

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS ANTARA TRAMADOL
DAN MEPERIDIN UNTUK PENCEGAHAN MENGGIGIL
PASCA ANESTESI UMUM**

***COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN TRAMADOL AND
MEPERIDINE FOR THE PREVENTION OF SHIVERING
AFTER GENERAL ANESTHESIA***

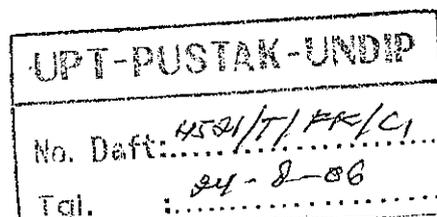


Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar derajat Sarjana S-2
dan PPDS I Anestesiologi

Himawan Sasongko

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**



Tesis

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS ANTARA TRAMADOL DAN
MEPERIDIN UNTUK PENCEGAHAN MENGGIGIL
PASCA ANESTESI UMUM**

**COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN TRAMADOL AND
MEPERIDINE FOR THE PREVENTION OF SHIVERING
AFTER GENERAL ANESTHESIA**

Disusun oleh

Himawan Sasongko

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 14 Desember 2005
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Tanggal :

dr. Uripno Budiono, SpAn

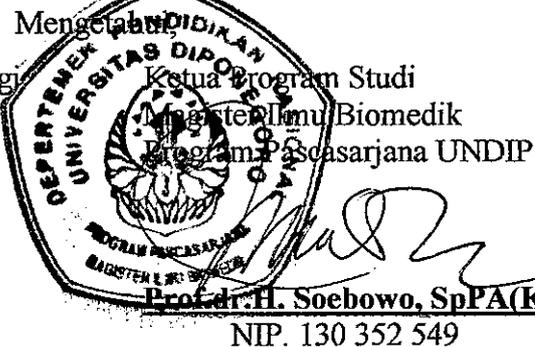
NIP. 140 098 893

Pembimbing Anggota

Tanggal :

dr. Parno Widjojo, SpFK

NIP. 130 354 873



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2005

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. Identitas

Nama : **dr. Himawan Sasongko**
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A002056
NIM PPDS I : G3F002065
Tempat/Tanggal lahir : Semarang, 21 Desember 1973
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Perumahan Graha Wahid Cluster
Beverly Blok B-19 Semarang.

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Sompok 1 Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1986
2. SMP Negeri 2 Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1989
3. SMA Negeri 1 Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1992
4. FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1999
5. Spesialisasi Anestesiologi FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang, Jawa Tengah

C. Riwayat Pekerjaan

Tahun 1999 – 2002 : Dokter Puskesmas Abuki, Kab. Kendari, Sulawesi Tenggara.

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua Ayah : Ir. H. Marimin Soemardjo.
Ibu : Hj. Tri Murti
2. Nama Istri : dr. Wa Ode Phyllia Astridya S.
3. Nama Anak : Nabila Shafa Salsabila (Abel)
Balqis Najwa Tsabitha (Kikis)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Anestesiologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi serta Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialisasi Anestesiologi dan magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis saya adalah “ **Perbandingan efektifitas antara tramadol dan meperidin untuk pencegahan menggigil pasca anestesi umum** ”. Dengan tesis ini saya harapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan kepada rumah sakit atau rekan sejawat mengenai manfaat penggunaan tramadol hidroklorid untuk pencegahan menggigil pasca anestesi, khususnya anestesi umum.

Pada kesempatan yang baik ini, ijinkanlah kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang tinggi kepada :

1. **Prof. dr. Kabulrachman, SpKK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan **dr. H. Gatot Suharto, MKes** selaku Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan ijin kepada kami untuk melakukan penelitian ini.
2. **dr. Hariyo Satoto, SpAn(K)** selaku Kepala Bagian/SMF Anestesiologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang, kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menuntut pendidikan spesialisasi dan program magister.

3. **dr. Uripno Budiono, SpAn**, selaku Ketua Progam Studi Anestesiologi, yang sekaligus sebagai pembimbing utama tesis kami, kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan bimbingan dan kesempatan pada kami untuk menempuh program pendidikan spesialisasi Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
4. **dr. Parno Widjojo, SpFK** selaku pembimbing materi dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.
5. **Prof. Dr. dr. I. Riwanto, SpB, KBD** dan **Prof. dr. ML. Widiastuti S., MKes, SpS(K), PAK**, selaku pembimbing metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran membantu penyelesaian tesis ini.
6. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Anestesiologi Fakultas Kedokteran UNDIP : **Prof. dr. Soenarjo, SpAn KIC; dr. H. Marwoto, SpAn KIC; dr. H. Witjaksono, SpAn, MKes; dr. H. Abdul Lian Siregar, SpAn(K); dr. Ery Leksana, SpAn KIC; dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn(K); dr. M. Sofyan Harahap, SpAn; dr. Widya Istanto Nurcahyo, SpAn** dan **dr. Jati Listiyanto P., SpAn** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi kepada kami.
7. **Prof. Dr. dr. H. Soeharjo Hadisaputro, SpPD, KPTI** selaku Direktur Progam Pascasarjana Universitas Diponegoro.
8. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)** selaku Ketua Progam Studi Magister Ilmu Biomedik Progam Pascasarjana Universitas Diponegoro, **Prof. Dr.**

dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC selaku pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS I Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.

9. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

10. **dr. H. Johnny Syoeib, SpB, KBD**; selaku Manager Divisi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang dan paramedis Divisi Bedah Sentral yang telah membantu kami selama dalam penelitian sehingga penyusunan tesis ini dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.

11. Semua rekan sejawat Residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP, karyawan karyawan Bagian Anestesiologi, karyawan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian sehingga penyusunan tesis ini dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.

12. Yang tidak kalah pentingnya adalah kami ingin mengucapkan terima kasih kepada seluruh pasien kami yang telah rela untuk diikutkan dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Pada kesempatan ini pula dengan penuh kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada

Bapak dan Ibu kami, Papa dan Mama kami, yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat dan dorongan sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.

Ucapan khusus dan rasa cinta yang paling dalam ingin saya sampaikan untuk istri saya tercinta **dr. WD. Phyllia Astridya S.**, atas segala pengertian dan kesabaran serta cinta kasih, pengorbanan yang telah diberikan, memberi semangat moril maupun materiil untuk keberhasilan saya dalam menyelesaikan studi ini. Khusus buat **Abel dan Kikis** yang papa sayangi, kalian adalah inspirasi papa.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Hormat kami,

dr. Himawan Sasongko

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan	iii
Riwayat hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Grafik	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Abstrak	xv
<i>Abstract</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Menggigil Pasca Anestesi	6
II.2. Meperidin	12
II.3. Tramadol Hidroklorid	16
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	20
III.1. Kerangka Teori	20
III.2. Kerangka Konsep	21
III.3. Hipotesis	21
BAB IV METODE PENELITIAN	22
IV.1. Rancangan Penelitian	22
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	22
IV.3. Sampel Penelitian	22

IV.3.1. Kriteria inklusi	22
IV.3.2. Kriteria eksklusi	23
IV.3.3. Besar sampel penelitian	23
IV.4. Variabel Penelitian	24
IV.4.1. Variabel bebas	24
IV.4.2. Variabel terikat	24
IV.4.3. Definisi operasional	24
IV.5. Bahan dan Alat Penelitian	25
IV.6. Cara Kerja Penelitian	26
IV.7. Alur Penelitian	29
IV.8. Cara Pengumpulan Data	30
IV.9. Analisa Data	30
BAB V HASIL PENELITIAN	31
BAB VI PEMBAHASAN	37
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	45
VII.1. Simpulan	45
VII.2. Saran	45
BAB VIII DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data dasar subyek penelitian ketiga kelompok perlakuan.....	31
Tabel 2. Data karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi.....	32
Tabel 3. Perbandingan TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO ₂ ketiga kelompok perlakuan.....	33
Tabel 4. Kejadian, derajat dan durasi menggigil ketiga kelompok perlakuan.....	34
Tabel 5. Perbedaan pengukuran suhu tubuh ketiga kelompok perlakuan.....	35
Tabel 6. Efek samping pemberian obat pada ketiga kelompok perlakuan.....	36

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Rerata kenaikan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik dan laju jantung pada kelompok tramadol.....	38
Grafik 2. Perbandingan kejadian dan derajat menggigil dari ketiga kelompok perlakuan.....	40
Grafik 3. Efek samping obat pada ketiga kelompok perlakuan.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pola penurunan suhu selama anestesia umum.....	8
Gambar 2. Rumus kimia dari meperidin	12
Gambar 3. Rumus kimia dari tramadol hidroklorid.....	17

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan *ETHICAL CLEARANCE* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS Dr. Kariadi Semarang.

Lampiran 2. Lembar penelitian.

Lampiran 3. Contoh lembaran *informed consent* bagi pasien penelitian.

Lampiran 4. Hasil uji analisa data menggunakan *One-way ANOVA*.

ABSTRAK

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS ANTARA TRAMADOL DAN MEPERIDIN UNTUK PENCEGAHAN MENGGIGIL PASCA ANESTESI UMUM

Latar belakang : Menggigil pasca anestesi merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi. Menggigil menimbulkan keadaan yang tidak nyaman dan berbagai resiko. Karena itu menggigil harus segera dicegah atau diatasi. Sampai saat ini obat yang paling sering digunakan adalah meperidin.

Tujuan : Membuktikan bahwa pemberian tramadol 2 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi lebih efektif daripada meperidin 0,5 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi untuk mencegah kejadian menggigil pasca anestesi umum.

Metode : Merupakan penelitian eksperimental dengan desain "*randomized post test only controlled group*" pada 72 pasien usia yang menjalani operasi dengan anestesia umum. Tanda vital (tekanan darah diastolik dan sistolik, tekanan arteri rerata, laju jantung dan SaO₂) diukur 5 menit sebelum induksi. Prosedur induksi anestesi umum dilakukan sesuai dengan standart. Temperatur esofagus diukur segera setelah induksi. Lama operasi dibatasi antara 2 – 3 jam. Pada akhir operasi, obat inhalasi dihentikan. Setelah nafas spontan adekuat, reflek laringeal positif dilakukan randomisasi. Pasien dibagi menjadi tiga kelompok, dan mendapatkan secara intravena tramadol 2 mg/kgBB untuk kelompok T, meperidin 0,5 mg/kgBB untuk kelompok M dan NaCl 0,9% untuk kelompok K. Ekstubasi dilakukan 5 menit setelah perlakuan. Tanda vital diukur dan dicatat segera setelah ekstubasi dan tiap lima menit selama 30 menit. Suhu tubuh diukur segera dan 15 menit setelah ekstubasi. Pasca ekstubasi pasien diberi oksigen 6L/menit. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan *One-way ANOVA* dan Kai-kuadrat, dengan derajat kemaknaan yaitu $p < 0,05$.

Hasil : Data dasar dan data karakteristik klinis sebelum induksi, berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$), kecuali laju jantung 30 menit pasca ekstubasi antara kelompok tramadol dan kontrol berbeda bermakna ($p = 0,029$). Kejadian menggigil pada kelompok tramadol dan meperidin terjadi pada 4 penderita (16,6%) yang semuanya pada derajat 1, dimana secara statistik berbeda tidak bermakna ($p = 0,650$). Perbedaan suhu tubuh kelompok tramadol dan meperidin 15 menit pasca ekstubasi berbeda bermakna ($p = 0,02$). Efek samping obat yang timbul pada kelompok tramadol 2 penderita mengalami mual, sedangkan kelompok meperidin 6 penderita mengalami mual dan 2 penderita mual muntah, dimana secara statistik berbeda bermakna ($p = 0,036$).

Kesimpulan : Tramadol dan meperidin mempunyai efektifitas yang sama dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum, tetapi tramadol mempunyai efek samping obat yang lebih rendah dibandingkan meperidin.

Kata kunci : menggigil pasca anestesi, tramadol, meperidin.

ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN TRAMADOL AND MEPERIDINE FOR THE PREVENTION OF SHIVERING AFTER GENERAL ANESTHESIA

Background : Post anesthesia shivering is common complication after anesthesia. It can causes uncomfortable situation and so many risk. Post anesthesia shivering must be prevented or treated. The most commonly drug that used is meperidine.

Objective : The aim of this study is to proved that giving intra venous tramadol 2 mg kg^{-1} as soon before the end of the surgery is more effective than intravenous meperidine 0.5 mg kg^{-1} as soon before the end of the surgery to prevent shivering after general anesthesia

Methods : This experimental study was designed as randomized post test only controlled group of 72 patients underwent elective surgery with general anesthesia. Vital sign (diastolic and systolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate and SaO_2) were measured 5 minutes before induction. Induction procedure of standardized general anesthesia were done. Esophageal temperature was measured as soon as intubation done. Duration of operation was limited 2 – 3 hours. At the end of surgery, inhalation drugs were stopped. After adequate spontaneous breathing and laryngeal reflex shown, randomization was done. Patients divided into three groups, and received intravenously tramadol 2 mg kg^{-1} for T group, meperidine 0.5 mg kg^{-1} for M group and NaCl 0,9 % for K group. Extubation was done 5 minutes after the drug was given. Vital sign were measured as soon as after extubation and every 5 minutes for 30 minutes long. Body temperature were measured as soon as and 15 minutes after extubation. After extubation patients were receiving oxygen 6L/minute face mask. Statistical analysis were performed by One-way Anova and chi-square, which were p-value < 0.05 was considered significant.

Results : Basic data, clinical characteristic data before induction, were not significantly different ($p>0.05$), except heart rate 30 minutes after extubation between tramadol group and control group ($p=0.029$). Incidence of shivering on tramadol and meperidine group were developed on 4 subjects (16.6%) which all were at 1st degree ($p=0.650$). Differences of body temperature between tramadol and meperidine group 15 minutes after extubation were significantly different ($p=0.02$). Side effects that developed on tramadol group were 2 subjects had nausea, which were meperidine group 6 subjects had nausea and 2 subjects had nausea and vomitus ($p=0.036$).

Conclusions : Tramadol and meperidine have similar effectivity on the prevention of shivering after general anesthesia, but tramadol have lower side effect compare to meperidine.

Keywords : post anesthesia shivering, tramadol, meperidine.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyulit yang terjadi pasca anestesi dapat ditimbulkan oleh berbagai faktor yaitu tindakan pembedahan, tindakan anestesi atau faktor penderita itu sendiri.¹ Salah satu diantara penyulit yang cukup sering dijumpai selama pemulihan adalah menggigil.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Angka kejadian menggigil selama pemulihan anestesi ini antara 5% hingga 65%.^{4,5}

Menggigil menimbulkan keadaan yang tidak nyaman bagi pasien, selain itu menggigil juga menimbulkan resiko.² Resiko utama yang terjadi pada pasien menggigil pasca anestesi ialah peningkatan proses metabolisme (dapat mencapai 400%) dan memperberat nyeri pasca operasi.^{9,10} Aktivitas otot yang meningkat akan meningkatkan konsumsi oksigen dan peningkatan produksi karbondioksida.^{1,6,7,11,12} Hal ini akan dapat berbahaya bagi pasien dengan kondisi fisik yang tidak optimal, pasien dengan penyakit paru obstruktif menahun yang berat, atau pasien dengan gangguan kerja pada jantung.^{1,4,6} Asidosis laktat dan asidosis respiratorik dapat terjadi bila ventilasi dan kerja dari jantung tidak meningkat secara proporsional^{4,13}, karena itu menggigil harus segera dicegah atau diatasi.

Cara yang dapat dilakukan untuk mencegah atau mengatasi menggigil pasca anestesi antara lain adalah menjaga suhu tubuh tetap normal selama tindakan pembedahan^{12,13}, atau memberikan obat-obatan.^{10,14} Penggunaan obat-obatan adalah cara yang sering dilakukan untuk mengatasi kejadian menggigil pasca anestesi.⁴

Penghangatan secara aktif terhadap pasien merupakan suatu cara yang dapat digunakan, meskipun hasilnya tidak selalu efektif karena menggigil pasca anestesi tidak selalu terjadi pada pusat pengaturan suhu, oleh karena *core temperature* tidak selalu rendah pada pasien yang mulai mengalami menggigil selama masa pemulihan dari tindakan anestesi.⁴

Meperidin adalah obat yang dianjurkan untuk mengatasi kejadian menggigil pasca anestesi. Efek anti menggigil dari meperidine adalah pada reseptor-κ dari reseptor opioid. Meperidin dosis kecil (10 - 25 mg) sering digunakan sebagai terapi menggigil pasca anestesi. Dosis yang dibutuhkan untuk pencegahan terhadap menggigil adalah 0,5 mg/kgBB, yang dapat menurunkan angka kejadian menggigil 32 % - 80%.^{8,9} Meperidin mempunyai efek samping yang spesifik yaitu sedasi, euforia, pruritus dan akan memperberat rasa mual dan muntah pasca operasi. Selain itu juga kejadian depresi pernafasan cukup tinggi.⁴

Klonidin dapat dipakai untuk mencegah kejadian menggigil pasca anestesi. Mekanisme yang terjadi diduga pada penurunan aktifitas simpatik, efek analgetik, penghambatan reflek spinal dan efek sedasi. Tetapi penggunaan klonidin dibatasi oleh efek hipotensi dan bradikardi.¹⁴ Hasil dari beberapa penelitian yang menggunakan klonidin menunjukkan hasil yang tidak selalu memuaskan. Karena itu efek klonidin terhadap menggigil pasca anestesi diduga berhubungan dengan waktu, dosis dan cara pemberian obat.¹⁴ Klonidin efektif bila diberikan dengan dosis 3 µg/kgBB intravena menjelang akhir operasi.^{8,14}

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik opioid yang bekerja secara sentral. Tramadol menghambat pengambilan kembali (*re-uptake*) norepinefrin dan

5-hidroksitriptamin diujung serabut saraf, memfasilitasi pelepasan 5-hidroksitriptamin dan mengaktivasi reseptor opioid- μ , dan sedikit mempengaruhi reseptor δ atau κ .^{15,16} Semua mekanisme ini akan mempengaruhi pusat pengaturan suhu.² Karena itu obat ini dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi. Keuntungan yang didapat dengan memakai tramadol selain pengaruh terhadap hemodinamik yang tidak bermakna¹⁷, obat ini menyebabkan depresi pernafasan dan sedasi yang lebih sedikit dibanding dengan meperidin.^{16,17,18} Sehingga dapat dikatakan penggunaannya lebih aman, terutama pada pasien dengan kondisi kardiorespirasi yang tidak baik. Disamping itu angka kejadian mual dan muntah relatif lebih kecil dibanding meperidin.¹⁵ Bhatnagar dkk. menggunakan dosis 1 mg/kgBB intra vena untuk mengobati kejadian menggigil pasca anestesi dan mendapatkan hasil 80% pasien berhenti menggigil dalam rentang waktu 10 menit setelah obat diberikan.¹⁸

S. Mathews dkk. yang melakukan penelitian menggunakan tramadol dosis 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB yang diberikan pada saat mulai penutupan luka operasi pada pasien yang dilakukan anestesia umum menyimpulkan bahwa tramadol efektif dan aman untuk mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.¹⁹ Hal yang sama juga ditunjukkan oleh hasil penelitian De Witte dkk., tapi dengan dosis 3 mg/kgBB.²⁰ Tsai YC dkk. melakukan penelitian dengan menggunakan tramadol dosis 0,5 mg/kgBB intravena untuk mencegah menggigil pasca anestesi epidural. Hasil yang didapatkan ternyata tramadol mempunyai efektifitas yang sama dengan meperidin dosis 0,5 mg/kgBB intravena dalam mencegah menggigil pasca anestesi epidural.² Sedangkan Chan AMH dkk. menyimpulkan tramadol dosis 0,25 mg/kgBB intravena efektif mengatasi menggigil pada

pasien seksio cesarea yang dilakukan regional anestesi dengan efek samping yang minimal.¹⁶

Pada penelitian ini efektifitas pencegahan menggigil antara tramadol dan meperidin dilakukan pada sampel penelitian yang semuanya dilakukan anestesia umum, dimana hal ini merupakan orisinalitas dari penelitian ini.

I.2. RUMUSAN MASALAH

- Menggigil merupakan salah satu komplikasi pasca anestesi.
- Cara pencegahan menggigil tidak selalu efektif.
- Meperidin merupakan obat analgetik yang dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi, tetapi obat ini mempunyai keterbatasan antara lain tidak selalu efektif, menyebabkan rasa mual dan muntah, sedasi, euforia dan pruritus serta angka kejadian depresi pernafasan yang cukup tinggi.
- Tramadol adalah obat analgetik yang dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi, lebih sedikit menyebabkan depresi pernafasan dan sedasi dibanding meperidin.

Dari pernyataan tersebut diatas, dapat disusun suatu rumusan masalah apakah pemberian tramadol 2 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi lebih efektif daripada meperidin 0,5 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi untuk mencegah kejadian menggigil pasca anestesi.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mencari bukti obyektif apakah penggunaan tramadol 2 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi lebih efektif daripada meperidin 0,5 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi untuk mencegah kejadian menggigil pasca anestesi.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

I.4.1. Aplikasi Klinis

Apabila hasil penelitian ini dapat membuktikan bahwa penggunaan tramadol lebih efektif dibandingkan meperidin, maka kita akan dapat mengambil keuntungan yang lain dari penggunaan tramadol yaitu lebih kecilnya angka kejadian mual dan/atau muntah dibandingkan dengan meperidin.

I.4.2. Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan bahwa tramadol hidroklorid dapat digunakan untuk mencegah menggigil pasca anestesi dengan komplikasi yang minimal.

I.4.3. Sebagai Dasar Penelitian Selanjutnya

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang lebih jelas tentang mekanisme tramadol hidroklorid dalam mencegah menggigil pasca anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. MENGGIGIL PASCA ANESTESI

Angka kejadian menggigil pasca anestesi cukup sering terjadi, berkisar antara 5% hingga 65%.^{4,5} Kejadian ini berhubungan dengan jenis obat yang digunakan selama anestesi yaitu thiopental (65%), eter (31%), halothan (20%), enfluran dan isofluran (15%)¹¹ serta propofol (13%).¹³ Selain faktor diatas, hal-hal lain juga berhubungan dengan terjadinya menggigil pasca anestesi ini.

Sampai saat ini, mekanisme menggigil masih belum diketahui secara pasti. Menggigil pasca anestesi diduga paling sedikit disebabkan oleh tiga hal yaitu¹¹ :

1. Hipotermi dan penurunan *core temperature* selama anestesi yang disebabkan oleh karena kehilangan panas yang bermakna selama tindakan pembedahan. Panas yang hilang dapat melalui permukaan kulit dan melalui ventilasi. Kehilangan panas yang lebih besar dapat terjadi bila kita menggunakan obat anestesi yang menyebabkan vasodilatasi kutaneus.
2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan pelepasan pirogen, tipe atau jenis pembedahan, kerusakan jaringan yang terjadi dan absorpsi dari produk-produk tersebut.
3. Efek langsung dari obat anestesi pada pusat pengaturan suhu di hipotalamus.

Menggigil dapat terlihat berbeda derajat dan intensitasnya. Kontraksi halus dapat terlihat pada otot-otot wajah khususnya otot masseter dan meluas ke leher, badan dan ekstremitas. Kontraksi ini halus dan cepat, tetapi tidak akan berkembang menjadi

kejang.¹¹ Derajat berat ringannya menggigil secara klinis dapat dinilai dalam skala 0 – 4 yaitu¹¹ :

- 0 : Tidak ada menggigil.
- 1 : Tremor intermiten dan ringan pada rahang dan otot-otot leher.
- 2 : Tremor yang nyata pada otot-otot dada.
- 3 : Tremor intermiten seluruh tubuh.
- 4 : Aktifitas otot-otot seluruh tubuh sangat kuat dan terus menerus.

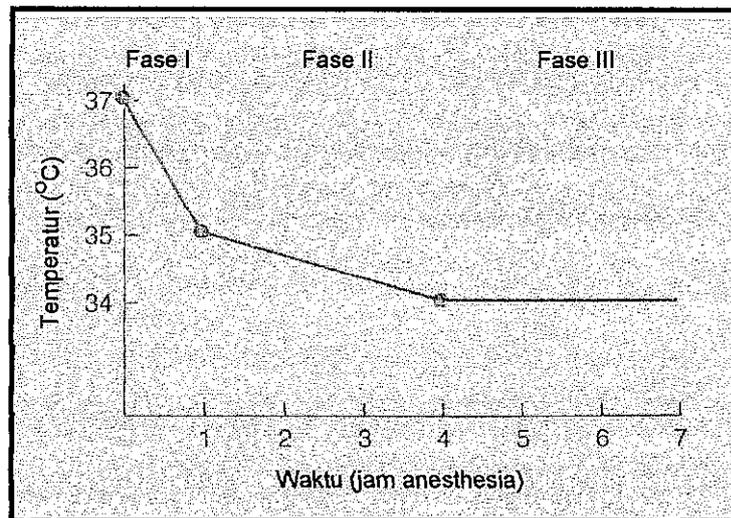
Menggigil adalah suatu keadaan yang tidak nyaman bagi pasien. Keadaan ini harus segera diatasi oleh karena dapat menimbulkan berbagai resiko.^{9,10} Menggigil dapat menimbulkan efek yang berbahaya. Aktivitas otot yang meningkat akan meningkatkan konsumsi oksigen dan produksi karbondioksida.^{1,6,7,11,12} Kebutuhan oksigen otot jantung juga akan meningkat, dapat mencapai 200% hingga 400%.^{9,10} Hal ini tentunya akan sangat berbahaya bagi pasien dengan kondisi fisik yang jelek seperti pada pasien dengan gangguan kerja jantung^{1,4,6} atau anemia berat¹¹, serta pada pasien dengan penyakit paru obstruktif menahun yang berat.^{1,6}

Pusat pengaturan suhu tubuh manusia terletak di hipotalamus, dimana pusat tersebut mendeteksi suhu tubuh diatas atau dibawah 37°C. Pada hipotalamus ini terdapat reseptor opioid μ dan κ^{21} , yang merupakan reseptor untuk bekerjanya obat yang digunakan mencegah menggigil pasca anestesi (*Tabel 1*). Hal ini akan memulai respon dari penurunan atau peningkatan suhu tubuh. Stimulasi pusat simpatis pada hipotalamus posterior akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah kulit sehingga suhu tubuh akan meningkat.²² Terjadinya hipotermi akan merangsang vasokonstriksi dan menggigil, menggigil merupakan refleks dibawah kontrol dari hipotalamus. Mekanisme ini adalah

untuk meningkatkan *core temperature*.¹¹ *Core temperature (central blood temperature)* biasanya turun 1°C – 2°C pada satu jam pertama selama anestesi umum (fase I), kemudian diikuti dengan penurunan secara gradual selama 3 – 4 jam berikutnya (fase II) dan pada akhirnya berada pada keadaan menetap (fase III)²³. (Gambar 1)

Tabel 1. Distribusi dari reseptor opioid.²¹

Lokasi anatomis		Reseptor	Pengaruh
Sistem Saraf Pusat	Korteks	μ, δ, κ	Sedasi, euforia, psikotomi- metik
	Thalamus	μ, κ	Analgesia
	Medula ventral	μ	Depresi ventilasi
	Hipotalamus	μ, κ	Pengaturan suhu, endokrin
	Daerah <i>ventral tegmental</i> , N. accumbens	μ, δ	<i>Reinforcement</i> , adiksi
	<i>Spinal dorsal horn</i> , post sinaps	μ, κ	Analgesia, hiperalgesia
Afferen primer	<i>Spinal dorsal horn</i> , presinaps	μ, δ	Analgesia
	<i>Peripheral terminals</i>	μ, δ, κ	Analgesia
Saluran pencernaan	Pleksus myenterikus	μ, δ, κ	Antimotalitas
	Mukosa	μ, δ	Antisekresi
	Otot halus	μ, δ	Kontraksi



Gambar 1. Pola penurunan suhu selama anestesia umum.²³

Menggigil pasca anestesi dapat dikurangi dengan berbagai cara, diantaranya meminimalkan kehilangan panas selama operasi dan mencegah kehilangan panas karena lingkungan tubuh. Cara-cara untuk mengurangi menggigil pasca anestesi antara lain adalah suhu ruang operasi yang nyaman bagi pasien (22°C), cairan infus dan yang digunakan untuk tindakan pembedahan dihangatkan terlebih dahulu, darah dihangatkan lebih dahulu sebelum diberikan, pemberian dosis kecil narkotik saat penderita mulai bangun dari anestesi, ruang pulih sadar dalam kondisi hangat (24°C).¹¹ Cara-cara untuk mengurangi menggigil pasca anestesi dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 2 . Cara-cara untuk mencegah terjadinya hipotermia.¹¹

Perioperatif

Suhu kamar operasi yang nyaman bagi pasien yaitu pada suhu 72°F (22°C).

Humidifikasi dan penghangatan dari campuran obat-obat anestesi inhalasi.

Penggunaan sistem *low-flow* atau sistem tertutup pada pasien kritis atau pasien resiko tinggi.

Penggunaan sistem pemanas udara bertekanan.

Penggunaan cairan kristaloid intravena yang dihangatkan :

a. Kristaloid untuk keseimbangan cairan intravena.

b. Larutan untuk irigasi luka pembedahan.

c. Larutan yang digunakan untuk prosedur sistoskopi.

Penggunaan larutan irigasi yang dihangatkan pada luka pembedahan atau prosedur sistoskopi urologi.

Penggunaan penghangat darah untuk pemberian darah dan larutan kristaloid/koloid hangat atau fraksi darah.

Menghindari genangan air/larutan di meja operasi.

Pemberian dosis kecil obat narkotik pada akhir operasi untuk nyeri operasi dan pencegahan menggigil.

Meperidin adalah obat paling efektif untuk mengurangi menggigil.

Ruang pemulihan yang hangat dengan suhu ruangan 75°F (24°C).

Enfluran diduga berhubungan dengan kejadian menggigil pasca anestesi.

Penghangatan obat anestesi yang digunakan untuk anestesi epidural bisa dilakukan, meskipun efikasinya belum dapat dibuktikan.

Hipotermia adalah problem yang sering terjadi pada pasien neonatus, anak dan dewasa lanjut (usia > 60 tahun). Hal ini sering terjadi selama tindakan anestesi dan pembedahan dan akan berlanjut sampai ruang pemulihan dan periode pasca operasi. Pada

pasien usia lanjut (> 60 tahun), biasanya mempunyai temperatur yang lebih rendah dan hipotermia terjadi dalam waktu yang lebih lama.¹¹

Pasien anak mempunyai luas permukaan tubuh per kilogram berat badan lebih luas dibandingkan pasien dewasa. Kulit yang tipis, lapisan lemak sedikit dan luas permukaan tubuh yang relatif lebih besar dibanding berat badan memungkinkan kehilangan panas lebih besar selama tindakan anestesi dilakukan.^{11,25} Hipotermia menjadi masalah yang serius yang berhubungan dengan terlambat bangun setelah anestesi, iritabilitas jantung, depresi pernafasan, peningkatan tahanan vaskuler paru dan respon obat menjadi meningkat.^{11,25}

Menggigil merupakan suatu mekanisme tubuh yang terjadi untuk meningkatkan pembentukan panas. Ketika tubuh terlalu dingin, sistem pengaturan temperatur tubuh mengadakan prosedur untuk meningkatkan suhu tubuh yaitu dengan cara :²⁶

- a. Vasokonstriksi kulit di seluruh tubuh yang merupakan rangsangan pusat simpatis hipotalamus posterior.
- b. Piloereksi yaitu berdirinya rambut pada akarnya. Hal ini tidak terlalu penting pada manusia.
- c. Peningkatan pembentukan panas oleh sistem metabolisme dengan cara menggigil, rangsangan simpatis pembentukan panas dan sekresi tiroksin.

Pusat motorik primer untuk menggigil terletak pada bagian dorsomedial dari hipotalamus posterior dekat dinding ventrikel III. Area ini normalnya dihambat oleh sinyal dari pusat panas pada area preoptik-hipotalamus anterior tetapi dirangsang oleh sinyal dingin dari kulit dan medula spinalis. Pusat ini teraktifasi ketika temperatur tubuh turun bahkan hanya sedikit dibawah derajat temperatur kritis. Pusat ini kemudian

meneruskan sinyal yang menyebabkan menggigil melalui traktus bilateral turun ke batang otak, ke dalam kolumna lateralis medula spinalis dan akhirnya ke neuron-neuron motorik anterior. Sinyal tersebut meningkatkan tonus otot rangka di seluruh tubuh. Ketika tonus meningkat diatas tingkat kritis tertentu, proses menggigil dimulai. Kemungkinan hal ini dihasilkan dari umpan balik osilasi mekanisme refleks regangan dari gelondong otot. Selama proses menggigil maksimum, pembentukan panas tubuh dapat meningkat sebesar empat sampai lima kali dari normal.²⁶

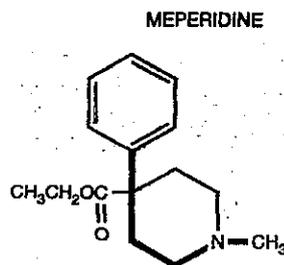
Apabila seluruh kulit tubuh menggigil, terjadi pengaruh refleks yang segera dibangkitkan untuk meningkatkan suhu tubuh melalui beberapa cara yaitu :²⁶

- a. Memberikan rangsangan kuat sehingga menyebabkan menggigil dengan akibat meningkatnya kecepatan pembentukan panas.
- b. Menghambat proses berkeringat bila hal ini harus terjadi.
- c. Meningkatkan vasokonstriksi kulit untuk menghilangkan pemindahan panas tubuh kulit.

Reseptor suhu tubuh bagian dalam juga ditemukan pada bagian tertentu dari tubuh, terutama dibagian medula spinalis, organ dalam abdomen dan sekitar vena-vena besar. Reseptor dalam ini berbeda fungsinya dengan reseptor kulit, karena reseptor dalam ini lebih banyak terpapar dengan suhu inti tubuh daripada suhu permukaan tubuh tetapi lebih banyak mendeteksi dingin daripada hangat. Adalah suatu kemungkinan bahwa reseptor kulit maupun reseptor tubuh bagian dalam berperan mencegah hipotermia yaitu mencegah suhu tubuh yang rendah.²⁶

II.2. MEPERIDIN

Meperidin termasuk dalam analgetik golongan narkotik. Pertama kali diperkenalkan pada tahun 1939 oleh Eisleb dan Schaumann. Rumus kimia dari meperidin adalah etil - 1 - metil - 4 - fenilpiperidin - karboksilat.^{21,25} (Gambar 2) Meperidin bekerja pada tempat spesifik pada susunan saraf pusat yang disebut dengan reseptor opioid, dimana tempat kerja meperidin secara spesifik adalah pada reseptor κ .^{8,9} Sampai saat ini telah teridentifikasi empat tipe reseptor opioid yaitu reseptor mu (μ , dengan sub tipe μ -1 dan μ -2), reseptor kappa (κ), reseptor delta (δ) dan reseptor sigma (σ).^{21,25,27} (Tabel 3).



Gambar 2. Rumus kimia dari meperidin.²⁴

II.2.1 Farmakokinetik

Jalur pemberian meperidin sama seperti dengan morfin. Pada pemberian secara intramuskuler, meperidin diabsorpsi secara cepat dan komplit, dimana kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 20 - 60 menit.^{21,28,29} Bioavailabilitas secara oral mencapai 45% - 75%. Meperidin 64% terikat pada protein plasma, dengan lama kerja 2 - 4 jam dan waktu paruh eliminasinya adalah 3 - 4 jam.^{21,28} Rata - rata metabolisme meperidin adalah 17% per jam.^{29,30,31}

Meperidin 80% dimetabolisir di hati melalui proses hidrolisis dan dimetilasi menjadi normeperidin dan asam meperidinat. Setelah mengalami konjugasi akan dikeluarkan melalui ginjal.^{21,28} Sebanyak 5% - 10% meperidin diekskresi melalui ginjal tanpa mengalami perubahan, sedangkan kurang dari 10% diekskresi melalui sistem bilier.²⁸

II.2.2. Farmakodinamik

Meperidin mempunyai efek analgesia, sedasi, euforia dan depresi pernafasan. Efek yang menonjol adalah analgesia. Pada pemberian secara intramuskuler dengan dosis 50 – 75 mg, akan meningkatkan ambang nyeri sampai 50%. Analgesia timbul oleh karena terjadinya penghambatan pengeluaran substansi P di jalur nyeri dan traktus gastrointestinal.^{21,29}

Tabel 3. Klasifikasi dari reseptor opioid.²⁴

Reseptor	Pengaruh klinis	Agonis
Mu	Analgesia supraspinal (μ -1) Depresi pernafasan (μ -2) <i>Physical dependence</i> Kekakuan otot	Morfin Met-enkephalin* Beta-endorfin* Fentanil
Kappa	Sedasi Analgesia spinal	Morfin Nalbuphin Butorfanol Dinorfin* Oksikodon
Delta	Analgesia <i>Behavioral</i> Epileptogenik	Leu-enkephalin* Beta-endorfin*
Sigma	Disforia Halusinasi Stimulasi pernafasan	Pentazosin Nalorfin Ketamin

Catatan : Hubungan antara reseptor, pengaruh klinik dan agonis adalah jauh lebih kompleks daripada yang ditunjukkan pada tabel. Sebagai contoh, pentazosin adalah antagonis dari reseptor mu, agonis parsial pada reseptor kappa dan suatu agonis pada reseptor sigma.
* Opioid endogen

Tekanan darah akan mengalami sedikit penurunan pada pemberian meperidin dosis tinggi. Selain itu juga menyebabkan hipotensi orthostatik oleh karena hilangnya refleks sistem saraf simpatis kompensatorik. Pada penggunaan dosis besar, kontraktilitas otot jantung akan menurun, menurunkan volume sekuncup dan tekanan pengisian jantung akan meningkat. Meperidin juga menyebabkan peningkatan laju jantung.²¹

Pada sistem respirasi, frekuensi nafas kurang dipengaruhi. Depresi pernafasan terjadi terutama karena penurunan volume tidal dan penurunan kepekaan pusat nafas terhadap CO₂. Selain itu juga pemakaian meperidin akan dapat mengurangi spasme bronkus.^{11,14}

Pada otak, penggunaan meperidin (dan opioid pada umumnya) akan mengurangi konsumsi oksigen otak, aliran darah otak dan menurunkan tekanan intra kranial. Tetapi, ada beberapa kasus dimana terjadi sedikit peningkatan tekanan intra kranial pada pasien dengan tumor otak atau trauma kepala.²⁵

Dibandingkan dengan morfin, angka kejadian mual dan muntah lebih tinggi, tetapi durasinya lebih pendek. Kejadian ini oleh karena adanya stimulasi pada daerah *medullary chemoreceptor trigger zone*. Meperidin menyebabkan spasme sfingter oddi dan meningkatkan tekanan intra bilier. Selain itu juga menurunkan tonus dan amplitudo kontraksi ureter.^{11,21}

Meperidin sudah sering digunakan untuk terapi menggigil pasca anestesi. Penggunaan dosis kecil meperidin (10 – 25 mg) setiap 5 – 10 menit efektif untuk mengatasi menggigil pasca anestesi.⁸ Mekanisme meperidin dalam mengatasi menggigil pasca anestesi diduga disebabkan karena efek obat pada reseptor κ yang akan

menurunkan ambang menggigil.^{16,30} Untuk pencegahan menggigil, beberapa peneliti telah melakukan berbagai percobaan. Dosis meperidin yang digunakan adalah 0,3 mg/kgBB⁸; 0,35 mg/kgBB¹³ dan 0,5 mg/kgBB³⁰, yang ternyata dapat efektif untuk mencegah menggigil pasca anestesi.

II.2.3. Efek samping obat

Penggunaan meperidin akan dapat menimbulkan efek samping diantaranya pusing, berkeringat, mulut kering, mual dan muntah, palpitasi, disfori, perasaan lemah, sedasi dan sinkop. Pada beberapa kasus atau keadaan dapat terjadi retensi urin dan obstipasi.³¹

II.2.4. Interaksi obat

Kombinasi meperidin dengan obat-obat penghambat monoamin oksidase (*MAO inhibitors*) dapat mengakibatkan henti nafas, hipotensi atau hipertensi, koma dan hiperpireksia. Pemakaian secara bersama-sama dengan barbiturat, benzodiazepin dan obat-obat depresan sistem saraf pusat akan mempunyai efek yang sinergis terhadap sistem kardiovaskuler, respirasi dan efek sedasi.²⁵

Monoamin oksidase bertanggung jawab terhadap metabolisme intraneuronal dari simpatomimetik amin. Penghambat MAO bekerja menghambat deaminasi oksidatif dari pembentukan amin secara alamiah. Ada dua isoenzim MAO yaitu tipe A dan B. MAO A selektif terhadap serotonin, dopamin dan norepinephrin, sedangkan MAO B selektif untuk tiramin dan feniletilamin. Obat penghambat MAO yang ada saat ini seperti fenelzin, isokarboksazid dan transilpromin adalah penghambat MAO nonselektif, dimana

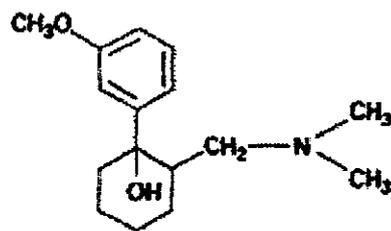
obat ini akan berpengaruh juga terhadap enzim selain monoamin oksidase. Efek samping yang dapat terjadi adalah hipotensi ortostatik, agitasi, tremor, kejang, kaku otot, retensi urin, parestesia dan jaundice. Penggunaan opioid pada pasien dengan terapi penghambat MAO harus dengan perhatian khusus, sejak reaksi yang serius akibat pemberian opioid pernah dilaporkan, meskipun jarang. Reaksi yang serius berhubungan dengan pemberian meperidin khususnya yaitu terjadinya hipertermia, hipertensi, kejang dan koma.^{32,33}

II.3. TRAMADOL HIDROKLORID

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik opioid yang bekerja secara sentral.¹⁶ Rumus kimia dari tramadol adalah (+)cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride, yang digambarkan sebagai *racemic mixture* dari dua enansiomer.^{17,29,30} (Gambar 3) Efek utama dari obat ini adalah pada reseptor μ dari reseptor opioid dengan afinitas yang rendah, dengan efek minimal pada reseptor κ dan reseptor δ .^{2,16,25,34} Dalam mempengaruhi reseptor opioid- μ , tramadol menghambat pengambilan kembali dari norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin (5-HT) pada serabut saraf, bersama dengan itu memfasilitasi pelepasan 5-hidroksitriptamin pada persinap^{16,17}, dan mempengaruhi reseptor δ atau κ .^{2,16,25,35} Selain itu, tramadol juga bekerja pada *descending monoaminergic pathways*.²⁷ Sebagai analgesik, tramadol mempunyai potensi yang setara dengan meperidin.^{17,36} Berdasar efek pada reseptor μ , tramadol dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi.

S. Mathews dkk. yang melakukan penelitian menggunakan tramadol dosis 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB yang diberikan pada saat mulai penutupan luka operasi pada pasien yang dilakukan anestesia umum menyimpulkan bahwa tramadol efektif dan aman

untuk mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.¹⁹ Hal yang sama juga ditunjukkan oleh hasil penelitian De Witte dkk., tapi dengan dosis 3 mg/kgBB.²⁰ Tsai YC dkk. melakukan penelitian dengan menggunakan tramadol dosis 0,5 mg/kgBB intravena untuk mencegah menggigil pasca anestesi epidural. Hasil yang didapatkan ternyata tramadol mempunyai efektifitas yang sama dengan meperidin dosis 0,5 mg/kgBB intravena dalam mencegah menggigil pasca anestesi epidural.² Sedangkan Chan AMH dkk. menyimpulkan tramadol dosis 0,25 mg/kgBB intravena efektif mengatasi menggigil pada pasien seksio cesarea yang dilakukan regional anestesi dengan efek samping yang minimal.¹⁶ Bhatnagar dkk. menggunakan dosis 1 mg/kgBB intra vena untuk mengobati kejadian menggigil pasca anestesi dan mendapatkan hasil 80% pasien berhenti menggigil dalam rentang waktu 10 menit setelah obat diberikan.¹⁸



Gambar 3. Rumus kimia dari tramadol hidroklorid.¹⁷

II.3.1. Farmakokinetik

Tramadol dapat diberikan secara oral, rektal, intramuskuler atau intravena.^{17,28,37} Pada pemberian secara oral tramadol dengan cepat diabsorpsi, dan jika diberikan secara dosis tunggal mempunyai bioavailabilitas 68% dan 90% - 100% jika diberikan secara multipel dosis. Tramadol akan mulai nampak dalam plasma setelah 15 – 45 menit dan mencapai kadar puncak setelah 2 – 4 jam. Sebanyak 20% tramadol akan terikat dalam

protein plasma dengan waktu paruh eliminasinya adalah 5,1 jam. 1% dari jumlah tramadol yang diberikan akan dapat melewati barrier plasenta.^{17,28}

Tramadol dimetabolisme dihati oleh enzim sitokrom P450 dan dipecah menjadi 11 metabolit²⁷, melalui proses glukoronidasi atau *subsequent sulphation*.¹⁷ Metabolit M1 (*O-desmethyltramadol*) adalah metabolit yang mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap reseptor opioid dibandingkan dengan bentuk aslinya^{17,28,35,37} dan mempunyai waktu paruh 9 jam.¹⁷ Pada pemberian secara oral, 90% akan dikeluarkan melalui ginjal dan juga feses.¹⁷

II.3.2. Farmakodinamik

Pernah dilaporkan terjadinya kasus pusing, mual, sedasi, mulut kering dan berkeringat setelah pemberian tramadol.^{17,37} Pada sistem pernafasan, tramadol lebih kecil menyebabkan depresi pernafasan dibandingkan dengan opioid yang lain.^{16,17,28} Frekuensi nafas sedikit dipengaruhi tanpa penurunan *end-tidal volume*.¹⁷ Selain itu, tramadol tidak memicu untuk timbulnya asma.^{17,37}

Meskipun secara substansial sistem kardiovaskuler tidak dipengaruhi secara bermakna, namun terdapat kenaikan tekanan darah setelah pemberian secara intravena. Selama tindakan anestesi, pemberian tramadol akan menyebabkan tekanan darah sistolik meningkat 14 – 16 mmHg dan diastolik meningkat 10 – 12 mmHg dalam 4 – 6 menit pertama setelah pemberian.¹⁷ Tahanan vaskuler perifer meningkat hingga 23% pada 2 – 10 menit pertama setelah pemberian, dan kerja jantung meningkat hingga 15 – 20% pada periode yang sama.^{17,37}

Pada sistem gastrointestinal, tramadol dapat menyebabkan mual, muntah dan konstipasi, namun lebih rendah jika dibandingkan dengan opioid yang lain, jarang menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal.¹⁷

II.3.3. Efek samping obat

Meskipun dalam derajat ringan, efek samping yang mungkin dapat timbul karena pemakaian tramadol adalah nyeri kepala, mual, muntah, *dizziness*, konstipasi, mulut kering, berkeringat, sedasi^{17,36,37} dan somnolen.³⁷

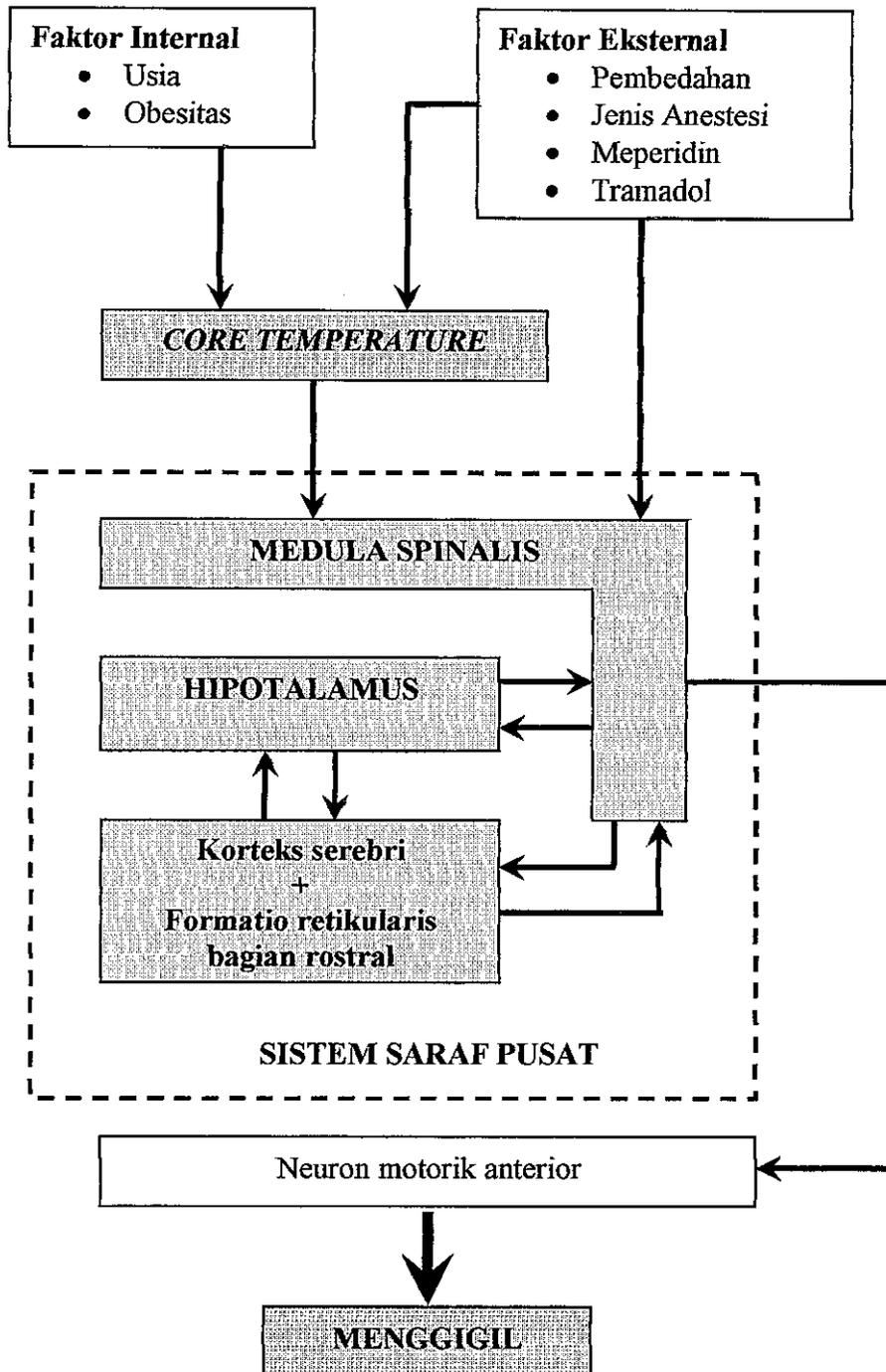
II.3.4. Interaksi obat

Pada pasien yang mendapatkan terapi dengan obat penghambat monoamin oksidase (*MAO inhibitors*), maka pemberian tramadol adalah dikontraindikasikan atau harus dengan perhatian khusus. Selain itu juga perlu perhatian khusus penggunaannya pada pasien yang menderita epilepsi.¹⁷

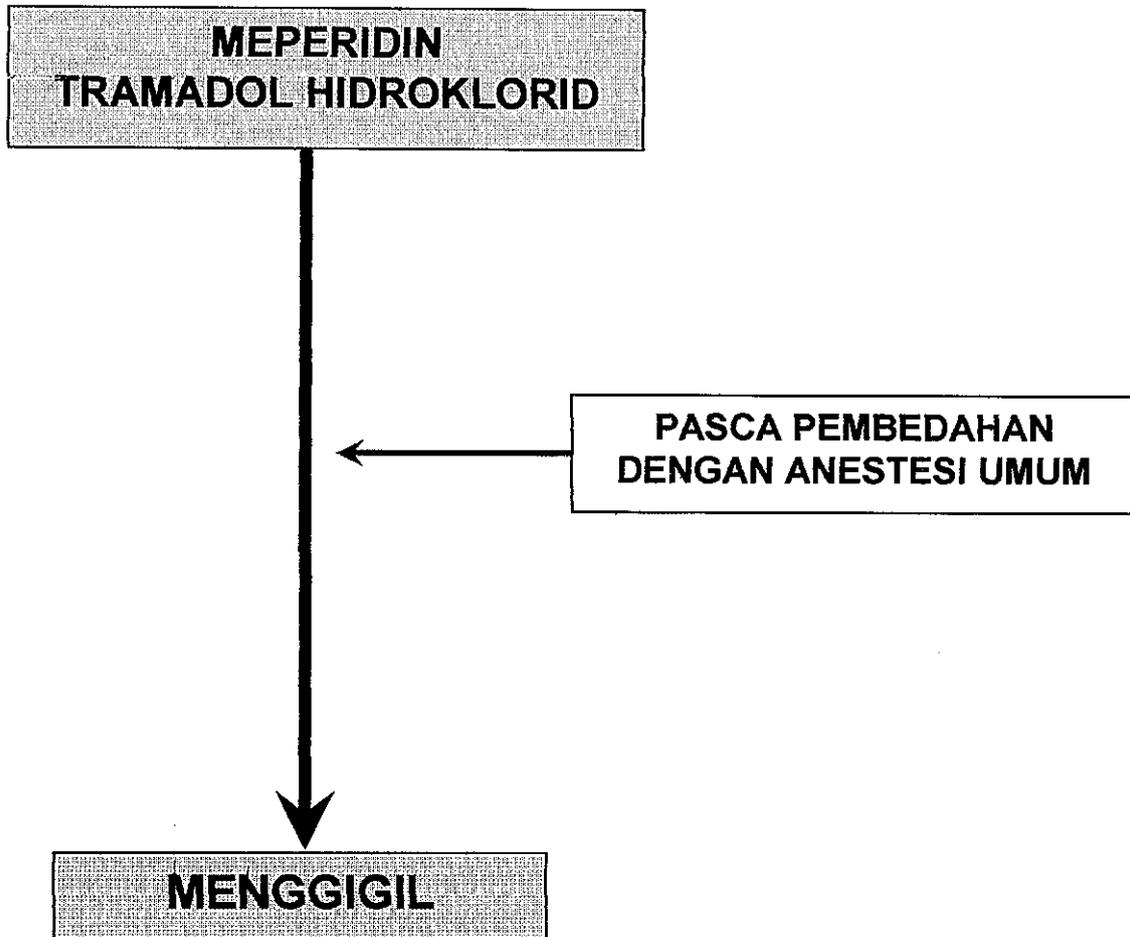
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

III.1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. HIPOTESIS

Pemberian tramadol 2 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi lebih efektif daripada meperidin 0,5 mg/kgBB intra vena menjelang akhir operasi untuk mencegah kejadian menggigil pasca anestesi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1 RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian "*randomized post test only controlled group design*". Kelompok penelitian dibagi menjadi tiga kelompok sebagai berikut :

Kelompok T : mendapat tramadol 2 mg/kgBB IV menjelang akhir operasi.

Kelompok M : mendapat meperidin 0,5 mg/kgBB IV menjelang akhir operasi.

Kelompok K : mendapat larutan NaCl 0,9% IV menjelang akhir operasi.

IV.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Tempat penelitian adalah di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Waktu penelitian selama 20 minggu sejak usulan penelitian disetujui.

IV.3. SAMPEL PENELITIAN

IV.3.1 Kriteria inklusi :

- Usia antara 16 – 60 tahun.
- Status fisik ASA I – II.
- Menjalani operasi dengan anestesia umum.
- Lama operasi 2 – 3 jam.
- Tidak ada kontra indikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan yaitu isofluran, tramadol dan meperidin.
- Berat badan normal (Brocca 90% - 110%).

IV.3.2 Kriteria eksklusi

- Pasien yang memerlukan obat vasokonstriktor selama pembedahan.
- Lama operasi < 2 jam atau > 3 jam.
- Nafas spontan yang adekuat dan refleks laringeal tidak muncul > 3 jam.

IV.3.3. Besar sampel penelitian

Penelitian ini pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.^{38,39} Untuk menentukan besar sampel dalam penelitian ini, digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda rerata dua populasi, yaitu⁴⁰:

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

Pada penelitian ini ditetapkan α (tingkat kemaknaanya) = 0,05 dan β (power) = 0,9, dimana $Z\alpha$ untuk dua arah = 1,960 dan $Z\beta = 1,282$ (dari tabel).

S adalah simpang baku yang diharapkan, dan $X_1 - X_2$ adalah perbedaan klinis, dimana nilai ini ditetapkan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Nilai S didapatkan 126 ± 53 detik (dari kepustakaan no. 13 dan 41), dan nilai $X_1 - X_2$ didapatkan 50 (dari kepustakaan no. 14).

$$N = \left[\frac{(1,960 + 1,282) \times 53}{50} \right]^2$$

$$N = 23,7 \rightarrow 24$$

Jadi jumlah sampel yang diperlukan untuk penelitian ini seluruhnya adalah 72 sampel, yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu Kelompok T (Tramadol), Kelompok M (Meperidin) dan Kelompok K (Kontrol), dimana masing-masing kelompok berjumlah 24 sampel.

IV.4. VARIABEL PENELITIAN

IV.4.1. Variabel bebas

Pemberian tramadol hidroklorid dan meperidin menjelang akhir operasi.

IV.4.2. Variabel terikat

Menggigil pasca anestesi

IV.4.3. Definisi operasional

1. Meperidin.

Sediaan injeksi dalam ampul 100 mg (Pethidin HCl[®], Kimia Farma), diberikan pada saat akhir operasi, dengan dosis 0,5 mg/kgBB intravena yang diencerkan dengan aqua pro injeksi menjadi 5 cc.

2. Tramadol hidroklorid (Tramadol).

Sediaan injeksi dalam ampul 100 mg (Trasik[®], Fahrenheit), diberikan pada saat akhir operasi, dengan dosis 2 mg/kgBB intravena yang diencerkan dengan aqua pro injeksi menjadi 5 cc.

3. Menggigil.

Kontraksi yang halus dan cepat dari otot-otot tubuh, tetapi tidak akan berkembang menjadi kejang. Derajat berat ringannya menggigil secara klinis dapat dinilai dalam skala 0 – 4 yaitu :

- 0 : Tidak ada menggigil.
- 1 : Tremor intermiten dan ringan pada rahang dan otot-otot leher.
- 2 : Tremor yang nyata pada otot-otot dada.
- 3 : Tremor intermiten seluruh tubuh.
- 4 : Aktifitas otot-otot seluruh tubuh sangat kuat dan terus menerus.

4. Kelompok kontrol

Mendapatkan larutan NaCl 0,9% 5 cc yang diberikan pada saat akhir operasi.

5. Pasca pembedahan dengan anestesi umum.

Penderita usia 16 – 60 tahun, status fisik ASA I – II, berat badan normal yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang, lama operasi 2 – 3 jam, tidak ada kontra indikasi terhadap obat yang digunakan serta setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

6. Menjelang akhir operasi.

Saat dimana pada penderita mulai timbul nafas spontan dan adekuat serta refleks laringeal (batuk) kembali ada setelah dilakukan tindakan anestesi.

IV.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN

- Monitor Siemens SC 7000, untuk mengukur tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen dan suhu tubuh penderita.
- Kateter intra vena 18 G dan set infus.
- Semprit disposibel 10 cc, 5 cc dan 3 cc.
- Tramadol hidroklorid injeksi.

- Meperidin injeksi.
- Midazolam injeksi.
- Fentanil injeksi.
- Atrakurium besilat injeksi.
- Thiopental injeksi.
- Isofluran.
- Oksigen.
- Nitrogen oksida.
- Aqua pro injeksi.

IV.6. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesia umum, berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*.

Semua penderita dipuasakan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Sebelum masuk ke kamar operasi, semua penderita menerima premedikasi midazolam 0,07 mg/kgBB dan fentanil 1,5 µg/kgBB intra vena 2 menit sebelum induksi. Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung (LJ) dan saturasi oksigen (SaO₂) diukur 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi. Induksi dilakukan dengan menggunakan thiopental 5 mg/kgBB. Setelah refleks bulu mata hilang, diberikan atrakurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea. Rumatan anestesi

dengan menggunakan isofluran 0,8 – 1,7 vol%, N₂O 70% dan O₂ 30%. Jika diperlukan, atrakurium intermiten diberikan dengan dosis 0,2 mg/kgBB. Temperatur esofagus diukur segera setelah dilakukan induksi.

Randomisasi dilakukan pada akhir operasi. Obat anestesi inhalasi dihentikan pada akhir operasi. Penderita dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok T, M dan K. Kelompok T mendapatkan tramadol dosis 2 mg/kgBB intra vena, kelompok M mendapatkan meperidin 0,5 mg/kgBB intra vena dan kelompok K mendapatkan NaCl 0,9% intra vena. Setelah nafas spontan adekuat dan refleks laringeal (batuk) kembali ada, dilakukan perlakuan. Ekstubasi dilakukan 5 menit setelah perlakuan. TDS, TDD, TAR, LJ, SaO₂ dan suhu tubuh diukur dan dicatat segera setelah dilakukan ekstubasi. TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO₂ diukur terus menerus setiap lima menit selama 30 menit, dan untuk suhu tubuh diukur 15 menit setelah ekstubasi. Pasca ekstubasi, penderita diberikan oksigen 6L/menit dengan menggunakan sungkup muka.

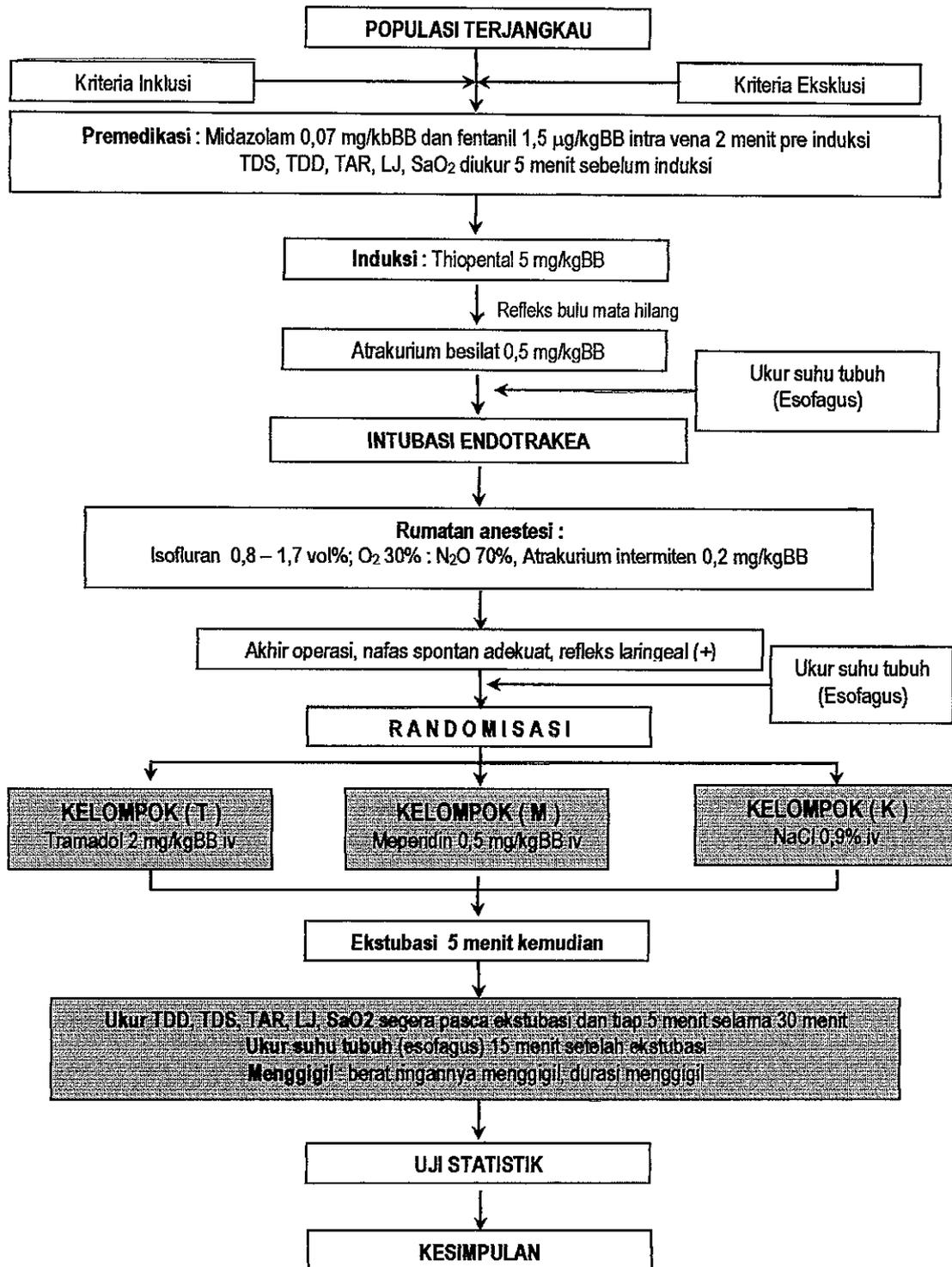
Berat ringannya menggigil dicatat, dan dinilai pula lamanya menggigil. Derajat berat ringannya menggigil secara klinis dapat dinilai dalam skala 0 – 4 yaitu :

- 0 : Tidak ada menggigil.
- 1 : Tremor intermiten dan ringan pada rahang dan otot-otot leher.
- 2 : Tremor yang nyata pada otot-otot dada.
- 3 : Tremor intermiten seluruh tubuh.
- 4 : Aktifitas otot-otot seluruh tubuh sangat kuat dan terus menerus.

Pasien yang menggigil diterapi dengan penghangatan dan diberikan meperidin dosis 25 mg, dan diulang dengan interval 5 menit sampai menggigil teratasi.

Apabila terdapat efek samping obat, maka dicatat dan diberikan terapi yang sesuai.

IV.7. ALUR PENELITIAN



IV.8. CARA PENGUMPULAN DATA

Data yang terkumpul dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu satu kelompok kontrol (Kelompok K) dan dua kelompok perlakuan, yaitu Kelompok T (Tramadol) dan Kelompok M (Meperidin). Data-data tersebut meliputi data demografi dasar, status fisik, tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen, suhu tubuh, skor menggigil, dan durasi menggigil dan efek samping obat yang timbul.

IV.9. ANALISA DATA

Data diolah dengan komputer menggunakan program SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) *Windows version 11.00* dan dinyatakan dalam rerata \pm simpang baku (*mean \pm SD*). Uji statistik dilakukan dengan menggunakan *One-way ANOVA* untuk data jenis interval dan Kai-kuadrat untuk data jenis numerik, dengan derajat kemaknaan yaitu $p < 0,05$. Penyajian dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian perbandingan efektifitas antara tramadol dan meperidin untuk pencegahan menggigil pasca anestesi pada 72 orang penderita dengan status fisik ASA I dan II yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. Penderita dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing adalah kelompok tramadol (T) mendapatkan tramadol hidroklorid 2 mg/kgBB, kelompok meperidin (M) mendapatkan meperidin 0,5 mg/kgBB dan kelompok kontrol (K) mendapatkan larutan NaCl 0,9%, yang semuanya diberikan menjelang akhir operasi.

Tabel 1. Data dasar subyek penelitian ketiga kelompok perlakuan.

Variabel	Kelompok T (n = 24)	Kelompok M (n = 24)	Kelompok K (n = 24)	p
Umur (tahun)	41,79 ± 8,00	37,54 ± 12,59	38,83 ± 11,69	0,391*
Jenis kelamin				
Perempuan	16	14	15	0,383 ^a **
Laki-laki	8	10	9	0,500 ^b 0,500 ^c
Berat badan (kg)	56,54 ± 6,41	56,75 ± 6,78	57,58 ± 9,70	0,887*
Tinggi badan (cm)	161,21 ± 6,75	159,67 ± 5,94	160,50 ± 7,30	0,728*
Jenis operasi				
Ginekologi	7	6	9	
Orthopaedi	3	2	2	0,962 ^a **
Digestif	7	7	6	0,971 ^b
Onkologi	5	7	5	0,908 ^c
THT	2	2	2	
Lama operasi (menit)	148,48±21,20	148,13±23,95	147,75±20,70	0,991*
Status fisik				
ASA I	14	19	19	0,106 ^a **
ASA II	10	5	5	0,106 ^b 0,638 ^c

Keterangan : Uji statistik : * Uji *One-way Anova* : berbeda tidak bermakna.

** Uji Kai-kuadrat : berbeda tidak bermakna.

a : uji statistik tramadol dibandingkan meperidin.

b : uji statistik tramadol dibandingkan kontrol.

c : uji statistik meperidin dibandingkan kontrol.

Dari **Tabel 1** mengenai karakteristik penderita ketiga kelompok perlakuan diatas dapat kita lihat bahwa dari uji statistik yang dilakukan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) dari semua variabel yaitu umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, jenis operasi, lama operasi dan status fisik penderita.

Data karakteristik klinis (tekanan darah diastolik, tekanan darah sistolik, tekanan arteri rerata, laju jantung dan saturasi oksigen) penderita lima menit sebelum dilakukan induksi anestesi dapat dilihat pada **Tabel 2** berikut ini.

Tabel 2. Data karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi.

Variabel	Kelompok T (n = 24)	Kelompok M (n = 24)	Kelompok K (n = 24)	p
TD Diastolik	76,42 ± 9,27	73,67 ± 8,24	77,88 ± 9,31	0,262
TD Sistolik	125,00 ± 13,65	122,58 ± 12,76	126,21 ± 13,14	0,627
T A R	92,17 ± 9,72	89,63 ± 8,74	93,42 ± 9,59	0,365
Laju jantung	85,25 ± 11,88	84,71 ± 15,09	82,63 ± 7,70	0,725
Saturasi O ₂	98,92 ± 0,72	99,04 ± 0,69	98,96 ± 0,86	0,845

Keterangan : TAR = tekanan arteri rerata.

Semua data dinyatakan dalam rerata ± simpang baku (*mean ± SD*).

Uji *One-way Anova* = berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Dari data karakteristik klinis penderita diatas, dengan menggunakan uji *One-way Anova* maka didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) pada seluruh variabel pada ketiga kelompok perlakuan.

Atas dasar hasil uji statistik yang dilakukan pada data dasar subyek penelitian dan karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi pada ketiga kelompok perlakuan yang menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna, maka antara ketiga kelompok dapat dikatakan homogen dan semuanya layak untuk diperbandingkan.

Tabel 3. Perbandingan TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO₂ ketiga kelompok perlakuan.

Variabel Waktu	Kelompok T	Kelompok M	Kelompok K	p*	p**	p***
TD Diastolik						
5 ^o pra induksi	76,42 ± 9,27	73,67 ± 8,24	77,88 ± 9,31	0,291	0,575	0,108
0 ^o pasca ekstubasi	73,33 ± 6,12	72,71 ± 5,65	74,21 ± 5,87	0,714	0,608	0,380
5 ^o pasca ekstubasi	73,71 ± 5,85	72,88 ± 5,46	74,71 ± 5,86	0,616	0,547	0,271
10 ^o pasca ekstubasi	76,08 ± 6,13	73,04 ± 6,40	75,33 ± 5,58	0,086	0,669	0,194
15 ^o pasca ekstubasi	75,79 ± 6,80	72,54 ± 4,72	75,21 ± 7,66	0,088	0,757	0,160
20 ^o pasca ekstubasi	74,13 ± 4,03	73,63 ± 4,99	73,25 ± 5,10	0,715	0,524	0,784
25 ^o pasca ekstubasi	74,96 ± 3,82	72,17 ± 4,17	74,46 ± 5,13	0,032	0,076	0,076
30 ^o pasca ekstubasi	75,75 ± 4,08	75,13 ± 3,30	74,75 ± 4,20	0,579	0,375	0,739
TD Sistolik						
5 ^o pra induksi	125,00 ± 13,65	122,58 ± 12,76	126,21 ± 13,14	0,528	0,752	0,344
0 ^o pasca ekstubasi	114,08 ± 25,10	118,96 ± 6,32	117,50 ± 6,50	0,277	0,445	0,744
5 ^o pasca ekstubasi	121,67 ± 7,97	119,42 ± 7,99	119,63 ± 6,45	0,303	0,349	0,924
10 ^o pasca ekstubasi	121,00 ± 7,48	120,71 ± 6,83	119,75 ± 5,85	0,881	0,523	0,625
15 ^o pasca ekstubasi	121,67 ± 9,30	119,04 ± 6,07	119,21 ± 8,02	0,254	0,285	0,942
20 ^o pasca ekstubasi	120,67 ± 6,78	121,67 ± 4,98	119,00 ± 7,25	0,591	0,371	0,154
25 ^o pasca ekstubasi	120,96 ± 5,36	119,33 ± 5,16	118,79 ± 7,80	0,369	0,232	0,764
30 ^o pasca ekstubasi	120,83 ± 4,66	120,08 ± 5,40	120,17 ± 7,89	0,674	0,708	0,963
T A R						
5 ^o pra induksi	92,17 ± 9,72	89,63 ± 8,74	93,42 ± 9,59	0,350	0,645	0,165
0 ^o pasca ekstubasi	87,92 ± 6,01	87,79 ± 5,35	88,33 ± 5,08	0,937	0,794	0,734
5 ^o pasca ekstubasi	89,33 ± 5,72	88,08 ± 5,62	89,42 ± 4,43	0,416	0,957	0,385
10 ^o pasca ekstubasi	90,88 ± 5,77	88,50 ± 5,67	89,79 ± 4,62	0,131	0,488	0,408
15 ^o pasca ekstubasi	90,75 ± 6,56	87,67 ± 4,02	89,67 ± 6,62	0,073	0,524	0,241
20 ^o pasca ekstubasi	89,38 ± 4,15	89,58 ± 4,16	88,13 ± 4,80	0,870	0,326	0,253
25 ^o pasca ekstubasi	90,04 ± 3,40	87,58 ± 3,46	88,92 ± 5,12	0,040	0,342	0,261
30 ^o pasca ekstubasi	90,33 ± 3,29	89,71 ± 2,73	89,54 ± 4,35	0,541	0,439	0,870
Laju jantung						
5 ^o pra induksi	85,25 ± 11,88	84,71 ± 15,10	82,63 ± 7,70	0,876	0,449	0,548
0 ^o pasca ekstubasi	81,46 ± 10,64	79,71 ± 9,20	80,38 ± 7,14	0,508	0,682	0,801
5 ^o pasca ekstubasi	80,46 ± 9,60	78,67 ± 9,72	79,29 ± 6,80	0,494	0,660	0,807
10 ^o pasca ekstubasi	78,50 ± 8,76	79,00 ± 7,55	79,21 ± 6,20	0,820	0,747	0,924
15 ^o pasca ekstubasi	98,54 ± 1,10	98,25 ± 1,11	98,63 ± 0,92	0,866	0,792	0,923
20 ^o pasca ekstubasi	79,04 ± 8,08	75,83 ± 8,47	77,83 ± 8,04	0,180	0,611	0,401
25 ^o pasca ekstubasi	77,00 ± 6,06	75,71 ± 7,23	73,13 ± 5,79	0,486	0,313	0,753
30 ^o pasca ekstubasi	78,17 ± 4,22	76,92 ± 6,63	74,67 ± 5,22	0,430	0,029	0,157
Saturasi O₂						
5 ^o pra induksi	98,92 ± 0,72	99,04 ± 0,70	98,96 ± 0,86	0,570	0,850	0,705
0 ^o pasca ekstubasi	99,50 ± 0,72	99,67 ± 0,70	99,46 ± 0,83	0,447	0,849	0,342
5 ^o pasca ekstubasi	99,08 ± 1,06	98,67 ± 1,04	99,04 ± 0,90	0,157	0,849	0,342
10 ^o pasca ekstubasi	98,58 ± 1,25	98,54 ± 1,21	98,50 ± 1,02	0,902	0,805	0,902
15 ^o pasca ekstubasi	98,54 ± 1,10	98,25 ± 1,11	98,63 ± 0,92	0,339	0,784	0,220
20 ^o pasca ekstubasi	98,25 ± 1,15	98,46 ± 0,88	98,21 ± 0,97	0,477	0,887	0,394
25 ^o pasca ekstubasi	98,50 ± 1,06	98,54 ± 1,02	98,58 ± 1,14	0,894	0,789	0,894
30 ^o pasca ekstubasi	98,54 ± 1,10	98,42 ± 1,10	98,42 ± 0,92	0,680	0,680	1,000

Keterangan : TAR : Tekanan arteri rerata.

Uji statistik menggunakan *One-way Anova*, dinyatakan dalam rerata ± simpang baku.

p* : uji statistik tramadol dibandingkan meperidin.

p** : uji statistik tramadol dibandingkan kontrol.

p*** : uji statistik meperidin dibandingkan kontrol.

Dari Tabel 3 diatas dapat dilihat bahwa pada kelompok tramadol terjadi peningkatan tekanan darah diastolik pada sepuluh menit setelah pemberian tramadol, peningkatan tekanan darah sistolik lima menit setelah pemberian tramadol dan peningkatan laju jantung pada limabelas menit setelah pemberian tramadol. Peningkatan laju jantung juga didapatkan pada kelompok meperidin dimana laju jantung meningkat pada limabelas menit setelah ekstubasi dilakukan.

Dari uji statistik yang dilakukan dengan menggunakan uji *One-way Anova*, semua variabel pengukuran (TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO₂) pada 5 menit sebelum induksi, segera setelah ekstubasi, 5 menit, 10 menit, 15 menit, 20 menit, 25 menit dan 30 menit pasca ekstubasi dari ketiga kelompok perlakuan semuanya menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), kecuali perbandingan laju jantung antara kelompok tramadol dan kontrol pada 30 menit pasca ekstubasi menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 4. Kejadian, derajat dan durasi menggigil ketiga kelompok perlakuan.

Variabel	Kelompok T (n = 24)	Kelompok M (n = 24)	Kelompok K (n = 24)	Uji Statistik	p
Kejadian menggigil	4	4	13	X ²	0,650* 0,007** 0,007***
Derajat menggigil					
0	20	20	11		
1	4	4	7		0,650*
2	-	-	3	X ²	0,007**
3	-	-	2		0,007***
4	-	-	1		
Durasi menggigil	107,50 ± 20,20	105,25 ± 20,09	93,46 ± 26,09	Anova	0,897* 0,325** 0,407***

Keterangan : p* : uji statistik tramadol dibandingkan meperidin.
p** : uji statistik tramadol dibandingkan kontrol.
p*** : uji statistik meperidin dibandingkan kontrol.

Dari **Tabel 4** diatas dapat dilihat bahwa kejadian menggigil dan derajat menggigil pada kelompok tramadol dan kelompok meperidin menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan apabila kelompok tramadol dan kelompok meperidin dibandingkan dengan kelompok kontrol, keduanya menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Durasi menggigil dari ketiga kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 5. Perbedaan pengukuran suhu tubuh ketiga kelompok perlakuan.

Suhu tubuh	Kelompok T (n = 24)	Kelompok M (n = 24)	Kelompok K (n = 24)	p
Segera setelah intubasi	37,371 ± 0,1083	37,379 ± 0,0977	37,362 ± 0,1013	0,779* 0,779** 0,575***
Akhir operasi	35,479 ± 0,4000	35,479 ± 0,3755	35,642 ± 0,5508	1,000* 0,214** 0,214***
15 menit pasca ekstubasi	36,000 ± 0,3890	36,404 ± 0,4428	36,221 ± 0,4501	0,002* 0,078** 0,078***

Keterangan : Uji statistik menggunakan *One-way Anova*, dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

p* : uji statistik tramadol dibandingkan meperidin.

p** : uji statistik tramadol dibandingkan kontrol.

p*** : uji statistik meperidin dibandingkan kontrol.

Dari **Tabel 5** diatas dapat kita lihat perbedaan suhu tubuh yang bermakna hanya terlihat pada kelompok tramadol dibandingkan dengan kelompok meperidin pada 15 menit pasca ekstubasi. Perbandingan pengukuran suhu pada ketiga kelompok perlakuan pada waktu yang lain menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 6. Efek samping pemberian obat pada ketiga kelompok perlakuan.

Efek Samping	Kelompok T (n = 24)	Kelompok M (n = 24)	Kelompok K (n =24)	p
Mual	2	6	0	0,036*
Mual dan muntah	0	2	0	0,245**
				0,002***

Keterangan : Uji statistik menggunakan Kai-kuadrat, dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

* : uji statistik tramadol dibandingkan meperidin.

** : uji statistik tramadol dibandingkan kontrol.

*** : uji statistik meperidin dibandingkan kontrol.

Dari **Tabel 6** diatas, dari uji statistik yang dilakukan terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping obat yang timbul pada kelompok tramadol dibandingkan meperidin ($p < 0,05$). Sedangkan pada kelompok tramadol dan kelompok kontrol menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

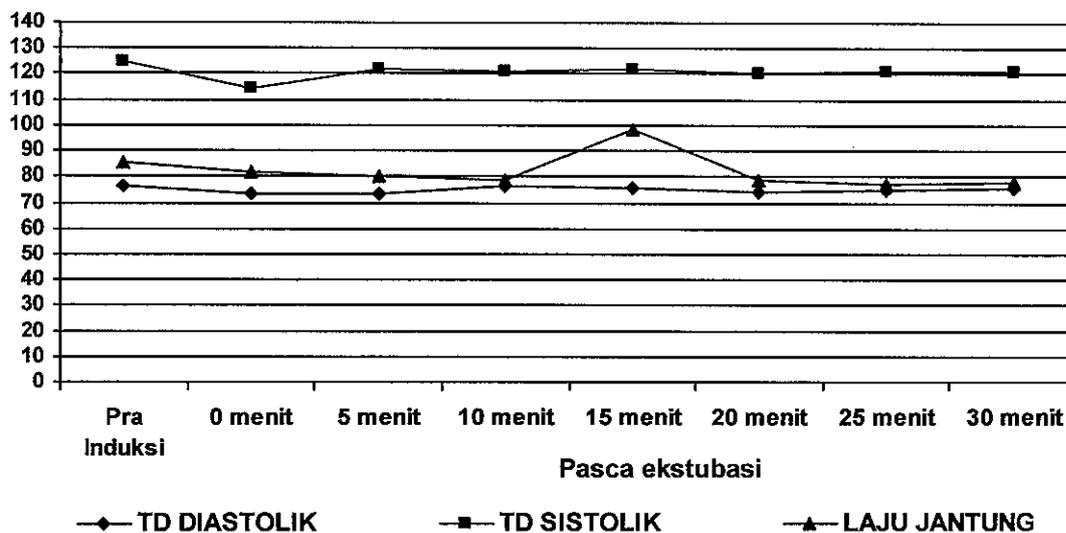
Penelitian yang dilakukan ini adalah membandingkan efektifitas antara tramadol dan meperidin dalam mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi umum. Penderita dibagi menjadi tiga kelompok (Kelompok T, M dan K) yang masing-masing terdiri dari 24 orang penderita.

Dari data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, jenis operasi, lama operasi dan status fisik penderita serta karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi, dapat kita lihat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari ketiga kelompok perlakuan. Variabel-variabel tersebut diatas telah dikendalikan dengan teknik inklusi dan eksklusi. Dengan demikian ketiga kelompok dapat dikatakan homogen dan layak untuk diperbandingkan.

Hasil pengukuran tanda vital yang meliputi tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata, laju jantung dan saturasi O₂ pada 5 menit sebelum induksi, segera setelah ekstubasi, 5 menit, 10 menit, 15 menit, 20 menit, 25 menit dan 30 menit pasca ekstubasi dari ketiga kelompok perlakuan semuanya menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna, kecuali perbandingan laju jantung antara kelompok tramadol dan kontrol pada 30 menit pasca ekstubasi menunjukkan perbedaan bermakna.

Pada kelompok tramadol terjadi peningkatan tekanan darah diastolik pada sepuluh menit setelah pemberian tramadol, peningkatan tekanan darah sistolik lima menit setelah pemberian tramadol dan peningkatan laju jantung pada limabelas menit setelah pemberian tramadol (**Grafik 1**). Meskipun secara substansial sistem kardiovaskuler tidak

dipengaruhi secara bermakna, namun terdapat kenaikan tekanan darah setelah pemberian secara intravena. Selama tindakan anestesi, pemberian tramadol akan menyebabkan tekanan darah sistolik meningkat 14 – 16 mmHg dan diastolik meningkat 10 – 12 mmHg dalam 4 – 6 menit pertama setelah pemberian.¹⁷ Tahanan vaskuler perifer meningkat hingga 23% pada 2 – 10 menit pertama setelah pemberian, dan kerja jantung meningkat hingga 15 – 20% pada periode yang sama.^{17,37} Peningkatan laju jantung juga didapatkan pada kelompok meperidin dimana laju jantung meningkat pada limabelas menit setelah ekstubasi dilakukan.



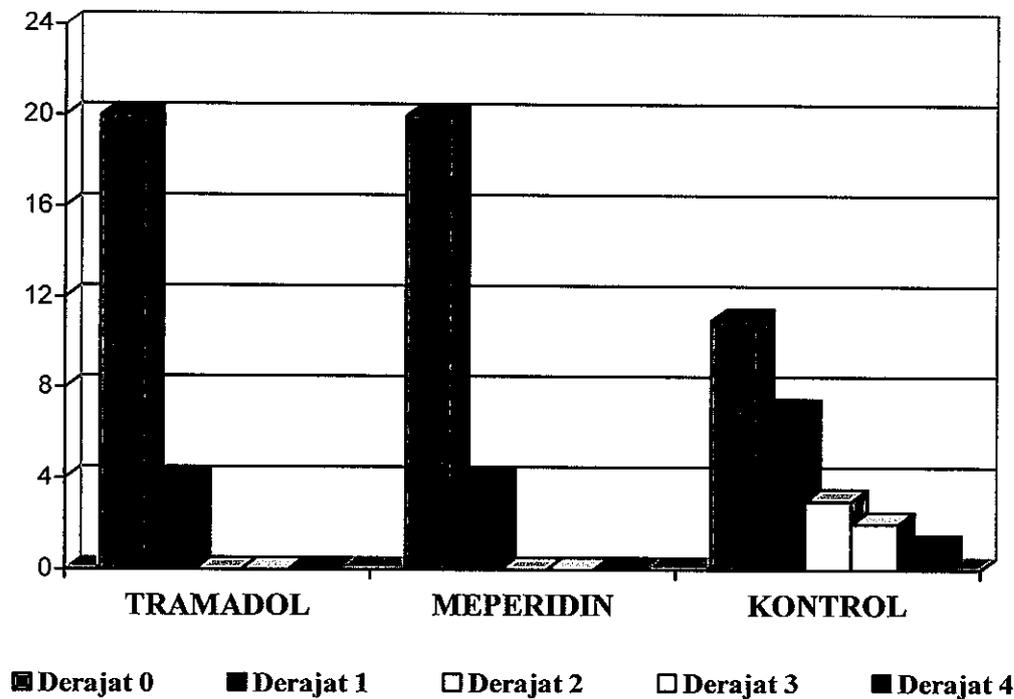
Grafik 1. Rerata kenaikan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik dan laju jantung pada kelompok tramadol.

Pada kelompok tramadol, kenaikan tekanan darah baik diastolik maupun sistolik serta peningkatan laju jantung tidak melebihi 25% dari data dasar sebelum dilakukan tindakan anestesi. Kenaikan tekanan darah ini secara klinis masih tidak berbahaya oleh karena masih dalam rentang normal autoregulasi dan kenaikan tidak melebihi 25% dari data dasar. Hipertensi intraoperatif didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah

sebesar 25% dari nilai sebelum dilakukan operasi. Hipertensi akan meningkatkan kerja jantung dengan meningkatnya *afterload* dan tegangan dinding ventrikel kiri. Hal ini biasanya berhubungan dengan takikardi dan akan sangat berbahaya pada pasien dengan penyakit jantung iskemik atau pembesaran ventrikel kiri. Selain itu, hipertensi juga akan meningkatkan resiko terjadinya iskemia, infark dan/atau perdarahan pada organ lain seperti otak.^{42,43}

Kejadian menggigil dan derajat menggigil pada kelompok tramadol dan kelompok meperidin menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Dari 24 pasien, terdapat 4 pasien (16,6%) dari masing-masing kelompok yang mengalami kejadian menggigil setelah dilakukan tindakan anestesi. Derajat menggigil yang terjadi semuanya ada pada derajat I, yaitu tremor intermiten dan ringan pada rahang dan otot-otot leher. Sedangkan apabila kelompok tramadol dan kelompok meperidin dibandingkan dengan kelompok kontrol, keduanya menunjukkan perbedaan yang dapat dikatakan sangat bermakna ($p=0,000$). Dari 24 pasien pada kelompok kontrol, 13 pasien (54,16%) mengalami kejadian menggigil pasca anestesi. Dari 13 kejadian tersebut, 7 pasien mengalami menggigil derajat I, 3 pasien derajat II, 2 pasien derajat III dan 1 pasien derajat IV (**Grafik 2**). Durasi menggigil dari ketiga kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

S. Mathews dkk. yang melakukan penelitian menggunakan tramadol dosis 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB yang diberikan pada saat mulai penutupan luka operasi pada pasien yang dilakukan anestesia umum menyimpulkan bahwa tramadol efektif dan aman untuk mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.¹⁹ Hal yang sama juga ditunjukkan



Grafik 2. Perbandingan kejadian dan derajat menggigil dari ketiga kelompok perlakuan.

oleh hasil penelitian De Witte dkk., tapi dengan dosis 3 mg/kgBB.^{20,44} Pada penelitian De Witte dkk., menggigil pasca anestesi tidak terjadi pada kelompok yang menerima tramadol 3 mg/kgBB intra vena yang diberikan saat mulai penutupan luka, tetapi pada kelompok kontrol menggigil terjadi pada 60% pasien. Kesimpulan dari penelitian De Witte dkk. adalah pemberian tramadol dosis tinggi pada akhir operasi dapat mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi tanpa pemanjangan waktu ekstubasi dan waktu di ruang pulih sadar menjadi lebih singkat.⁴⁴ Kedua penelitian ini hanya membandingkan dosis tramadol yang digunakan untuk mencegah menggigil pasca anestesi, tetapi tidak membandingkan dengan obat lainnya.

Tsai YC dkk. melakukan penelitian dengan menggunakan tramadol dosis 0,5 mg/kgBB intravena untuk mencegah menggigil pasca anestesi epidural. Hasil yang

didapatkan ternyata tramadol mempunyai efektifitas yang sama dengan meperidin dosis 0,5 mg/kgBB intravena dalam mencegah menggigil pasca anestesi epidural.² Sedangkan Chan AMH dkk. menyimpulkan tramadol dosis 0,25 mg/kgBB intravena efektif mengatasi menggigil pada pasien seksio cesarea yang dilakukan regional anestesi dengan efek samping yang minimal.¹⁶

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik opioid yang bekerja secara sentral. Tramadol menghambat pengambilan kembali (*re-uptake*) norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin diujung serabut saraf, memfasilitasi pelepasan 5-hidroksitriptamin dan mengaktivasi reseptor opioid- μ , dan sedikit mempengaruhi reseptor δ atau κ .^{15,16} Semua mekanisme ini akan mempengaruhi pusat pengaturan suhu.^{2,44} Karena itu tramadol dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi. Keuntungan yang didapat dengan memakai tramadol selain pengaruh terhadap hemodinamik yang tidak bermakna¹⁷ adalah obat ini menyebabkan depresi pernafasan dan sedasi yang lebih sedikit dibanding dengan meperidin.^{16,17,18} Sehingga dapat dikatakan penggunaan tramadol lebih aman, terutama pada pasien dengan kondisi kardiorespirasi yang tidak baik. Disamping itu angka kejadian mual dan muntah relatif lebih kecil dibanding meperidin.¹⁵ Dari berbagai hal yang telah disebutkan diatas dapat diambil kesimpulan bahwa tramadol dosis 1 mg/kgBB hingga 3 mg/kgBB efektif dalam mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi, khususnya anestesi umum.

Selain untuk mencegah menggigil pasca anestesi, tramadol juga dapat digunakan untuk terapi menggigil pasca anestesi. Pausawasdi S dkk. melakukan penelitian menggunakan tramadol hidroklorid dosis 1 mg/kgBB secara intravena yang diberikan kepada 110 pasien dewasa yang mengalami menggigil pasca anestesi. Semua pasien

dapat sembuh dari menggigil dalam waktu 45 detik sampai 6 menit, dimana 47% sembuh dari menggigil kurang dari 2 menit setelah penyuntikan tramadol. Hanya 5 pasien yang mengalami menggigil kembali setelah 10 sampai 30 menit dan hal ini dapat dengan mudah diatasi dengan pemberian ulang tramadol. Efek samping yang timbul sangat kecil dan tidak dibutuhkan penanganan dengan obat-obatan.⁴⁵

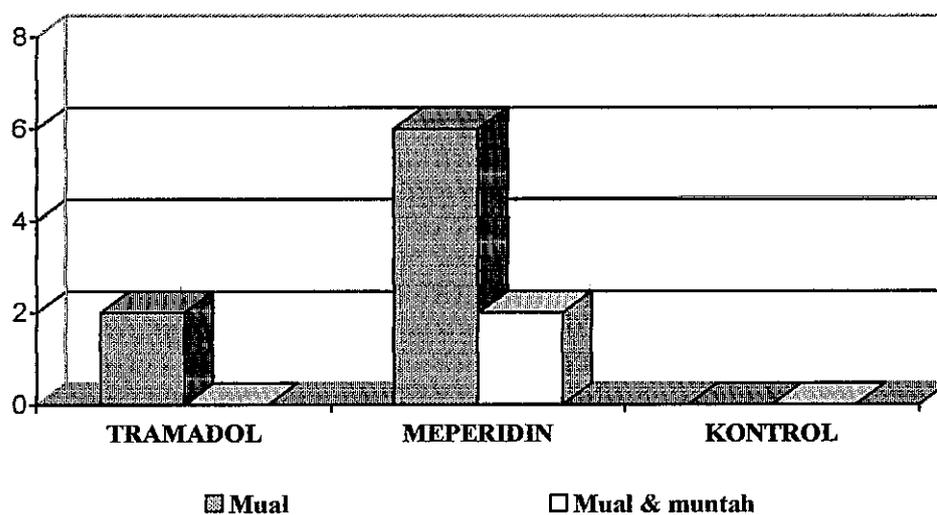
Pada penelitian ini, durasi menggigil pada kelompok kontrol terjadi dalam waktu yang lebih singkat jika dibandingkan dengan dua kelompok perlakuan yang lain. Hal ini dikarenakan setelah terjadi menggigil, pada penderita langsung diberikan intervensi berupa pemberian meperidin dosis 25 mg untuk terapi menggigil yang terjadi. Hal ini terutama diberikan pada penderita yang mengalami menggigil dengan derajat 2, 3 atau 4. Untuk penderita yang menggigil pada tingkat derajat 1 tidak diberikan intervensi pemberian meperidin. Hal ini yang menjadikan durasi menggigil pada kelompok kontrol berlangsung dalam waktu yang lebih singkat.

Dari hasil pengukuran suhu tubuh yang dilakukan selama tindakan anestesi, perbedaan suhu tubuh yang bermakna hanya terlihat pada kelompok tramadol dibandingkan dengan kelompok meperidin pada 15 menit pasca ekstubasi. Perbandingan pengukuran suhu pada ketiga kelompok perlakuan pada waktu yang lain, khususnya setelah tindakan anestesi umum, menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat-obatan seperti tramadol atau meperidin cukup efektif dalam mengurangi kejadian menggigil pasca anestesi, selain untuk mengurangi terjadinya nyeri pasca pembedahan.

Pada temperatur inti tubuh yang kritis, pada tingkat hampir tepat 37,1°C terjadi perubahan drastis pada kecepatan kehilangan panas dan kecepatan pembentukan panas.

Pada temperatur diatas tingkat ini, kecepatan kehilangan panas lebih besar dari kecepatan pembentukan panas, sehingga suhu tubuh turun dan mencapai kembali tingkat 37,1°C. Pada temperatur dibawah tingkat ini, kecepatan pembentukan panas lebih besar dari kecepatan kehilangan panas sehingga temperatur tubuh meningkat dan kembali mencapai tingkat 37,1°C. Tingkat temperatur kritis ini disebut dengan "set-point" dari mekanisme pengaturan temperatur. Semua mekanisme pengaturan temperatur tubuh harus terus menerus berupaya mengembalikan temperatur tubuh kembali ke tingkat set-point ini.²⁶

Pada penelitian ini menunjukkan efek samping obat yang timbul akibat pemberian meperidin lebih tinggi dibandingkan pemberian tramadol. Pada kelompok meperidin, terdapat 6 pasien (25%) mengalami kejadian mual dan 2 orang pasien (8,3%) mengalami kejadian mual muntah. Pada kelompok tramadol, hanya 2 pasien (8,3%) yang mengalami kejadian mual dan berbeda bermakna jika dibandingkan kelompok meperidin. Bila kelompok tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (Grafik3).



Grafik 3. Efek samping obat pada ketiga kelompok perlakuan.

Dibandingkan dengan morfin dan obat golongan opioid yang lainnya, angka kejadian mual dan muntah akibat pemberian meperidin lebih tinggi, tetapi durasinya lebih pendek. Kejadian ini oleh karena adanya stimulasi pada daerah *medullary chemoreceptor trigger zone*.^{11,21}

Pada sistem gastrointestinal, tramadol dapat menyebabkan mual, muntah dan konstipasi, namun lebih rendah jika dibandingkan dengan opioid yang lain, jarang menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal.¹⁷ Hal ini merupakan salah satu keuntungan penggunaan tramadol jika dibandingkan meperidin untuk pencegahan menggigil pasca anestesi.

Efek samping obat yang berhubungan dengan respirasi yang biasanya muncul akibat pemberian golongan opioid, pada penelitian ini tidak terjadi. Hal ini oleh karena pemberian obat dilakukan secara perlahan-lahan dan konsentrasi obat diperkecil.

Meskipun secara uji statistik untuk usia penderita pada ketiga kelompok penelitian ini menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0,391$) dan layak untuk diperbandingkan, tetapi rentang usia sampel penelitian antara 16 tahun hingga 60 tahun adalah terlalu lebar. Keadaan ini sedikit banyak akan dapat memberikan pengaruh terhadap hasil penelitian ini. Oleh karena itu kami mengharapkan akan ada penelitian lanjutan dengan dilakukan stratifikasi serta pengendalian khususnya pada variabel usia, sehingga hasil penelitian yang didapatkan akan lebih baik.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

VII. 1. SIMPULAN

1. Tramadol dan meperidin mempunyai efektifitas yang sama dalam mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.
2. Tramadol mempunyai efek samping obat yaitu mual dan muntah yang lebih rendah jika dibandingkan meperidin.
3. Tramadol mempunyai pengaruh terhadap hemodinamik dan kardiovaskuler yang tidak bermakna bila diberikan secara intravena dengan dosis 2 mg/kgBB.

VII. 2. SARAN

1. Tramadol dapat digunakan sebagai obat alternatif dalam pencegahan menggigil pasca anestesi, khususnya pada pasien yang dilakukan anestesi umum.
2. Pada pasien dengan kondisi kardiorespirasi yang kurang baik, tramadol dapat digunakan sebagai alternatif untuk pencegahan menggigil pasca anestesi karena pengaruh terhadap hemodinamik yang tidak bermakna dan kejadian depresi nafas dan efek sedasi lebih sedikit dibandingkan opioid yang lain.

BAB VIII

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Post anesthesia care. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 940 - 1.
2. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001 ; 93:1288 – 1292.
3. Goold JE. Post operative spasticity and shivering. *Anaesthesia*, 1984 ; 39 : 35 – 8.
4. Schawarzkopt KR, Hoft H, Hartman M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001 ; 95:257 – 60.
5. Piper Sn, Maleck WH, Bolt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DGP. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine, and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000 ; 90:954 – 7.
6. Bigatella L. The post anesthesia care unit. In : Davidson JK, Eckhart WT, Perese DA, eds. *Cinical anesthesia procedures of the massachusetts general hospital*, 4th ed. Boston : Little Broun and Co, 1993 : 527 – 43.
7. Snow JC. Complications during anesthesia and recovery periode. In : *Manual of anesthesia*. Boston : Little Broun and Co, 1977 : 355 – 66.
8. Horn EP. Physostigminprevents post anesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*, 1998 ; 88 : 108 – 13.
9. Wang JJ, Ho ST, Lu SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine and placebo for treating postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 1999 ; 88:686 – 9.
10. Sessler DI. Temperature monitoring. In : Miller ed. *Anesthesia*. 3rd ed. New York : Churchill Livingstone, 1993 : 1227 – 41.

11. Collins VJ. Temperature regulation and heat problems. In : Collins VJ (ed). Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore : William & Wilkins, 1996 : 316 – 39.
12. Behringer EC. Postanesthesia care. In : Longnecker DE., Murphy FL (eds). Introduction to anesthesia. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 : 438.
13. Rosa G, Pinto G, Orsi P. Control of post anesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995 ; 39 (1):90–5.
14. Horn EP, Warner C, Sessler DI., et al. Late intraoperative clonidine administration prevents post anesthetic shivering after total intravenous and volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997 ; 84:613 – 7.
15. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering : physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002 : 79 : 467 – 84.
16. Chan AMH, Ng KFJ, Tong EWN, Jan GSK. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. *Can J Anesth* 1999 / 46 / 253 – 8.
17. Duthie DJR. Remifentanyl and tramadol, recent advances in opioid pharmacology. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81:51 – 7.
18. Bhatnagar S., Saxena A., Kannan TR., Punj J., Panigrahi M., Mishra S. Tramadol for post operative shivering : a double blind comparison with pethidine. *Anaesthesia and Intensive Care* 2001 ; 29 : 149 – 54.
19. Mathews S., Al Mulia A., Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanesthetic shivering – a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2000 , 57 : 387 – 403.
20. De Witte J., Deloof T., De Veylder J., Housmans PR. Tramadol in the treatment of postanaesthetic shivering. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997 ; 41 : 506 – 10.
21. Kramer TH. Opioids in anesthesia practice. In : Longnecker DE., Murphy FL (eds). Introduction to anesthesia. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 : 100.
22. Stoelting RK. Opioid agonist and antagonist. In : Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3rd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company 1999 : 82 – 4.

23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Patient monitors. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 117 – 20.
24. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Pediatric anesthesia. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 851.
25. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatile anesthetic agents. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 164.
26. Guyton AC, Hall JE. Suhu tubuh, pengaturan suhu dan demam. Dalam : Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 9. Alih bahasa : Setiawan I, Tengadi KA, Santoso A. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1996 : 1148 – 49.
27. Candido KD, Collins VJ. Antagonist to narcotics. In : Collins VJ (ed). Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore : William & Wilkins, 1996 : 582 –3.
28. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Acute pain management. In : Lee's synopsis of anesthesia. 12th ed. Oxford : Reed Education and Professional Publishing Ltd., 1999 :81-2.
29. Stoelting RK. Alpha and beta adrenergic receptor antagonists. In : Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3rd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company 1999 : 294 – 305.
30. Thaib MR, Harjanto E, George YWH. Comparative study of the effectiveness of pethidine and clonidine for prevention of post anesthtetic shivering in enflurane anesthesia. Asean Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery Journal 1999 ; 3 :108 – 15.
31. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. In : Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3rd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company 1999 : 92 – 3.

32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Anesthesia for patients with neurologic and psychiatric diseases. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology* 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 591 – 2.
33. Jones GW. Anaesthesia and psychiatric diseases. In : Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. *Textbook of anaesthesia*. London : Churchill Livingstone, 2002 : 613.
34. De Wrote JL, Kim JS, Sessler DI, Bastanmehr H. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesth Analg* 1998 ; 87:173 – 9.
35. Bamigbade TA, Davidson C, Langform RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br. J. Anaesth.* 1997; 79:352 – 6.
36. Eggers KA, Power I. Tramadol. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75:247 – 9.
37. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82:493 – 5.
38. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 67 – 77.
39. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 144 – 64.
40. Madiyono B, Moeslicjan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 260 - 9.
41. Joris J. Clonidine and ketanserin both are effective for post anesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993 : 79 (3) : 352 – 9.
42. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Anesthesia for patients with cardiovascular diseases. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 421 – 27.

43. Hobbs G. Complications during anesthesia. In : Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Textbook of anaesthesia. London : Churchill Livingstone, 2002 : 505.
44. De Witte J, Rietman GW, Vandebroucke G, Dellof T. Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. Eur J Anaesthesiol. 1998 Mar;15(2): 190 – 5.
45. Pausawasdi S, Jirasirithum S, Phanarai C. The use of tramadol hydrochloride in the treatment of post-anesthetic shivering. J Med Assoc Thai. 1990 Jan;73(1): 16 – 20.