NMDA merupakan reseptor *ion channel* yang permeabel terhadap ion Ca⁺⁺, Na⁺ dan K⁺. Ketamin menghambat kerja reseptor dengan cara berikatan pada bagian *phencyclidine*^{1,2}.

Ketamin berinteraksi dengan reseptor opioid, yaitu reseptor mu (μ), reseptor delta (δ) dan reseptor kappa (κ). Dikatakan efek ketamin pada reseptor opioid memiliki peranan yang kecil terhadap efek analgesianya. Tetapi, diduga efek samping ketamin berupa efek psikotomimetik berhubungan dengan interaksi ketamin dengan reseptor kappa².

Ketamin menyebabkan pelepasan asetilkolin dan merupakan antagonis dari antikolinesterase. Hal ini menunjukkan pengaruh ketamin terhadap reseptor muskarinik. Sedangkan hubungan ketamin dengan *voltage-sensitive Ca⁺⁺ channel* belum sepenuhnya diteliti, tetapi diduga berkaitan dengan penghambatan pada saluran ion seperti pada reseptor NMDA².

II.A.1.3 Farmakokinetik

Ketamin mempunyai berat molekul 238, zat yang larut dalam air dan memiliki pKa 7,5^{5,6}. Ketamin memiliki 2 isomer, yaitu R(-) dan S(+)^{5,6}. Isomer S(+) dibanding dengan isomer R(-) lebih banyak memiliki keuntungan, analgesia lebih kuat, lebih cepat dimetabolisme sehingga lebih cepat pulih, dan lebih sedikit menyebabkan keadaan bangun saat teranestesia⁶.

Ketamin mempunyai mula kerja yang cepat, durasi yang relatif pendek dan kelarutan dalam lemak yang tinggi. Kelarutan dalam lemak yang tinggi ini menyebabkan tingginya volume distribusi, mendekati 3 L/kg dan *elimination half time* 2-3 jam^{5,6,13}. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam waktu 1 menit setelah pemberian intravena dan 5 menit setelah pemberian intramuskular⁶.

II.A.1.4 Farmakodinamik

Ketamin merupakan vasodilator serebral poten yang menyebabkan peningkatan aliran darah ke otak (CBF/*Cerebral Blood Flow*) sebesar 60% pada penderita normokapnia. Sebagai akibatnya terjadi pula peningkatan tekanan intra kranial. Selain itu metabolisme serebral (CMRO₂/*Cerebral Metabolic Rate for Oxygen*) juga meningkat^{5,6}.

Ketamin dapat menimbulkan reaksi psikologis yang tidak menyenangkan, yang disebut reaksi *emergence*. Manifestasi yang timbul bervariasi, misalnya mimpi buruk, perasaan melayang dan ilusi^{5,13}. Mimpi dan ilusi yang timbul biasanya berhubungan dengan perasaan ketakutan, kebingungan, gembira atau *euphoria*. Faktor yang mempengaruhi terjadinya reaksi ini adalah umur, dosis, jenis kelamin, obat-obat yang diberikan dan kepribadian penderita⁵. Untuk mengurangi reaksi ini obat yang efektif adalah benzodiazepin^{5,13}.

Ketamin menimbulkan efek terhadap sistem kardiovaskular melalui stimulasi sistem saraf pusat. Tekanan darah sistemik dan pulmonal, laju jantung, curah jantung dan kebutuhan oksigen miokard meningkat setelah pemberian ketamin^{4,6}.

Mekanisme ketamin menstimulasi sistem kardiovaskular bersifat sentral, yaitu bekerja pada sistem saraf pusat^{1,2,4,5,6}. Selain itu, ketamin menyebabkan pelepasan norepinefrin dan epinefrin, serta menghambat ambilan kembalinya^{5,6}. Stimulasi sistem kardiovaskular ini dapat dikurangi dengan pemberian obat-obat seperti barbiturat, benzodiazepin, α₂ agonis, dll. Takikardi dan hipertensi dapat pula dikurangi dengan melakukan pemberian ketamin secara kontinyu / infus, bersamaan atau tanpa pemberian benzodiazepin. Karena efek samping dari ketamin ini, maka pemberian pada penderita usia tua dan sakit kritis dosisnya sebaiknya dikurangi⁵.

Pengaruh ketamin terhadap sistem respirasi pada umumnya menguntungkan. Depresi respirasi minimal dan refleks-refleks jalan napas tetap utuh^{1,6}. Ketamin menyebabkan relaksasi otot polos bronkus. Karena efek bronkodilatasi ini, ketamin dapat digunakan pada penderita asma bronkiale^{5,13}.

Hal yang kurang menguntungkan adalah pengaruh ketamin yang menyebabkan terjadinya hipersekresi saliva^{1,5,6,13}. Hal ini dapat menyebabkan obstruksi jalan napas bagian atas karena laringospasme. Untuk mengurangi efek negatif ini diperlukan pemberian *antisialagogue*⁶.

Kontra indikasi penggunaan ketamin berhubungan dengan aksi farmakologinya dan penyakit penderita. Penderita dengan peningkatan tekanan intra kranial dan massa intra kranial merupakan salah satunya. Ketamin juga tidak boleh diberikan pada penderita dengan trauma mata terbuka atau kelainan mata lainnya karena ketamin meningkatkan tekanan intra okuli. Kelainan psikiatrik seperti *schizophrenia*, penyakit jantung iskemik, dan kejang juga merupakan kontra indikasi dari ketamin⁵.

II.A.2. PENGATURAN KADAR GLUKOSA DARAH

Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar tergantung dari: (1) ekstraksi glukosa, (2) sintesis glikogen dan (3) glikogenolisis dalam hati. Selain itu, jaringan perifer otot dan adipose juga mempergunakan glukosa sebagai sumber energi mereka¹⁵.

Yang berperan penting dalam fisiologi pengaturan kadar glukosa darah adalah hepar, pankreas, kelenjar hipofise anterior dan kelenjar adrenal^{7,16}.

II.A.2.1. Hepar

Hasil akhir pencernaan karbohidrat dalam saluran pencernaan hampir seluruhnya dalam bentuk glukosa, fruktosa dan galaktosa, dengan glukosa merupakan jumlah terbanyak sekitar 80%. Setelah absorpsi dari saluran pencernaan, sebagian fruktosa dan hampir semua galaktosa juga dengan segera diubah menjadi glukosa di dalam hepar. Glukosa kemudian menjadi bentuk akhir untuk mentranspor hampir seluruh karbohidrat ke dalam sel jaringan¹⁷.

Setelah diabsorpsi, glukosa dapat dipakai segera untuk melepaskan energi. Bila glukosa yang masuk terus menerus tidak lagi dibutuhkan akan disimpan dalam sel-sel hepar atau hepatosit sebagai glikogen. Proses terbentuknya glikogen dari glukosa disebut glikogenesis. Hepatosit akan menyimpan glikogen sampai batas kemampuannya, jumlah yang dapat untuk mensuplai kebutuhan energi selama 12-24 jam. Bila sel telah jenuh dengan glikogen, glukosa yang ada akan diubah menjadi lemak¹⁷.

Salah satu fungsi hepar adalah menjaga kadar glukosa darah dalam batas normal. Jika kadar glukosa darah turun, hepatosit akan memecah glikogen dan melepaskan glukosa ke dalam sirkulasi. Proses ini disebut glikogenolisis^{17,18}. Hepatosit juga dapat

memproduksi glukosa dari asam amino dan lemak. Hal ini disebut proses glukoneogenesis. Glukoneogenesis ini dipicu oleh berkurangnya karbohidrat didalam sel dan berkurangnya kadar glukosa darah¹⁷.

II.A.2.2. Pankreas

Pankreas mensekresi dua hormon penting untuk pengaturan kadar glukosa darah, yaitu insulin dan glukagon^{16,17}. Sekresi insulin diatur untuk mendapatkan kadar glukosa darah stabil baik sesudah makan maupun dalam keadaan puasa¹⁶.

Kriteria diagnostik diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa (GTG) ditentukan berdasarkan kadar glukosa darah, yaitu kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl atau kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl 2 jam sesudah pembebanan glukosa 75 gram pada penderita dengan GTG¹⁹.

Penderita dengan gangguan toleransi glukosa (GTG) tidak dapat memenuhi kriteria diabetes melitus tetapi tes toleransi glukosanya memperlihatkan kelainan. Kelompok potensial GTG adalah mereka yang tidak pernah memperlihatkan toleransi glukosa yang abnormal tetapi yang resikonya untuk berkembang menjadi diabetes jelas meningkat, salah satunya adalah orang yang mengalami obesitas¹⁵.

Salah satu fungsi penting insulin adalah menyebabkan sebagian besar glukosa yang diabsorpsi sesudah makan segera disimpan di dalam hepar dalam bentuk glikogen¹⁷.

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan timbulnya pemasukan glukosa dan penyimpanan dalam hepar meliputi¹⁷:

1. Insulin menghambat fosforilase hepar, yang merupakan enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen dalam hepar menjadi glukosa. Keadaan ini mencegah pemecahan glikogen yang telah ada.
2. Insulin meningkatkan pemasukan glukosa dari darah oleh hepatosit.
3. Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen.

Secara umum, setiap keadaan yang mengaktifasi saraf adrenergik (seperti hipoksia, hipotermia, operasi, luka bakar berat) menekan sekresi insulin melalui perangsangan reseptor α_2 adrenergik. Glukosa merupakan stimulan utama untuk sekresi insulin. Glukosa akan lebih efektif dalam memprovokasi sekresi insulin bila diberikan

peroral daripada diberikan intravena, hal ini disebabkan karena pelepasan hormon saluran cerna¹⁶.

Selanjutnya, bila kadar glukosa darah mulai berkurang, sekresi insulin menurun dengan cepat dan glikogen dalam hepar dipecah kembali menjadi glukosa. Dengan berkurangnya insulin akan menyebabkan meningkatnya glukagon. Glukagon akan meningkatkan persediaan glukosa melalui pemecahan glikogen di hepar (glikogenolisis) dan meningkatkan proses glukoneogenesis di hepar¹⁷.

Perubahan glikogen menjadi glukosa dikatalisis oleh enzim fosforilase. Pada keadaan istirahat, enzim ini terdapat dalam bentuk tidak aktif, sehingga glikogen tidak dapat diubah menjadi glukosa. Dua hormon, yaitu epinefrin dan glukagon dapat mengaktifkan fosforilase dengan demikian menimbulkan glikogenolisis secara cepat¹⁷.

Pada saat terjadi perangsangan simpatoadrenal, epinefrin bukan hanya meninggikan kadar glukosa darah dengan glikogenolisis, tetapi juga menghambat penggunaan glukosa di otot, jaringan lemak dan sel-sel lain yang penyerapan glukosanya dipengaruhi oleh insulin. Glukagon menyebabkan glikogenolisis dengan jalan merangsang adenilsiklase, suatu enzim yang penting untuk mengaktifkan enzim fosforilase¹⁶.

II.A.2.3. Kelenjar Hipofise

Kelenjar hipofise terbagi menjadi dua, yaitu hipofise anterior dan hipofise posterior. Kelenjar hipofise yang mempengaruhi metabolisme glukosa adalah hipofise anterior. Hormon yang disekresi oleh kelenjar hipofise anterior yang berhubungan dengan metabolisme glukosa adalah hormon pertumbuhan / hormon somatotropin / *growth hormon* dan hormon kortikotropin / ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*)^{17,18}.

Hormon pertumbuhan mempunyai 4 pengaruh utama terhadap metabolisme glukosa di dalam sel, yaitu menurunkan pemakaian glukosa untuk energi, peningkatan penyimpanan glikogen di dalam sel, mengurangi ambilan glukosa oleh sel dan meningkatkan sekresi insulin dan penurunan sensitivitas terhadap insulin¹⁷.

Hormon kortikotropin menstimulasi pelepasan hormon-hormon steroid oleh korteks adrenal yaitu hormon glukokortikoid yang akan mempengaruhi metabolisme glukosa¹⁷.

II.A.2.4. Kelenjar Adrenal

Kelenjar adrenal terdiri atas medula adrenal dan korteks adrenal. Medula adrenal mensekresi hormon epinefrin dan norepinefrin sebagai respon terhadap rangsangan simpatis. Korteks adrenal terbagi menjadi tiga lapis, yaitu zona retikularis, lapisan yang terdalam, menghasilkan hormon androgen, zona fasikulata, lapisan tengah menghasilkan hormon glukokortikoid, yakni kortisol serta bagian terluar korteks adrenal, zona glomerulosa menghasilkan hormon mineralokortikoid, yaitu hormon aldosteron^{17,18}.

Efek metabolik kortisol terhadap metabolisme adalah kemampuan hormon ini untuk merangsang glukoneogenesis sebesar 6-10 kali lipat. Keadaan ini terutama disebabkan oleh dua efek kortisol, yaitu kortisol meningkatkan semua enzim yang dibutuhkan untuk mengubah asam-asam amino menjadi glukosa di hepar dan kortisol menyebabkan pengangkutan asam amino dari jaringan ekstrahepatik, terutama dari otot¹⁷.

Kortisol juga menyebabkan penurunan kecepatan pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh. Kedua hal tersebut diatas akan menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa darah atau akan terjadi hiperglikemia¹⁷.

Perangsangan saraf simpatis yang menuju medula adrenal akan menyebabkan pelepasan sejumlah besar epinefrin dan norepinefrin ke dalam sirkulasi. Rata-rata, hampir 80% hormon yang disekresikan adalah epinefrin dan sisanya 20% adalah norepinefrin, walaupun dapat terjadi perubahan proporsi yang relatif bergantung pada bermacam-macam kondisi fisiologik¹⁷.

Epinefrin dan norepinefrin hampir selalu dilepaskan oleh medula adrenal pada saat yang bersamaan sewaktu organ-organ lain dirangsang oleh aktivasi langsung simpatis. Oleh karena itu sebenarnya organ-organ ini menerima dua macam perangsangan secara bersamaan, secara langsung oleh sistem saraf simpatis dan secara tak langsung oleh hormon-hormon medula. Kedua macam perangsangan ini saling menunjang satu sama lain, jadi mekanisme ganda dari perangsangan simpatis merupakan faktor penyelamat, dimana mekanisme yang satu dapat menggantikan mekanisme lain yang hilang. Makna penting lainnya dari medula adrenal adalah kemampuan epinefrin dan norepinefrin untuk merangsang struktur-struktur tubuh yang tidak dipersarafi oleh saraf simpatis langsung. Contohnya, kedua hormon ini dapat meningkatkan kecepatan metabolisme setiap sel tubuh¹⁷.

Perangsangan simpatis mempunyai pengaruh metabolik, yaitu menyebabkan pelepasan glukosa dari hati, meningkatkan konsentrasi glukosa darah, meningkatkan proses glikogenolisis dalam hati dan otot dan meningkatkan kecepatan metabolisme basal¹⁷, selain itu juga menyebabkan berkurangnya ambilan glukosa oleh jaringan perifer akibatnya terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan penurunan kadar glikogen dalam hati dan otot rangka¹⁶.

II.A.3. PENGARUH KETAMIN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH

Pada umumnya semua obat anestesi yang sering digunakan dalam klinik dapat mengganggu toleransi glukosa, meskipun pengaruhnya berbeda. Kenaikan kadar glukosa darah tidak menyolok pada operasi kecil dan sedang, yang tidak mendapat infus glukosa. Tetapi pada pembedahan besar, kenaikan dapat mencapai 40 mg% pada penderita tanpa infus glukosa dan 100 mg% pada penderita dengan infus glukosa, walaupun obat anestesinya sama^{7,20}.

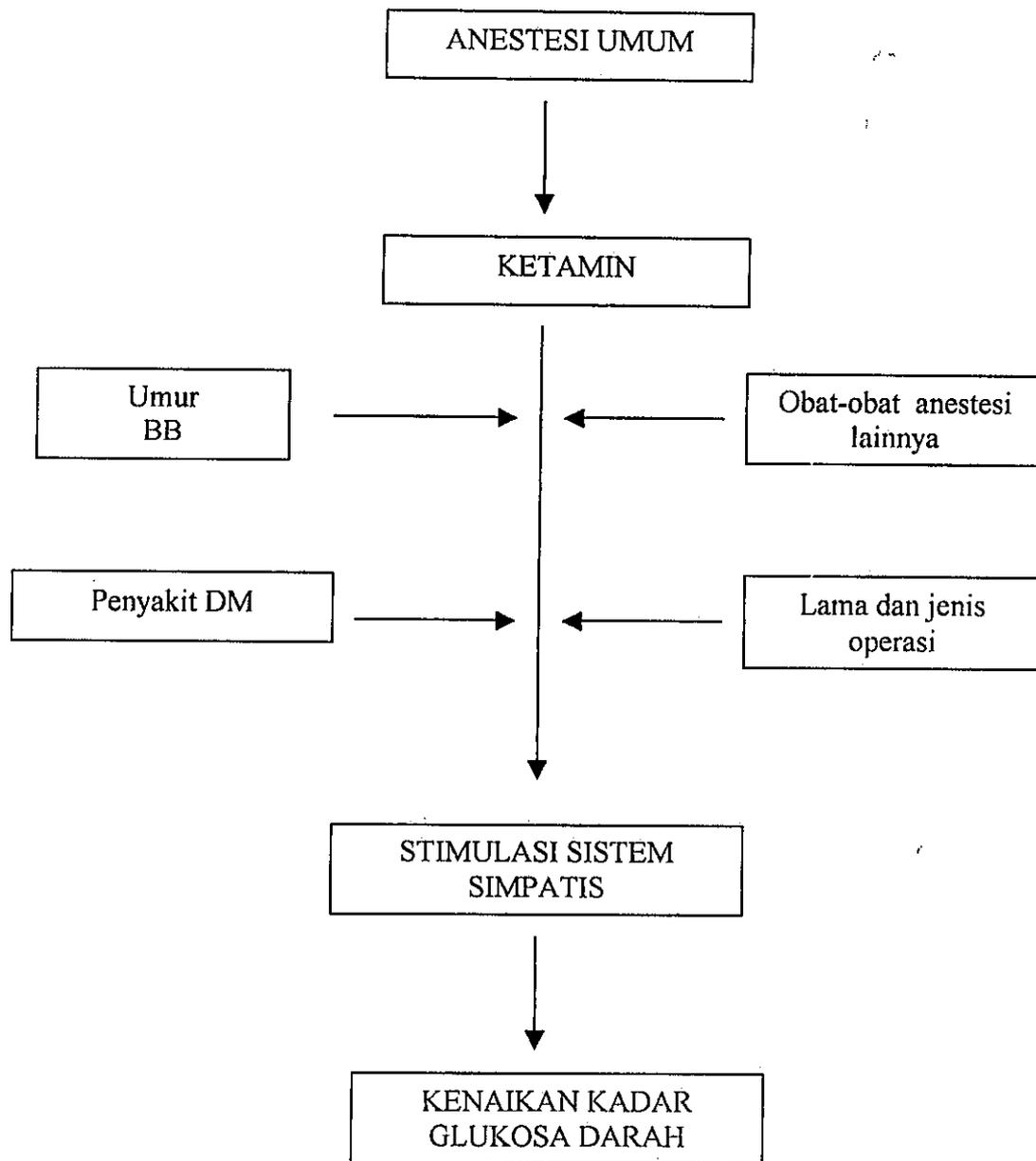
Obat-obat anestesi inhalasi yang digunakan dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia karena adanya hambatan sekresi insulin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sbai dkk disebutkan bahwa efek hiperglikemia dari halotan disebabkan oleh karena ketidakseimbangan antara produksi glukosa dan penggunaannya. Hal ini diperberat lagi dengan menurunnya produksi insulin dan berkurangnya respon insulin terhadap peningkatan kadar glukosa darah²¹.

Patofisiologi kenaikan kadar glukosa darah mekanismenya sangat kompleks. Salah satu pendapat yang dianut adalah obat-obat anestesi langsung menekan sel β pankreas melalui pelepasan katekolamin yang menyebabkan berkurangnya produksi insulin. Beberapa faktor lain yang mungkin pula berperan adalah hormon somatotropin dan glukokortikoid yang merupakan *diabetogenic counter regulator hormones*^{7,20}. Desborough, dkk meneliti pengaruh isofluran terhadap pankreas tikus. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa isofluran menekan secara langsung produksi insulin dari sel-sel *langerhans* pankreas²².

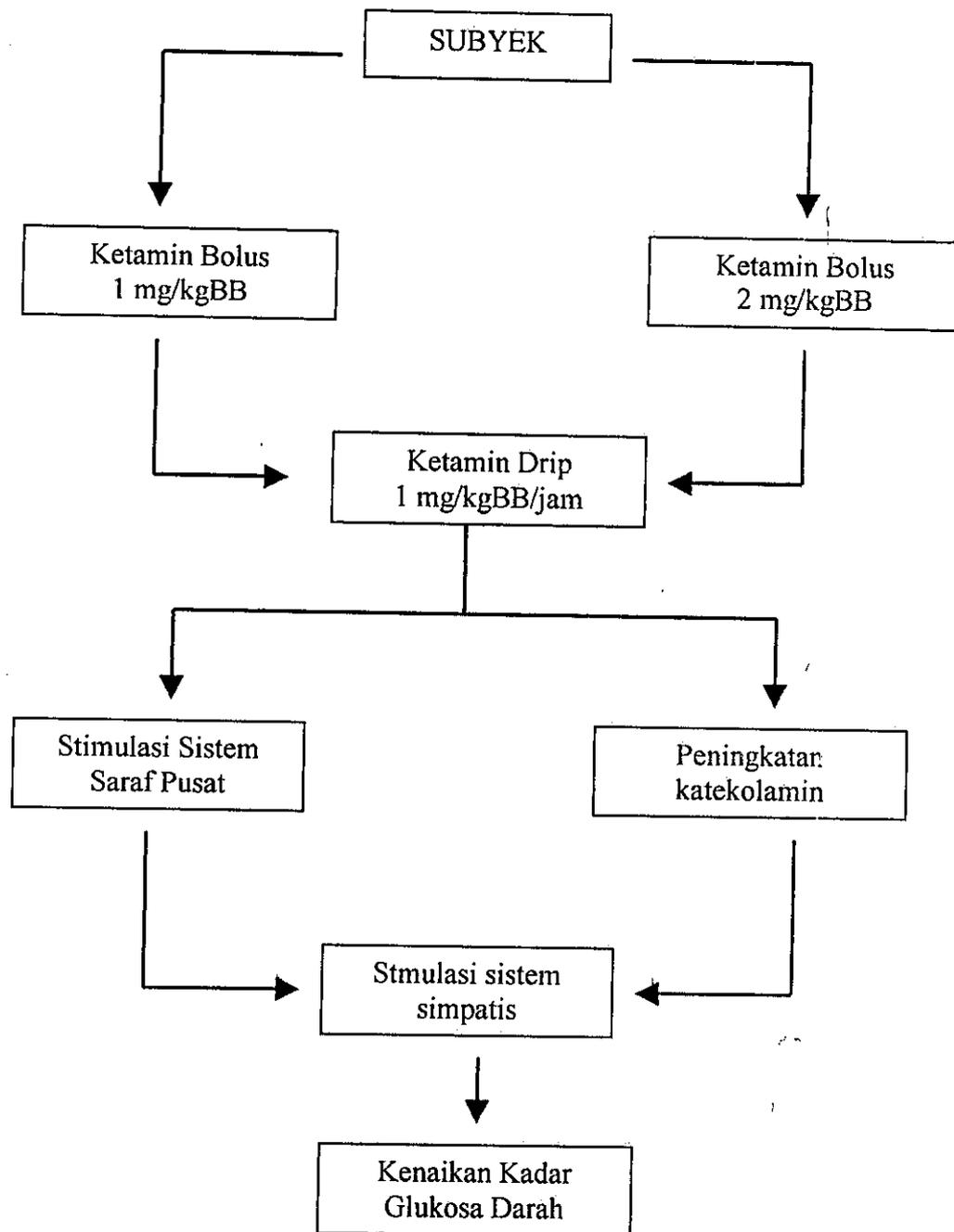
Ketamin menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah^{7,8,9,10,11,12}. Kenaikan kadar glukosa ini tidak lama, puncaknya dicapai pada kira-kira 10-15 menit setelah pemberian intravena dan kembali normal pada 2 jam⁷. Pada penelitian yang dilakukan

didapatkan bahwa pemberian ketamin secara intermiten¹⁰, maupun secara infus menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah^{9,11,12}.

II.B. KERANGKA TEORI



II.C. KERANGKA KONSEP



II.D. HIPOTESIS

Pemberian ketamin dengan dosis induksi 2 mg/kgBB akan makin menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dibanding dengan pemberian ketamin dosis 1 mg/kgBB

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III.A. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dalam ruang lingkup anestesiologi

III.B. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis tahap II. dan dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda (*double blind randomized controlled trial*). Rancangan penelitian yang digunakan adalah bersifat eksperimental ulang (*pre test – post test control group design*) untuk variabel kadar glukosa darah.

III.C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

1. Populasi target :

Penderita yang menjalani operasi elektif

2. Populasi terjangkau :

Penderita yang menjalani operasi elektif di Divisi Bedah Sentral RS dr Kariadi Semarang.

3. Sampel :

Penderita yang menjalani operasi elektif di Divisi Bedah Sentral RS dr Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

a. Kriteria Inklusi:

Jenis kelamin laki-laki dan perempuan

Umur 14-40 tahun

Status fisik ASA I-II

Menjalani operasi dengan anestesi umum

BMI (*Body Mass Index*) 20-25 kg/m²

Lama operasi ±1 jam

Tidak ada indikasi kontra pemakaian obat anestesi yang digunakan yaitu ketamin.

b. Kriteria Eksklusi

Kontra indikasi atau alergi terhadap ketamin

Penderita DM

4. Metode Randomisasi

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive random sampling*, yaitu setiap penderita yang memenuhi kriteria seperti yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.

5. Besar sampel

Untuk menghitung jumlah sampel penelitian digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesa dua rerata, dan data hasil penelitian merupakan data kualitatif, rumus untuk mencari besar sampel adalah ²³:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

α (tingkat kemaknaan) = 0,05 maka $Z\alpha = 1,96$ (tabel).

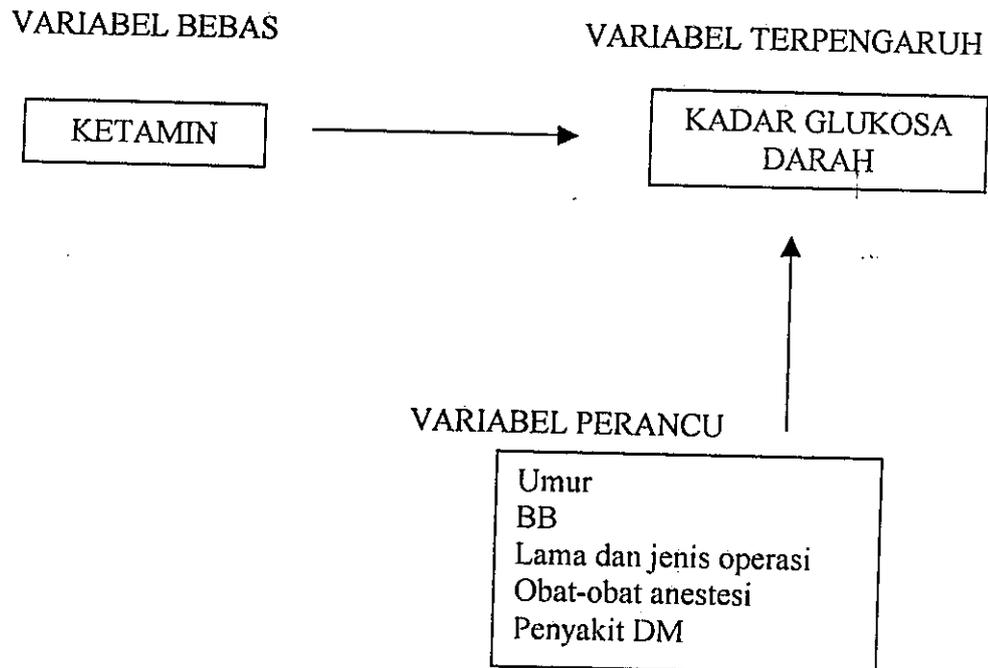
β (power) = 0,8 maka $Z\beta = 0,842$ (tabel)

S (simpang baku) = 20,8

$X_1 - X_2$ (clinical judgment) = 16,72

Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel tiap kelompok adalah 24 penderita, sehingga sampel dua kelompok adalah 48 penderita dan jumlah ini cukup memadai untuk suatu penelitian klinis.

III.D. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.E. BAHAN DAN CARA KERJA PENELITIAN

III.E.1. Alat yang digunakan:

- Semprit *disposable* 3 cc, 5cc, 20cc.
- Infus set
- Kateter intra vena no. 18
- *Syringe pump*
- *Terumo 3-way stopcock*
- *Extension Terumo SF-ET*
- Monitor Siemens SC 7000
- Gluco DR untuk mengukur kadar glukosa darah.
- Strip untuk pengukuran glukosa darah

III.E.2. Obat yang digunakan:

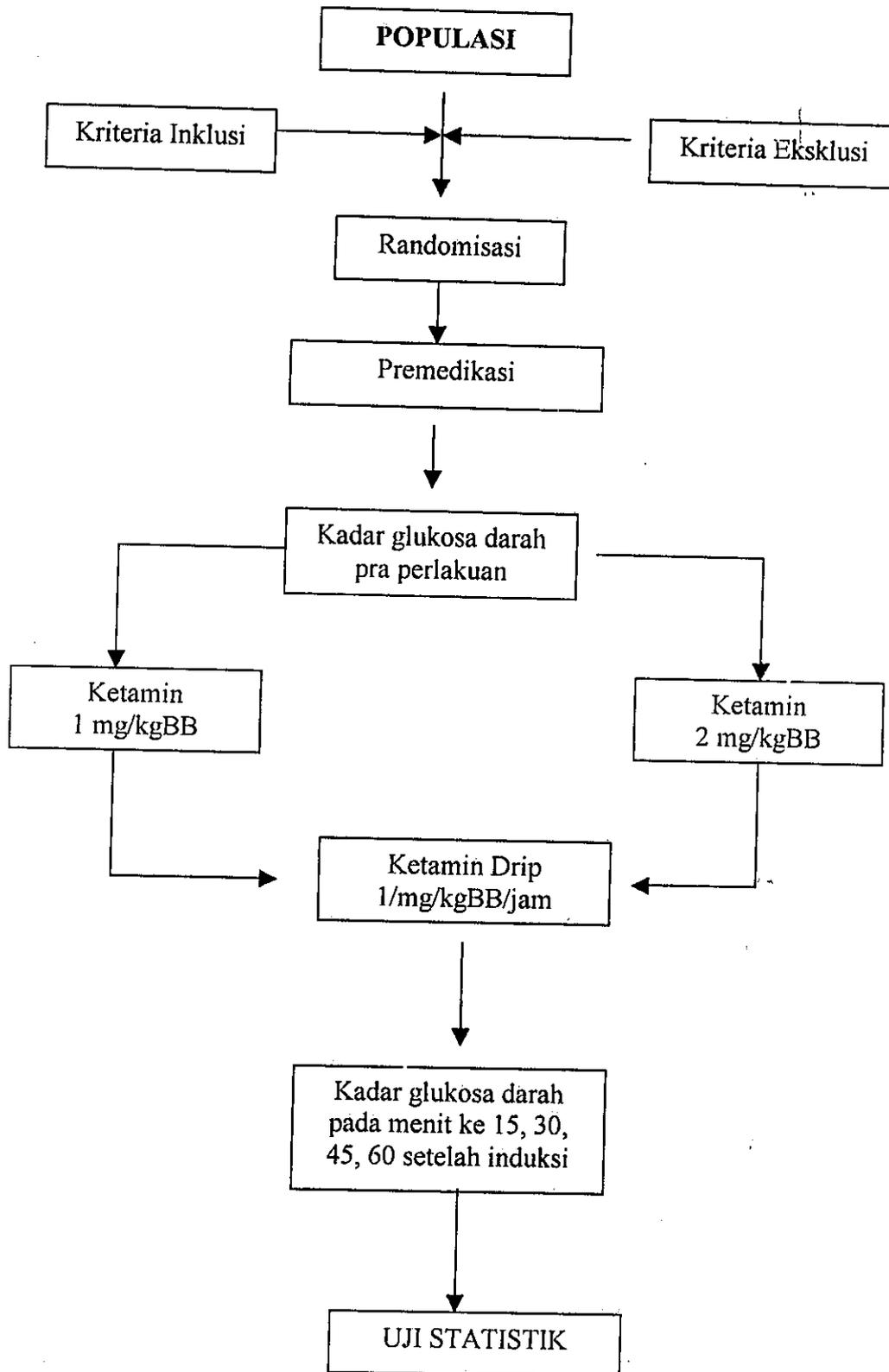
- Sulfas Atropin
- Midazolam
- Ketamin

(*t test*) untuk dua kelompok independen dan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik.

III.G. DEFINISI OPERASIONAL

1. Premedikasi : Pemberian medikamentosa sebelum injeksi ketamin dengan tujuan mengurangi efek samping ketamin
2. Induksi anestesi : Upaya membuat penderita tertidur yang ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata dengan menggunakan obat anestesi ketamin.
3. Ketamin : larutan ketamin 10% (Ketalar), 1 cc (100 mg) ketamin dalam semprit 5 cc kemudian diencerkan dengan NaCl 0,9 % hingga 5 cc.
4. Glukosa darah : kadar glukosa darah diukur sebanyak 5 kali (sebelum perlakuan, kemudian 15, 30, 45 dan 60 menit setelah perlakuan) dengan menggunakan alat glukometer.

III.H ALUR PENELITIAN



BAB IV HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian mengenai kadar gula darah terhadap pemberian ketamin dengan dosis 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB pada 48 orang penderita dengan status fisik ASA I yang menjalani operasi elektif di RS Dr Kariadi Semarang. Penderita dibagi menjadi dua kelompok dengan masing-masing 24 orang penderita, yaitu kelompok I yang mendapatkan ketamin dengan dosis 1 mg/kgBB dan kelompok II yang mendapatkan ketamin 2 mg/kgBB.

IV.A. KARAKTERISTIK PENDERITA

Data karakteristik penderita seperti umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, status fisik ASA dan tingkat pendidikan ditunjukkan dalam tabel 1 dan jenis operasi ditunjukkan dalam tabel 2.

Tabel 1. Data Karakteristik Demografi

Variabel	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
Umur	31,21 + 7,84	29,63 + 8,26	0,499
BMI	23,41 + 2,09	23,29 + 2,31	0,085
Status Fisik/ASA			
- ASA I	24	24	1,000
- ASA II	-	-	
Jenis Kelamin			
- Laki-laki	3	3	1,000
- Perempuan	21	21	
Pendidikan			
- SD	8	9	0,938
- SMP	7	6	
- SMA	7	6	
- PT	2	3	

Keterangan : Data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan *student t-test* dan *chi-square*. $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna.

Dari tabel 1 didapatkan bahwa data demografi antara kedua kelompok secara statistik berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dengan demikian kedua kelompok tersebut layak dibandingkan dan bias penelitian yang berasal dari sampel dapat dihindari.

Pada penelitian ini, jenis operasi yang termasuk dalam sampel adalah jenis operasi dengan anestesi umum yang lama operasinya sekitar 1 jam. Tabel 2 dibawah ini menunjukkan jenis operasi dari kedua kelompok.

Tabel 2. Jenis Operasi

Jenis Operasi	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
- MOW	9	9	0,984
- Eksisi	10	11	
- Insisi	1	1	
- Ekstirpasi	2	2	
- <i>Off plate</i>	2	1	

Keterangan : Uji statistik dilakukan dengan *chi-square*. $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna

Faktor jenis operasi juga menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) terhadap kondisi awal sampel pada kelompok I dan kelompok II.

Begitu pula data-data mengenai tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung (LJ), laju napas (LN) dan gula darah (GD) sebelum perlakuan antara kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini:

Tabel 3. Data hemodinamik, laju napas dan gula darah sebelum perlakuan

Kondisi awal	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
TDS	123,67 ± 9,20	122,13 ± 10,94	0,600
TDD	72,71 ± 6,56	72,71 ± 6,22	1,000
TAR	89,71 ± 7,12	88,58 ± 7,22	0,589
LJ	80,58 ± 9,68	83,46 ± 8,85	0,288
LN	16,92 ± 3,37	17,63 ± 3,10	0,453
GD	69,75 ± 5,07	69,29 ± 4,57	0,744

Keterangan : Data dinyatakan dengan rerata ± simpang baku. Uji statistik dilakukan dengan student t-test. $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna.

Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kondisi awal dari TDS, TDD, TAR, LJ, LN dan GD pada penelitian ini sebelum perlakuan.

IV.B HASIL SETELAH PERLAKUAN

Peningkatan kadar gula darah pada menit ke 15, 30, 45 dan 60 dibandingkan dengan kadar gula darah sebelum perlakuan pada kelompok I dan kelompok 2 dapat dilihat pada tabel 4 dibawah ini:

Tabel 4. Perubahan Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Gula Darah	Kelompok I	<i>p</i>	Kelompok II	<i>p</i>
Pra	69,75 ± 5,07		69,29 ± 4,57	
Menit ke-15	80,88 ± 6,09	0,000	83,88 ± 5,03	0,000
Menit ke-30	85,92 ± 5,39	0,000	88,75 ± 4,85	0,000
Menit ke-45	91,04 ± 5,69	0,000	93,75 ± 4,04	0,000
Menit ke-60	97,23 ± 5,12	0,000	98,05 ± 3,48	0,000

Keterangan : Data dinyatakan dengan rerata ± simpang baku. Uji statistik dilakukan dengan *student-t test*. $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna.

Dari penelitian yang telah dilakukan, peningkatan kadar gula darah pada menit ke 15, 30, 45 dan 60 dibandingkan dengan kadar gula darah sebelum perlakuan pada kelompok I terdapat perbedaan yang bermakna. Begitu pula pada kelompok 2.

Sedangkan perbandingan peningkatan kadar gula darah antara kelompok I dan kelompok II dapat dilihat pada tabel 5 dibawah ini:

Tabel 5. Perbandingan Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
GD 15	80,88 ± 6,09	83,88 ± 5,03	0,069
GD 30	85,92 ± 5,39	88,75 ± 4,85	0,062
GD 45	91,04 ± 5,69	93,75 ± 4,04	0,063
GD 60	97,23 ± 5,12	98,05 ± 3,48	0,539

Keterangan : Data dinyatakan dengan rerata ± simpang baku. Uji statistik dilakukan dengan *student t-test*. $P < 0,05$ dinyatakan berbeda bermakna.

Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada peningkatan kadar GD dari menit 5 hingga menit 60 antara kelompok I dan kelompok II. Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa peningkatan kadar gula darah antara ketamin 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Data perubahan hemodinamik dan laju napas dapat dilihat pada tabel-tabel dibawah ini.

Tabel 6. Perubahan Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan

TDS	Kelompok I	<i>p</i>	Kelompok II	<i>p</i>
Pra	123,67 ± 9,20		122,13 ± 10,94	
Menit ke-5	147,75 ± 12,24	0,000	151,92 ± 8,72	0,000
Menit ke-10	142,13 ± 12,24	0,000	141,13 ± 10,80	0,000
Menit ke-15	135,00 ± 13,55	0,000	130,92 ± 14,89	0,000
Menit ke-20	136,17 ± 22,84	0,012	128,08 ± 12,61	0,002
Menit ke-25	131,50 ± 12,29	0,000	127,88 ± 14,13	0,005
Menit ke-30	131,25 ± 12,46	0,000	127,46 ± 14,43	0,008
Menit ke-35	129,54 ± 12,36	0,001	125,83 ± 13,68	0,037
Menit ke-40	129,29 ± 11,22	0,000	126,42 ± 13,41	0,014
Menit ke-45	128,46 ± 11,55	0,003	126,33 ± 13,47	0,014
Menit ke-50	128,77 ± 11,25	0,001	126,29 ± 12,59	0,010
Menit ke-55	128,36 ± 12,28	0,006	127,14 ± 11,40	0,010
Menit ke-60	128,23 ± 12,01	0,003	126,59 ± 11,56	0,007

Tabel 7. Perbandingan Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	P
TDS 5	147,75 ± 12,24	151,92 ± 8,72	0,181
TDS 10	142,13 ± 12,24	141,13 ± 10,80	0,765
TDS 15	135,00 ± 13,55	130,92 ± 14,89	0,326
TDS 20	136,17 ± 22,84	128,08 ± 12,61	0,136
TDS 25	131,50 ± 12,29	127,88 ± 14,13	0,348
TDS 30	131,25 ± 12,46	127,46 ± 14,43	0,335
TDS 35	129,54 ± 12,36	125,83 ± 13,68	0,330
TDS 40	129,29 ± 11,22	126,42 ± 13,41	0,425
TDS 45	128,46 ± 11,55	126,33 ± 13,47	0,560
TDS 50	128,77 ± 11,25	126,29 ± 12,59	0,486
TDS 55	128,36 ± 12,28	127,14 ± 11,40	0,733
TDS 60	128,23 ± 12,01	126,59 ± 11,56	0,648

Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan tekanan darah sistolik (TDS) sebelum perlakuan dan setelah perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

pada kelompok I dan II. Sedangkan perubahan TDS kelompok I dibandingkan dengan kelompok II tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

Tabel 8. Perubahan Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan

TDD	Kelompok I	<i>p</i>	Kelompok II	<i>p</i>
Pra	72,71 ± 6,56		72,71 ± 6,22	
Menit ke-5	87,71 ± 7,70	0,000	89,75 ± 5,99	0,000
Menit ke-10	84,50 ± 7,12	0,000	85,04 ± 6,07	0,000
Menit ke-15	81,17 ± 9,30	0,000	78,92 ± 8,56	0,000
Menit ke-20	79,13 ± 8,10	0,000	75,92 ± 8,51	0,010
Menit ke-25	78,00 ± 7,92	0,003	76,33 ± 7,85	0,002
Menit ke-30	77,88 ± 8,54	0,004	77,17 ± 8,04	0,001
Menit ke-35	76,96 ± 8,46	0,013	76,67 ± 6,93	0,000
Menit ke-40	77,33 ± 7,64	0,004	76,42 ± 7,41	0,002
Menit ke-45	76,92 ± 7,76	0,006	76,58 ± 7,88	0,002
Menit ke-50	76,73 ± 6,68	0,022	76,21 ± 7,44	0,005
Menit ke-55	77,32 ± 6,42	0,004	76,32 ± 7,03	0,005
Menit ke-60	76,77 ± 7,17	0,013	75,68 ± 7,50	0,012

Tabel 9. Perbandingan Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	<i>P</i>
TDD 5	87,71 ± 7,70	89,75 ± 5,99	0,310
TDD 10	84,50 ± 7,12	85,04 ± 6,07	0,778
TDD 15	81,17 ± 9,30	78,92 ± 8,56	0,388
TDD 20	79,13 ± 8,10	75,92 ± 8,51	0,188
TDD 25	78,00 ± 7,92	76,33 ± 7,85	0,468
TDD 30	77,88 ± 8,54	77,17 ± 8,04	0,769
TDD 35	76,96 ± 8,46	76,67 ± 6,93	0,897
TDD 40	77,33 ± 7,64	76,42 ± 7,41	0,675
TDD 45	76,92 ± 7,76	76,58 ± 7,88	0,883
TDD 50	76,73 ± 6,68	76,21 ± 7,44	0,805
TDD 55	77,32 ± 6,42	76,32 ± 7,03	0,625
TDD 60	76,77 ± 7,17	75,68 ± 7,50	0,625

Dari tabel 8 didapatkan bahwa tekanan darah diastolik TDD baik pada kelompok I dan kelompok II terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Sedangkan antara

kelompok I dan II perubahan TDD antara keduanya tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 10. Perubahan Tekanan Arteri Rerata Sebelum dan Sesudah Perlakuan

TAR	Kelompok I	<i>p</i>	Kelompok II	<i>p</i>
Pra	89,71 ± 7,12		88,58 ± 7,22	
Menit ke-5	106,67 ± 8,41	0,000	110,29 ± 6,16	0,000
Menit ke-10	103,46 ± 9,29	0,000	103,63 ± 7,07	0,000
Menit ke-15	98,75 ± 10,72	0,000	96,21 ± 10,22	0,000
Menit ke-20	96,63 ± 8,77	0,000	93,17 ± 9,10	0,001
Menit ke-25	95,96 ± 8,66	0,000	93,50 ± 9,49	0,001
Menit ke-30	95,21 ± 8,34	0,000	93,58 ± 9,17	0,000
Menit ke-35	94,58 ± 8,57	0,002	93,08 ± 8,83	0,000
Menit ke-40	95,50 ± 8,36	0,001	92,92 ± 9,16	0,000
Menit ke-45	94,38 ± 7,77	0,002	92,54 ± 9,53	0,002
Menit ke-50	94,09 ± 7,62	0,007	92,38 ± 9,12	0,001
Menit ke-55	94,05 ± 7,54	0,005	92,55 ± 8,65	0,001
Menit ke-60	93,64 ± 7,64	0,003	92,09 ± 8,67	0,005

Tabel 11. Perbandingan Tekanan Arteri Rerata Sebelum Dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
TAR 5	106,67 ± 8,41	110,29 ± 6,16	0,095
TAR 10	103,46 ± 9,29	103,63 ± 7,07	0,945
TAR 15	98,75 ± 10,72	96,21 ± 10,22	0,405
TAR 20	96,63 ± 8,77	93,17 ± 9,10	0,187
TAR 25	95,96 ± 8,66	93,50 ± 9,49	0,353
TAR 30	95,21 ± 8,34	93,58 ± 9,17	0,524
TAR 35	94,58 ± 8,57	93,08 ± 8,83	0,553
TAR 40	95,50 ± 8,36	92,92 ± 9,16	0,313
TAR 45	94,38 ± 7,77	92,54 ± 9,53	0,469
TAR 50	94,09 ± 7,62	92,38 ± 9,12	0,494
TAR 55	94,05 ± 7,54	92,55 ± 8,65	0,543
TAR 60	93,64 ± 7,64	92,09 ± 8,67	0,534

Seperti halnya TDS dan TDD, perubahan TAR pada kelompok I maupun kelompok II sebelum dan sesudah perlakuan berbeda bermakna ($p < 0,05$). Sedangkan perubahan TAR antara kelompok I dibanding dengan kelompok II pada menit ke-5 sampai dengan menit ke-60 tak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 12. Perubahan Laju Jantung Sebelum dan Sesudah Perlakuan

LJ	Kelompok I	p	Kelompok II	p
Pra	80,58 ± 9,68		83,46 ± 8,85	
Menit ke-5	103,42 ± 10,85	0,000	105,21 ± 8,40	0,000
Menit ke-10	97,71 ± 10,26	0,000	98,88 ± 8,25	0,000
Menit ke-15	92,00 ± 10,62	0,000	89,13 ± 7,39	0,001
Menit ke-20	89,13 ± 9,87	0,001	88,25 ± 7,43	0,008
Menit ke-25	87,38 ± 9,19	0,002	87,54 ± 7,42	0,009
Menit ke-30	87,21 ± 8,18	0,001	86,79 ± 7,77	0,038
Menit ke-35	86,63 ± 7,65	0,002	86,67 ± 7,12	0,050
Menit ke-40	85,63 ± 8,85	0,009	85,67 ± 7,07	0,018
Menit ke-45	85,67 ± 8,16	0,007	85,46 ± 6,76	0,018
Menit ke-50	86,14 ± 7,35	0,011	85,08 ± 7,60	0,022
Menit ke-55	86,64 ± 7,06	0,003	87,32 ± 6,73	0,020
Menit ke-60	86,09 ± 6,70	0,010	86,73 ± 6,40	0,036

Tabel 13. Perbandingan Laju Jantung Sebelum dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	P
LJ 5	103,42 ± 10,85	105,21 ± 8,40	0,526
LJ 10	97,71 ± 10,26	98,88 ± 8,25	0,666
LJ 15	92,00 ± 10,62	89,13 ± 7,39	0,282
LJ 20	89,13 ± 9,87	88,25 ± 7,43	0,730
LJ 25	87,38 ± 9,19	87,54 ± 7,42	0,945
LJ 30	87,21 ± 8,18	86,79 ± 7,77	0,857
LJ 35	86,63 ± 7,65	86,67 ± 7,12	0,984
LJ 40	85,63 ± 8,85	85,67 ± 7,07	0,986
LJ 45	85,67 ± 8,16	85,46 ± 6,76	0,924
LJ 50	86,14 ± 7,35	85,08 ± 7,60	0,636
LJ 55	86,64 ± 7,06	87,32 ± 6,73	0,745
LJ 60	86,09 ± 6,70	86,73 ± 6,40	0,749

Perubahan laju jantung (LJ) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok I erdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Begitu pula pada kelompok II. Sedangkan erubahan LJ kelompok I dibanding dengan kelompok II tidak didapatkan perbedaan ang bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 14. Perubahan Laju Napas Sebelum dan Sesudah Perlakuan

LN	Kelompok I	p	Kelompok II	P
Pra	16,92 ± 3,37		17,63 ± 3,10	
Menit ke-5	17.67 ± 2.93	0,164	18.75 ± 3.44	0,351
Menit ke-10	17.67 ± 3.02	0,137	18.88 ± 3.59	0,116
Menit ke-15	17.79 ± 3.18	0,125	18.58 ± 3.40	0,063
Menit ke-20	17.58 ± 2.69	0,272	18.38 ± 3.80	0,156
Menit ke-25	17.21 ± 2.60	0,590	18.17 ± 3.17	0,253
Menit ke-30	17.38 ± 3.47	0,440	18.17 ± 3.25	0,360
Menit ke-35	17.54 ± 3.24	0,251	18.04 ± 3.18	0,491
Menit ke-40	17.71 ± 3.76	0,140	18.50 ± 2.78	0,131
Menit ke-45	17.08 ± 3.16	0,750	18.29 ± 3.39	0,207
Menit ke-50	17.68 ± 3.00	0,502	18.00 ± 3.34	0,421
Menit ke-55	17.18 ± 2.95	0,883	17.86 ± 3.08	0,640
Menit ke-60	17.09 ± 2.71	0,764	17.91 ± 3.52	0,638

Tabel 15. Perbandingan Laju Napas Sebelum dan Sesudah Perlakuan

	Kelompok I	Kelompok II	p
LN 5	17.67 ± 2.93	18.75 ± 3.44	0.246
LN 10	17.67 ± 3.02	18.88 ± 3.59	0.213
LN 15	17.79 ± 3.18	18.58 ± 3.40	0.409
LN 20	17.58 ± 2.69	18.38 ± 3.80	0.409
LN 25	17.21 ± 2.60	18.17 ± 3.17	0.258
LN 30	17.38 ± 3.47	18.17 ± 3.25	0.419
LN 35	17.54 ± 3.24	18.04 ± 3.18	0.592
LN 40	17.71 ± 3.76	18.50 ± 2.78	0.411
LN 45	17.08 ± 3.16	18.29 ± 3.39	0.208
LN 50	17.68 ± 3.00	18.00 ± 3.34	0.736
LN 55	17.18 ± 2.95	17.86 ± 3.08	0.457
LN 60	17.09 ± 2.71	17.91 ± 3.52	0.392

Dari hasil penelitian didapatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) pada perubahan laju napas (LN) sebelum dan sesudah perlakuan, baik pada kelompok I dan kelompok II. Sedangkan perubahan LN antara kelompok I dibandingkan kelompok II pada menit ke-5 sampai dengan menit ke-60 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

BAB V PEMBAHASAN

Penelitian ini membandingkan kadar gula darah pada pemberian ketamin dengan dosis yang berbeda, yaitu 1 mg/kgBB yang disebut sebagai kelompok I dan 2 mg/kgBB yang disebut sebagai kelompok II. Masing-masing kelompok terdiri dari 24 penderita.

Berdasarkan data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, pendidikan, status fisik, BMI dan jenis operasi sebelum perlakuan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua kelompok penelitian. Begitu pula data mengenai hemodinamik (tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung) serta laju napas sebelum perlakuan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok penelitian. Variabel-variabel perancu lain telah lebih dahulu dikendalikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan demikian kedua kelompok penelitian ini homogen dan layak diperbandingkan.

Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan kadar gula darah pada kelompok I setelah pemberian dosis induksi ketamin 1 mg/kgBB, begitu pula pada kelompok II. Peningkatan kadar gula darah dibandingkan dengan kadar gula darah sebelum perlakuan pada menit ke-15 sebesar 16% pada kelompok I dan sebesar 21% pada kelompok II. Tetapi peningkatan kadar gula darah 15 menit berikutnya, tidak sebesar peningkatan 15 menit pertama. Pada kelompok I, menit ke-30, 45 dan 60 berturut-turut peningkatannya sebesar 7%, 7% dan 8%. Sedangkan pada kelompok II, yaitu 7%, 6% dan 7%.

Hal ini sesuai dengan pernyataan sebelumnya yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar gula darah mencapai puncaknya pada 10-15 menit pertama dan kembali normal dalam waktu 2 jam⁷. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Maniaris dkk terhadap 30 orang anak yang mendapatkan anestesi dengan halotan, tiopenton dan ketamin diperoleh data bahwa ketiga obat tersebut masing-masing menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Peningkatan terbesar setelah pemberian tiopenton sebesar 71,7%, kemudian halotan sebesar 54,75% dan terakhir ketamin sebesar 12,2%⁹.

Oberoi dkk melakukan penelitian terhadap pengaruh dari pemberian infus ketamin 0,9 mg/kgBB/jam terhadap profil metabolik penderita. Pada penelitian ini

didapatkan setelah pemberian infus ketamin selama 60 menit didapatkan peningkatan kadar glukosa darah dari $66,7 \pm 17,6$ mg/dl menjadi $83,3 \pm 21,3$ mg/dl¹¹.

Menurut penelitian yang dilakukan Sharma I dkk terhadap 100 orang penderita yang menjalani operasi di India mendapatkan bahwa pemberian ketamin 2 mg/kgBB menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini disebabkan karena pengaruh ketamin yang memiliki efek simpatomimetik dan menyebabkan terjadinya stimulasi dari fungsi adrenokortikal¹⁰.

Lacoumenta S dkk meneliti pengaruh ketamin terhadap respon metabolik pada penderita yang menjalani bedah pelvis. Penelitian dilakukan dengan membandingkan anestesi dengan menggunakan halotan dan ketamin. Pada penelitian ini didapatkan terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan konsentrasi dari kortisol plasma pada penderita dengan ketamin²⁴. Sedangkan kortisol sendiri mempunyai pengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa darah melalui kemampuan hormon ini untuk merangsang terjadinya glukoneogenesis, yaitu meningkatkan pembentukan glukosa dari asam amino di hepar dan otot. Kortisol juga menyebabkan penurunan kecepatan pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh¹⁷.

Reyes Toso CF dkk melakukan penelitian terhadap tikus yang diberikan anestesi ketamin atau pentobarbitone dengan pemberian atau tanpa pemberian α adrenergik (pentolamin) dan β adrenergik (propranolol). Dari penelitian ini didapatkan bahwa pemberian ketamin dan pentobarbitone sama-sama meningkatkan kadar glukosa darah. Tetapi pada pemberian α dan β adrenergik pada tikus yang teranestesi dengan ketamin tidak menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah dimana pengaruh ini tidak tampak pada tikus yang dianestesi dengan pentobarbiton¹².

Hal ini menunjukkan pengaruh peningkatan kadar glukosa darah diduga dari adanya hambatan sekresi insulin. Selain itu didapatkan pula terjadinya respon glikogenolisis oleh ketamin melalui persarafan adrenergik di pankreas dan hepar serta oleh pengaruh sekresi katekolamin dari medula adrenal¹².

Seperti telah disebutkan sebelumnya, setiap keadaan yang mengaktivasi saraf adrenergik akan menekan sekresi insulin melalui perangsangan reseptor α_2 adrenergik¹⁶. Perangsangan saraf simpatis yang menuju medula adrenal akan menyebabkan pula terjadinya pelepasan sejumlah besar epinefrin dan norepinefrin ke dalam sirkulasi¹⁷.

Pada saat terjadi perangsangan simpatoadrenal, epinefrin akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah melalui proses glikogenolisis^{16,17}, yaitu akan menyebabkan pelepasan glukosa dari hati yang akan meningkatkan konsentrasi glukosa darah¹⁷, selain itu menyebabkan berkurangnya ambilan glukosa oleh jaringan perifer¹⁶.

Pada suatu penelitian mengenai pengaruh epinefrin terhadap kadar glukosa darah didapatkan hasil bahwa epinefrin menyebabkan hiperglikemia. Glukosa *uptake* di jantung dan otot lurik menurun, sedangkan glikogen di hepar, otot lurik dan jantung menurun yang menandakan terjadinya peningkatan glikogenolisis di ketiga organ tersebut²⁵.

Ketamin mempunyai pengaruh terhadap sistem kardiovaskuler, bersifat sentral, yaitu bekerja pada sistem saraf pusat. Selain itu, ketamin menyebabkan pelepasan norepinefrin dan epinefrin, serta menghambat ambilan kembalinya^{5,6}. Hal ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah dan laju jantung^{4,6}.

Begitu pula pada penelitian ini, didapatkan peningkatan dari TDS, TDD, TAR dan laju jantung baik pada kelompok I maupun kelompok II. Peningkatan TDS terbesar didapatkan pada menit ke-5 setelah induksi ketamin, yaitu sebesar 20,5% pada kelompok I dan sebesar 24% pada kelompok II. Begitu pula pada TDD, yaitu 20% pada kelompok I dan 23% pada kelompok II. TAR meningkat 19% pada kelompok I dan 24,5% pada kelompok II, sedangkan LJ meningkat 28% pada kelompok I dan 26% pada kelompok II. Pada menit-menit berikutnya peningkatannya tidak sebesar 5 menit pertama dan berangsur-angsur kembali mendekati nilai sebelum perlakuan.

Peningkatan hemodinamik karena ketamin telah lama diketahui. Peningkatan TDS pada orang dewasa yang mendapatkan ketamin pada dosis klinis berkisar 20-40 mmHg dengan peningkatan ringan dari TDD. Pada umumnya tekanan darah meningkat secara progresif pada 3-5 menit setelah pemberian ketamin dan menurun pada kondisi awal setelah 10-20 menit berikutnya.

Pada penelitian lain menyebutkan laju jantung meningkat sebesar 33,3% dan TAR meningkat sebesar 28% setelah pemberian ketamin 2 mg/kgBB⁶. Geisslinger dkk menyebutkan bahwa pemberian ketamin 2 mg/kgBB menyebabkan peningkatan maksimal TDS 26%, TDD 27% dan laju jantung 20%²⁶.

Peningkatan hemodinamik didapatkan pada kedua kelompok penelitian, tetapi diantara keduanya tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini disebabkan karena

perubahan hemodinamik tidak berhubungan dengan dosis dari ketamin (misalnya, tidak ada perbedaan hemodinamik antara pemberian ketamin 0,5 mg/kgBB dan 1,5 mg/kgBB). Juga disebutkan bahwa pemberian ketamin yang berikutnya akan sedikit menyebabkan perubahan hemodinamik. Begitu pula pemberian ketamin secara kontinyu juga sedikit pengaruhnya terhadap perubahan hemodinamik⁵.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa peningkatan kadar glukosa darah antara kelompok I dan kelompok II tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini mungkin disebabkan karena salah satu penyebab kenaikan kadar glukosa darah adalah karena pengaruh dari katekolamin yang dilepas karena pemberian ketamin. Sedangkan berdasarkan penelitian ini pula didapatkan bahwa peningkatan hemodinamik antara kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, sehingga peningkatan kadar glukosa darah yang dihasilkan diantara kedua kelompok penelitian inipun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pula.

Perubahan laju napas tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada pemberian ketamin 1 mg/kgBB. Begitu pula pada pemberian ketamin 2 mg/kgBB. Diantara kedua kelompok tersebut, peningkatan dosis ketamin pun tidak menyebabkan perubahan laju napas secara bermakna. Hal ini disebabkan, karena pada pemberian ketamin menyebabkan sedikit perubahan pada laju napas. Terjadi penurunan sementara (1-3 menit) ventilasi semenit⁵. Penurunan laju napas terjadi selama 2-3 menit setelah pemberian ketamin⁶.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.A. KESIMPULAN

Pada penelitian ini yang dilakukan pada penderita yang menjalani bedah elektif di RS Dr Kariadi Semarang, jenis kelamin laki-laki dan perempuan, umur 14-40 tahun, status fisik ASA I dan II, BMI 20-25 kg/m² serta lama operasi sekitar 1 jam, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Induksi ketamin dosis 1 mg/kgBB menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, begitu pula induksi ketamin dosis 2 mg/kgBB, tetapi peningkatan dosis ketamin tidak menyebabkan makin meningkatnya kadar glukosa darah.
2. Ketamin menyebabkan peningkatan TDS, TDD, TAR dan laju jantung dari masing-masing kelompok, tetapi pada peningkatan dosis ketamin tidak menyebabkan makin meningkatnya TDS, TDD, TAR dan laju jantung.

VI.B. SARAN

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ketamin pada penderita diabetes melitus.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut pengaruh ketamin terhadap kadar efinefrin dan norefinefrin penderita yang mendapatkan anestesi dengan ketamin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186-93.
2. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; 77: 441-4.
3. Sunatrio S. Penggunaan ketamin pada pasien beresiko tinggi. Dalam: *Anestesia pada pasien dengan resiko tinggi*. FKUI: 1991; 51-7.
4. Taittonen MT, Kirvela, OA, Aantaa R, Kanto JH. The Effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 161-7.
5. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturat intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 240-5.
6. Stoelting RK. Nonbarbiturat induction drugs. In: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott-Raven, 1999; 140-54.
7. Munir A, Soenarjo. Karya akhir: Kadar gula darah penderita diabetes mellitus dengan anestesi ketamin (Penelitian pendahuluan). FK UNDIP: 1989.
8. Rupi I, Hadi S. Ketamin sebagai obat anesthesia dan analgesia. FK UNDIP.
9. Kaniaris P, Lekakis D, Kykoniatis M, Kastanas E. Serum fatty acid and blood sugar levels in children under halothane, thiopentone and ketamine anaesthesia (comparative study). *Can Anaesth Soc J*. [on line]: URL. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1095162&opt=Abstract. 1975.
10. Sharma I, Sharma VP, Sen N. Effect of ketamine on blood sugar and liver functions. *Indian Journal of Anaesthesia*. [on line]: URL. <http://medind.nic.in/imvw/imvw23115.html>. 1985.
11. Oberoi GS, Saxena N, Kaul HL. Effect of ketamine infusion on metabolic profile. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. [on line]: URL. <http://medinc.nic.in/imvw/imvw22673.html>. 1986.

12. Reyes Toso CF, Linares FM, Rodriguez RR. Blood sugar concentrations during ketamine or pentobarbiton anesthesia in rats with or without alpha and beta adrenergic blockade. *Medicina (B Aires)*. [on line]: URL. http://www.ncbi.../query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8728870&dopt=abstract. 1995.
13. Hemelrijck JV, White PF. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 320-1.
14. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatil anaesthetic agents. In: *Clinical anaesthesiology*. 2nd ed. London: Prentice-Hall International, 1996; 141-3.
15. Schteingart DE. Pankreas metabolisme glukosa dan diabetes mellitus. Dalam : Price SA, Wilson LM. *Fisiologi. Konsep klinis proses-proses penyakit (terjemahan)*. Edisi 4. Jakarta: EGC, 1994; 1109-19.
16. Handoko T, Suharto B. Insulin, glukagon dan anti diabetik oral. Dalam : Ganiswarna SG (penyunting utama). *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4 (dengan perbaikan). Jakarta: Gaya Baru, 1995; 467-81.
17. Guyton AC, Hall JE. *Buku ajar fisiologi kedokteran (terjemahan)*. Edisi 9. Jakarta: EGC, 1996; 1063-76, 1203-37.
18. Martini FH. *Fundamentals of anatomy and physiology*. 5th ed. New Jersey: Prentice-Hall, Inc, 2001; 845-87, 900-12.
19. Perkeni. *Konsensus pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia 2002*. Jakarta : PB PERKENI, 2002.
20. Ranakusuma ABS. Diabetes mellitus dalam pembedahan. Dalam: Soeparman. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1987;433-5.
21. Sbai D, Jouvét P, Soulier A, Penicaud L, Merckx J, Bresson JL. Effect of halothane anesthesia on glucose utilization and production in adolescents. *Anesthesiology* 1995; 82: 1154-9.
22. Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islet of langerhans. *Br J Anaesth* 1993; 71: 873-6.

23. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta : Sagung Seto, 2000; 144-63, 259-86.
24. Lacoumenta S, Walsh ES, Waterman AE, et al. Effect of ketamine anaesthesia on the metabolic response to pelvic surgery. Br J Anaesth. [on line]: URL. <http://bj.oupjournals.org/cgi/content/abstract/56/5/493>. 1984.
25. Huang MT, Lee CF, Dobson GP. Epinephrine enhances glycogen turnover and depresses glucose uptake in vivo in rat heart. [on line]: URL. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=933715. 1997.
26. Geisslinger G, Hering W, Thoman P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. Br J Anaesth 1993; 70: 666-71.