

617.96
Sus
p e

Karya Akhir

**PENGARUH *PRETREATMENT* FENTANIL
1 µg / KgBB INTRAVENA TERHADAP IRITASI JALAN NAFAS
PADA INDUKSI INHALASI ISOFLURAN**



Oleh :

dr. Oky Susianto

Pembimbing :

Dr. H. Marwoto, SpAn KIC

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

LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :

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

Telah diperiksa dan disetujui :

Pembimbing



dr. H. Marwoto, SpAn KIC

NIP 130 516 880

Ketua Bagian

Anestesiologi FK UNDIP

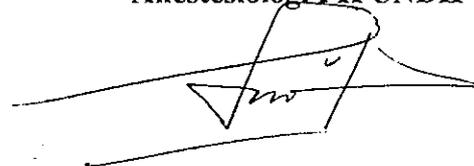


dr. H. Marwoto, SpAn KIC

NIP 130 516 880

Ketua Program Studi

Anestesiologi FK UNDIP



Prof. dr. Soenarjo, SpAn KIC

NIP 130 352 558

KATA PENGANTAR

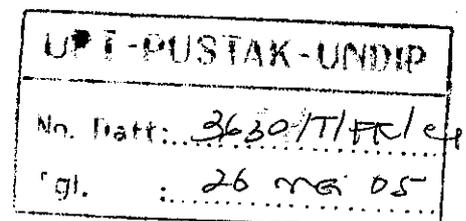
Bismillaahirrohmaanirrohiim.

Puji syukur Alhamdulillahilahi robbil 'aalamiin kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

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

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

1. Prof. Dr. Kabulrachman, Sp KK (K)
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes. MMR
Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. H. Marwoto, SpAn KIC
Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Pembimbing karya akhir.
4. Prof. Dr. Soenarjo, SpAn KIC
Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
5. Seluruh Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
6. Dr. H. Johnny Syoeib, Sp BD.
Kepala Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Seluruh Karyawan / karyawan SMF Anestesiologi FK UNDIP dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang .
8. Seluruh teman sejawat residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
9. Seluruh pasien yang dengan suka rela bersedia menjadi sampel penelitian ini.
10. Semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.



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

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

Semarang, Maret 2004.

Hormat kami,

Oky Susianto.

ABSTRACT

Backgrounds: Irritation of the airway is one of the most important features of inhalation anesthetic agents, especially when it is used for induction. Reflex of upper respiratory tract is very important to maintain airway and to prevent complication in the upper respiratory tract during anesthesia. Isoflurane may be used for inhalation induction despite the airway irritation it may cause. Pretreatment using fentanyl for isoflurane inhalation induction was expected to reduce the irritation of upper respiratory tract.

Methods: This study was a phase III, stage 2 clinical trial in random double-blind manner. There were forty-two patients underwent elective surgery using isoflurane inhalation induction in Dr. Kariadi Hospital Semarang, age 15 - 40 years, physical status ASA I - II and fulfilling inclusion criteria. The patients were divided into two groups, group I (control group) received 10 ml of 0.9% NaCl in 10 ml syringe, group II (fentanyl group) received fentanyl pretreatment 1 µg /kilogram body weight diluted with 10 ml 0.9% NaCl in 10 ml syringe.

Pretreatment was given slowly (more than 1 minute) and 2 minutes later the patients were given pre-oxygenation with oxygen 6 liters/minute for 3 minutes. Induction of anesthesia was started using 0.2 % MAC of isoflurane with O₂: N₂O = 50: 50. Isoflurane was increased 0,2 % MAC every two breaths until eyelash reflex became negative. The time when eyelash reflex was negative was recorded as the time of induction. Complications, breath holding, apnea, laryngeal spasm and spasm of bronchus that occurred were recorded. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse and oxygen saturation were measured before and after the induction.

Results: Baseline demographic data and clinical state of the two groups did not differ significantly. The induction time of group II (fentanyl group) was faster than group I (control group) although the difference was not statistically significant. Incidence of breath holding in group I 2/21 (9.5 %) compared with group II 1/21 (4.8 %) was not differ significantly (p>0.05). Incidence of cough in group I 7/21 (33.3 %) compared with group II 2/21 (9.5 %) was statistically significant (p<0.05). There were no incidence of laryngeal spasm, bronchospasm and hipersecretion in the two groups.

Conclusion: Pretreatment with 1 µg fentanyl/kilogram body weight can reduce irritation of the upper respiratory tract.

Keywords: *isoflurane, fentanyl, airway irritation.*

ABSTRAK

Latar Belakang : Iritasi jalan nafas adalah salah satu sifat terpenting dari agen anestesi inhalasi, khususnya bila digunakan untuk induksi. Aktivitas reflek saluran nafas atas sangat penting untuk menjaga jalan nafas dan mencegah komplikasi jalan nafas atas selama anestesi. Isofluran dapat digunakan untuk induksi inhalasi meskipun dapat mengiritasi jalan nafas. Pemberian *pretreatment* fentanil pada induksi inhalasi isofluran diharapkan dapat mengurangi iritasi jalan nafas atas yang timbul.

Metode : Merupakan uji klinis tahap 2 fase III yang dilakukan secara acak tersamar ganda. Empat puluh dua pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi isofluran di RSUP Dr. Kariadi Semarang, usia 15 – 40 tahun, status fisik ASA I – II dan memenuhi kriteria inklusi. Penderita dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok I (kontrol) mendapat NaCl 0,9 % 10 cc dalam semprit 10 cc, kelompok II (fentanil) mendapat *pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB diencerkan sampai 10 cc dengan NaCl 0,9 % dalam semprit 10 cc. *Pretreatment* diberikan secara pelan – pelan (> 1 menit) , 2 menit kemudian pasien diberikan pre oksigenasi dengan O₂ 6 liter / menit selama 3 menit. Kemudian dimulai induksi anestesi dengan isofluran 0,2 % MAC dengan O₂ : N₂O = 50 : 50. Setiap 2 kali nafas, isofluran dinaikkan 0,2 % MAC sampai refleks bulu mata negatif. Pada saat refleks bulu mata negatif dicatat sebagai waktu induksi anestesi. Dicatat komplikasi yang terjadi batuk, tahan nafas, apneu, spasme laring, spasme bronkus. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju nadi , dan saturasi oksigen diukur sebelum dan sesudah induksi.

Hasil : Data demografi dan keadaan klinis awal pada kedua kelompok berbeda tak bermakna. Waktu induksi kelompok II (fentanil) lebih cepat dibanding kelompok I (kontrol) meskipun secara statistik berbeda tak bermakna. Skor tahan nafas pada kelompok I : 2/21 (9,5 %) dibanding kelompok II : 1/21 (4,8 %) secara statistik berbeda tak bermakna ($p > 0,05$). Skor batuk pada kelompok I : 7/21 (33,3 %) dibanding kelompok II : 2/21 (9,5) dengan menggunakan uji Chi-Square didapatkan $p < 0,05$ (berbeda bermakna). Tidak didapatkan kejadian spasme laring, spasme bronkus dan sekresi yang berlebihan pada kedua kelompok.

Kesimpulan : *Pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB pada induksi inhalasi isofluran dapat mengurangi iritasi jalan nafas atas.

Kata kunci : isofluran, fentanil, iritasi jalan nafas

DAFTAR ISI

BAB	ISI	Halaman
	JUDUL	i
	LEMBAR PENGESAHAN	ii
	KATA PENGANTAR	iii
	ABSTACT	v
	ABSTRAK	vi
	DAFTAR ISI	vii
I.	PENDAHULUAN	
	I.1. Latar belakang masalah.....	1
	I.2. Rumusan masalah	3
	I.3. Tujuan penelitian	3
	I.4. Manfaat penelitian	3
II.	TINJAUAN PUSTAKA	
	II.1. Isofluran	4
	II.2. Fentanil	9
III.	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL	
	III.1. Kerangka teori	13
	III.2. Kerangka konsep	14
	III.3. Variabel penelitian	15
	III.4. Hipotesis	15
	III.5. Definisi operasional	15
	III.6. Kriteria Inklusi	18
	III.7. Kriteria Eksklusi	18
IV.	METODOLOGI PENELITIAN	
	IV. 1. Ruang lingkup penelitian	19
	IV. 2. Rancangan penelitian	19
	IV. 3. Populasi dan sampel penelitian	19
	IV.4. Cara kerja penelitian	21

IV. 5. Kerangka kerja penelitian	22
IV.6. Alat dan obat	23
IV.7. Data dan analisa data	23
V. HASIL PENELITIAN	24
VI. PEMBAHASAN	30
VII. KESIMPULAN	34
VIII. SARAN	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang masalah

Obat anestesi umum berdasarkan cara pemberiannya dibedakan atas cara inhalasi, intra muskuler dan intra vena. Anestetik inhalasi berbentuk gas atau cairan yang mudah menguap, berbeda – beda dalam hal potensi, keamanan dan kemampuan untuk menimbulkan analgesia dan relaksasi otot. Isofluran salah satu obat yang sering digunakan, disintesa pertama kali tahun 1965, serta digunakan dalam klinik pertama kali pada tahun 1971. Penggunaan isofluran mempunyai keuntungan antara lain : aman, efek samping yang minimal, induksi dan masa pulihnya cepat, irama jantung yang stabil, dll. Bila digunakan untuk induksi inhalasi isofluran sering menimbulkan komplikasi pada saluran nafas atas, diantaranya batuk, tahan nafas dan spasme laring ^{1,2,3}

Induksi dengan obat anestesi inhalasi atau induksi inhalasi mempunyai sejarah yang panjang dalam praktek anestesi. Iritasi jalan nafas adalah salah satu sifat terpenting dari agen anestesi inhalasi, khususnya bila kita gunakan untuk induksi. Seperti diketahui reseptor yang merespon rangsang iritasi kimia terdapat dilapisan epitel dan subepitel pada laring dan faring. Aferen dari jalur reseptor ini terdapat di nervus laringeal superior dan bersinap di batang otak. Pada orang dewasa, respon utama terhadap rangsang iritasi adalah menutupnya glotis dan menahan nafas. Pada rangsangan yang lebih kuat akan timbul refleks batuk dan dapat terjadi spasme laring. Aktivitas refleks saluran nafas atas ini sangat penting untuk menjaga dan mencegah komplikasi jalan nafas atas selama anestesia (spasme laring, batuk) ^{4,5,6}

Iritasi jalan nafas atas pada induksi inhalasi dapat dikurangi dengan premedikasi. **Murphy dkk**, dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa premedikasi diazepam oral 20 mg dapat mengurangi sensitivitas dari refleks saluran nafas atas ⁶. **Mc Aulifee** melaporkan bahwa penggunaan humidifikasi juga dapat mengurangi komplikasi yang timbul pada saluran nafas atas pada induksi inhalasi dengan menggunakan isofluran, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh **Cregg dkk** ^{7,8}. **Doi M dkk** dalam penelitiannya pada relawan, membandingkan iritasi jalan nafas pada tingkatan induksi antara halotan, enfluran, isofluran dan sevofluran mendapatkan hasil bahwa komplikasi iritasi jalan nafas antara halotan, enfluran dan isofluran berbeda tidak bermakna, sedangkan dengan sevofluran berbeda bermakna ⁹. Dalam penelitiannya yang membandingkan karakter induksi dan waktu pulih antara sevofluran dan isofluran untuk induksi inhalasi, **Sloan dkk** menyimpulkan bahwa sevofluran dan isofluran dapat digunakan untuk induksi inhalasi dengan komplikasi lebih tinggi pada isofluran ¹⁰. **Tagaito dkk** melaporkan bahwa pemberian fentanil dapat mengurangi refleks jalan nafas pada anestesi dengan propofol ¹¹. Sedangkan **Kong dkk** dalam penelitiannya mendapatkan hasil bahwa *pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB akan mengurangi insiden iritasi jalan nafas pada induksi inhalasi dengan menggunakan desfluran ¹².

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka kami ingin meneliti pengaruh *pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB secara intra vena terhadap komplikasi iritasi jalan nafas pada induksi inhalasi dengan isofluran.

I.2 Rumusan masalah

- Induksi isofluran menyebabkan iritasi jalan nafas yang dapat mengakibatkan batuk, tahan nafas dan spasme laring.
- *Pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB mengurangi insiden iritasi jalan nafas pada induksi inhalasi dengan desfluran.
- Apakah *Pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB intra vena sebelum induksi inhalasi dengan isofluran dapat mengurangi komplikasi iritasi jalan nafas.

I.3 Tujuan penelitian

Untuk mencari bukti obyektif apakah komplikasi iritasi jalan nafas akibat induksi inhalasi isofluran dapat dikurangi dengan *pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB intravena.

I.4 Manfaat penelitian

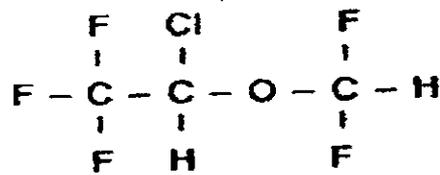
Apabila terbukti fentanil efektif, maka fentanil merupakan obat alternatif yang dapat digunakan untuk mengurangi iritasi jalan nafas pada induksi inhalasi dengan isofluran.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Isofluran

Isofluran adalah salah satu obat yang sering digunakan dalam klinik. Pertama kali disintesa oleh Ross Terell pada tahun 1965, dan digunakan dalam klinik tahun 1971 oleh Dobkin dan Stevens. Isofluran merupakan isomer dari enfluran, adalah suatu metil etil eter (1 chloro-2,2,2-trifluoroethyl ether), dengan rumus kimia : $\text{CF}_3\text{CHCl-O-CHF}_3$. Struktur kimia dari isofluran adalah ^{13,14,15} :



Isoflurane

II.1.1 Sifat fisik

Isofluran merupakan suatu cairan jernih, tidak berwarna, mudah menguap dan berbau tajam, tidak mudah terbakar, tidak merusak logam, tahan terhadap pengaruh fisika (misalnya sinar ultra violet, panas) dan kimia (soda lime 0,15 % perjam pada 60°C atau basa kuat). Isofluran mempunyai berat molekul 184,5 , titik didih $48,5^{\circ}\text{C}$ dan tekanan uap 31,9 kPa (240 mmHg) pada 20°C . Isofluran dapat mengiritasi jalan nafas jika digunakan untuk induksi anestesi ^{13,16,17} .

II.1.2 Farmakokinetik

II.1.2.1 Absorpsi dan Eliminasi

Koefisien partisi gas / darah isofluran adalah 1,4 , lebih kecil dibanding agen volatil lainnya, kecuali desfluran 0,42 dan sevofluran 0,6 – 0,7 , memungkinkan peningkatan konsentrasi isofluran dialveolar terjadi lebih cepat dibanding halotan, dan sedikit lebih cepat dibanding enfluran. Dalam waktu 5 – 10 menit induksi, konsentrasi isofluran di alveolar kira – kira 50 % dari konsentrasi inspirasi, dan dalam 30 menit konsentrasi dialveolar kira – kira 70 % dari konsentrasi inspirasi^{13,14,15} . Kelarutan isofluran otak / darah lebih rendah dibanding halotan, mengakibatkan munculnya tanda dan gejala lebih cepat dibanding halotan. Pasien yang dianestesi dengan isofluran kurang dari 1 jam, dapat membuka mata dengan perintah kira – kira 7 menit setelah anestesi dihentikan. Pemberian yang lebih lama , yaitu selama 5 – 6 jam, munculnya respon dengan perintah relatif cepat, kira – kira 11 menit setelah isofluran dihentikan. Penelitian oleh Frink dkk, respon terhadap perintah terjadi kira – kira 18 menit setelah pemberian isofluran 2,5 MAC dan fungsi kognitif pulih lebih cepat dari pada halotan^{14,18,19} .

II.1.2.2 Metabolisme

Isofluran adalah suatu senyawa kimia yang stabil. Stabilitas isofluran terutama dihubungkan dengan halogenasi karbon pada setiap sisi ikatan ester dengan fluor (F) dan chlor (Cl) dan fluorinasi komplit pada ujung etil karbon (C). Metabolisme isofluran pada manusia lebih sedikit dibanding halogenasi agen lainnya kecuali desfluran. Isofluran mengalami metabolisme oksidasi sebanyak

0,2 – 0,3 % melalui jalur oksidasi sitokrom P 450, tetapi metabolisme tersebut secara klinis tidak bermakna^{14,20}.

II.1.3 Farmakodinamik

II.1.3.1. Potensi

MAC (Minimal Alveolar Concentration) adalah konsentrasi obat anestesi inhalasi minimal yang dapat mencegah gerakan pada 50 % pasien terhadap respon stimulus standar (irisan operasi pertama). MAC isofluran bervariasi sesuai dengan umur. Pemberian N₂O 70 % bersama dengan isofluran, akan menyebabkan berkurangnya MAC isofluran sampai kira – kira 60 % pada tiap kelompok umur. Penambahan setiap 10 % N₂O akan menurunkan MAC isofluran sebesar 0,1 %. MAC isofluran tampaknya tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, tetapi kehamilan mengurangi MAC sebesar 40 %^{14,15}.

Inhalasi hanya dengan isofluran 5 %, menghasilkan ketidaksadaran dalam waktu kira – kira 40 detik pada pasien yang mendapatkan premedikasi fentanil 5 µg / KgBB. Induksi dengan isofluran relatif cepat tetapi isofluran dapat mengiritasi jalan nafas bila digunakan pada awal induksi dengan masker pada konsentrasi tinggi. Induksi lambat direkomendasikan untuk mengurangi efek iritatif uap dan untuk menghindari tahanan nafas dan batuk. Dalam praktek barbiturat aksi pendek biasanya diberikan untuk memfasilitasi proses tersebut . Penggunaan N₂O juga dapat menghindari problem tersebut^{1,13,14}.

Komplikasi respirasi sangat nyata pada bayi. **Friesen** dan **Lichter** menyatakan bahwa induksi isofluran, dengan konsentrasi inspirasi sampai 3,5 % menyebabkan tingginya frekuensi spasme laring dan batuk yang tidak diinginkan.

Pada bayi, induksi isofluran menyebabkan penurunan bermakna pada laju jantung, tekanan darah sistolik, dan tekanan arteri rata – rata. Premedikasi atropin dapat mengurangi bradikardi^{14,21}.

II.1.3.2. Pengaruh terhadap sistim pernafasan

Isofluran menekan ventilasi sesuai dosis yang diberikan. Dengan meningkatkan kedalaman anestesi, ventilasi semenit berkurang dan respon pernafasan terhadap penurunan CO₂ menurun, sehingga secara spontan Pa CO₂ akan meningkat. Pada MAC 1 isofluran menyebabkan penurunan kapasitas residual dan *compliance* paru dan tahanan jalan nafas meningkat.^{13,14, 15}

II.1.3.3. Pengaruh terhadap sistim kardiovaskuler

Isofluran menurunkan kontraktilitas miokard lebih kecil dari halotan atau enfluran. Pada pemberian isofluran tidak dijumpai perubahan bermakna pada curah jantung, waktu ejeksi atau kecepatan ejeksi ventrikel rata – rata. Dengan anestesi dalam, terjadi penurunan isi sekuncup tetapi di imbangi dengan peningkatan denyut jantung. Isofluran menunjukkan keamanan yang lebih besar sebelum terjadi depresi miokard.

Takikardi yang terjadi pada anestesi dengan isofluran bisa di sebabkan oleh aktivitas yang meningkat atau refleks melalui baroreseptor yang dicetuskan oleh hipotensi. Refleks ini lebih baik pada anestesi isofluran daripada halotan atau enfluran.

Isofluran adalah vasodilator sistemik poten yang mengurangi tahanan vaskuler sistemik sebesar 50 % pada MAC 2. Penurunan tahanan vaskuler sistemik menyebabkan penurunan tekanan darah sebesar kira – kira 25 – 50 % pada 1 – 2

MAC, curah jantung masih normal. Efek bermakna isofluran pada tahanan vaskuler paru tidak dijumpai, akan tetapi terjadi peningkatan besar pada aliran darah otot dan kulit, akibat penurunan tahanan vaskuler sistemik^{13,14,22}.

II.1.3.4. Pengaruh terhadap sistim saraf pusat

Isofluran menyebabkan depresi SSP yang tergantung dosis, dengan perubahan EEG progresif yang paralel dengan yang dihasilkan zat – zat lain. Isofluran menyebabkan pengurangan laju metabolisme serebral (*cerebral metabolic rate / CMR O₂*) yang besarnya tergantung dosis, dimana berkorelasi dengan penurunan aktivitas elektrik korteks. Pada 2 MAC, isofluran menghasilkan EEG isoelektris, dengan reduksi maksimal pada CMR O₂ kira – kira 50 %, menjadi 1,5 ml / 100 gr / menit. Newberg dan Michenfelder menyatakan bahwa isofluran dapat memberikan proteksi pada otak akibat efek hipoksemia atau iskemia. Isofluran menurunkan CMR O₂ sampai 50 % sehingga mempunyai efek proteksi otak. Autoregulasi tetap baik sampai 1,5 MAC dan respon terhadap CO₂ sampai 2,8 MAC. Isofluran tidak mempengaruhi pembentukan dan absorpsi LCS¹⁴.

II.1.3.5. Pengaruh pada Neuromuskuler

Isofluran menurunkan kontraktilitas otot skelet sama dengan enfluran tetapi lebih besar daripada halotan. Isofluran potensiasi dengan pelumpuh otot non depolarisasi dan depolarisasi. Dosis yang diperlukan untuk menghasilkan relaksasi adalah 1/3 dosis yang diperlukan halotan. Pemulihan dari efek isofluran cepat, karena kelarutannya rendah dan terjadi kenaikan aliran darah^{1,13}.

II.1.3.6. Pengaruh pada ginjal

Isofluran menghasilkan pengurangan *renal blood flow (RBF)*, *glomerular filtration rate (GFR)*, dan produksi urin. Pengeluaran Fluorid dari metabolisme isofluran terlalu kecil untuk menyebabkan nefrotoksik^{13,20}.

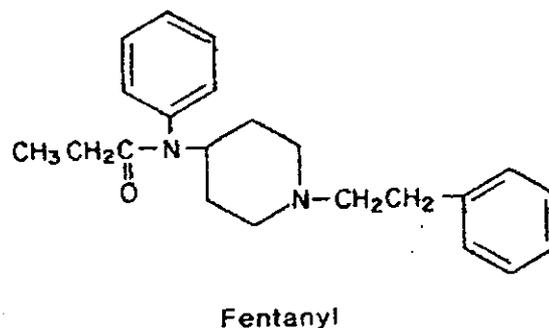
II.1.3.7 Pengaruh pada hepar

Isofluran mengurangi tahanan arteri dan vena di hepar namun suplai oksigen dapat dipertahankan dengan baik dibandingkan dengan halotan dan enfluran oleh karena pemeliharaan perfusi arteri Hepatika. Isofluran tidak menyebabkan hepatitis setelah anestesi. Terjadi kenaikan enzim hepar pasca anestesi, tetapi besarnya sama dengan yang terlihat setelah anestesi dengan N₂O – narkotika^{2,13}.

II.2. Fentanil

Fentanil merupakan opioid agonis poten, turunan dari fenilpiperidin. Sebagai analgesik fentanil 75 sampai 125 kali lebih poten dibanding morfin atau 750 sampai 1250 kali lebih kuat dibanding petidin^{15,23}.

Rumus bangun fentanil :



Fentanil di klinik diberikan dengan variasi dosis yang lebar. Dosis 1 –2 µg / KgBB intravena biasanya digunakan untuk efek analgesia pada tehnik balans anestesi. Fentanil dosis 2 – 10 µg / KgBB intravena digunakan untuk mencegah atau mengurangi gejala kardiovaskuler akibat laringoskopi dan intubasi endotrakhea serta perubahan tiba – tiba dari stimulasi bedah. Sedangkan pada dosis besar 50 –150 µg / KgBB intravena digunakan sebagai obat tunggal untuk menimbulkan *surgical anesthesia* ^{24,25,26} .

Mekanisme kerja fentanil untuk mengurangi iritasi jalan nafas saat induksi inhalasi sampai saat ini belum diketahui secara pasti oleh karena refleks pada jalan nafas dipengaruhi oleh banyak faktor, tetapi diduga kerja fentanil adalah dengan mendepresi tonus simpatis sentral dan menghambat aktivitas neurotransmitter pada jalan nafas ^{6,11,12,27,28} .

II.2.1 Farmakodinamik

Fentanil menyebabkan ketergantungan fisik, euforia, analgesia yang kuat, perlambatan EKG, miosis, mual dan muntah yang tergantung pada dosis. Efek terhadap kardiovaskuler minimal meskipun laju jantung dapat menurun yang merupakan efek vagal. Fentanil mendepresi ventilasi dan menyebabkan kekakuan otot rangka khususnya otot thorak, abdomen dan ekstremitas terutama pada pemberian intravena yang cepat. Meningkatkan tekanan intra bilier dengan singkat dan mempunyai aksi kolinergik kuat yang dapat diblok oleh atropin. Fentanil tidak menyebabkan pelepasan histamin ^{25,29} .

II. 2 Farmakokinetik

Pada pemberian dosis tunggal intravena, mula kerja 30 detik mencapai puncak dalam waktu 5 menit, kemudian menurun setelah 20 menit. Ini mencerminkan kelarutan lemak yang tinggi sehingga mudah melewati sawar darah otak. Durasinya yang singkat

mencerminkan redistribusi ke jaringan lemak dan otot rangka serta paru. Fentanil dimetabolisme dihepar dengan cara dealkilasi, hidroksilasi dan hidrolisa amida menjadi metabolit tak aktif meliputi norfentanil dan despropionilnorfentanil. Fentanil diekskresi melalui empedu dan urin, berada dalam feses dan urin dalam bentuk metabolit lebih dari 72 jam setelah pemberian dan kurang dari 8 % dalam bentuk asli. Waktu paruh eliminasi 185 – 219 menit^{24,29}.

Efek samping

Depresi nafas sering merupakan masalah pada periode pasca bedah. Mekanisme terjadinya puncak konsentrasi plasma sekunder dari fentanil belum diketahui dengan pasti. Diduga terjadi karena adanya *sequestration* fentanil dalam cairan asam lambung (*ion trapping*). Fentanil *sequestration* tersebut kemudian diabsorbsi dari usus halus yang lebih bersifat alkalis kembali kedalam sirkulasi untuk meningkatkan konsentrasi opioid dalam plasma dan menyebabkan depresi nafas^{24,29,30}.

Fentanil seperti opioid lain dapat meningkatkan tonus otot yang menyebabkan kekakuan pada otot. Mekanisme terjadinya kekakuan ini belum jelas. Kekakuan otot ini bukan disebabkan karena aksi langsung pada otot, tidak berhubungan dengan peningkatan kreatinin kinase, dan bukan karena efek pada konduksi neuromuskuler. Kekakuan ini diduga karena aktivitas sentral dari fentanil antara lain agonis pada reseptor μ , mencetuskan *catatonic state*, merubah konsentrasi dopamin striatum dan stimulasi *GABAergic interneuron*. Insiden kekakuan otot ini bervariasi tergantung beberapa faktor. Insiden meningkat pada peningkatan dosis dan pemberian yang cepat, kombinasi dengan N₂O, tidak memakai pelumpuh otot dan meningkatnya usia. Grell dkk mendapatkan pada *single dose* 500 – 800 μ g intravena menyebabkan kekakuan otot dinding dada

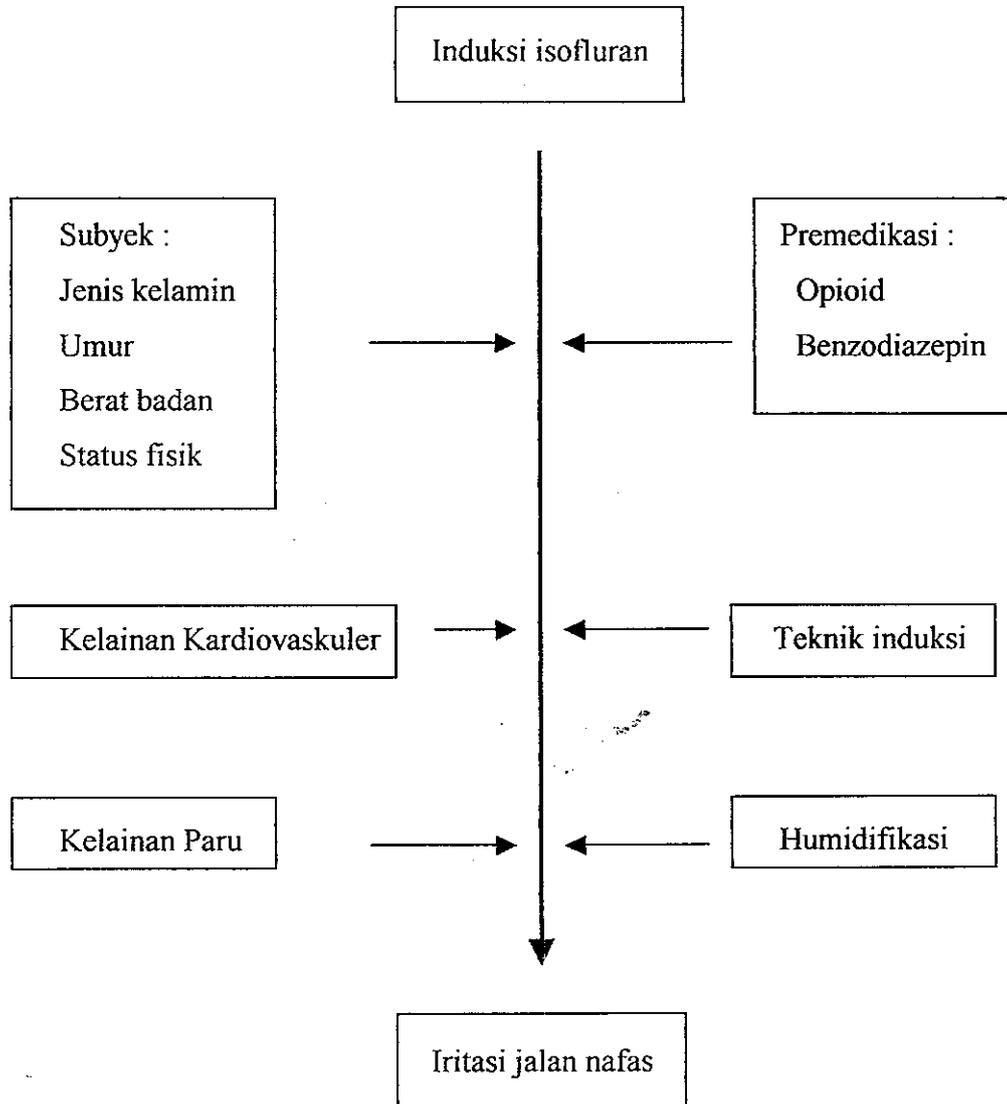
selama 60 – 90 detik. Corsen dkk mencatat 80 % pasien yang mendapatkan fentanil 8,8 $\mu\text{g} / \text{KgBB}$ dan *dehydrobenzperidol* 0,44 mg / KgBB mengalami rigiditas otot. Suara serak merupakan manifestasi klinis yang ringan pada pasien sadar. Gejala pertama yang paling sering adalah fleksi pada pergelangan tangan. Kekakuan pada otot dada dan atau otot perut (*wooden chest syndrome*) bisa menyebabkan penurunan *pulmonary compliance* dan *functional residual capacity* yang akan menyebabkan hipoventilasi sehingga terjadi hiperkarbi, hipoksia dan peningkatan tekanan intra kranial.

Fentanil menimbulkan aktivitas kejang pada EEG pada dosis 20 –80 $\mu\text{g} / \text{KgBB}$ (kucing), 200 –400 $\mu\text{g} / \text{KgBB}$ (tikus) dan > 1,250 $\mu\text{g} / \text{KgBB}$ (anjing). Tetapi pada manusia dosis $\leq 150 \mu\text{g} / \text{KgBB}$ tidak menimbulkan aktivitas kejang pada EEG ^{24,29}.

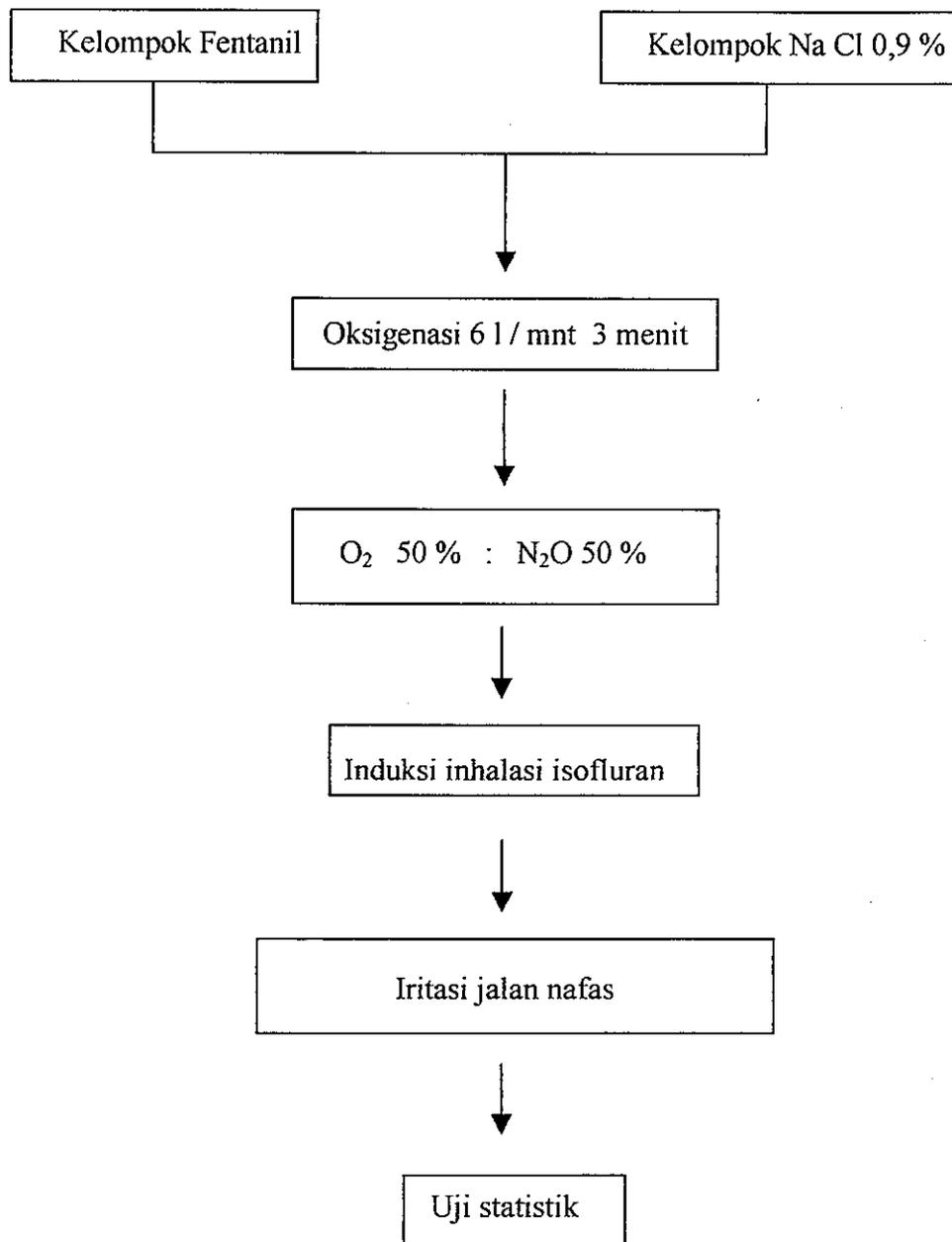
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL

III. 1. Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



III. 3. Variabel penelitian

VARIABEL BEBAS

- Tanpa *pretreatment* (NaCl 0,9 %)
- *Pretreatment* fentanil



VARIABEL TERPENGARUH

- Skor tahan nafas
- Skor batuk
- Skor spasme laring
- Skor Spasme bronkus
- Skor sekresi

VARIABEL PERANCU

- Umur
- Berat badan
- Merokok
- Pendidikan
- Obat premedikasi
- Fungsi paru
- Teknik Induksi



III.4. Hipotesis

Pretreatment fentanil 1 μg / KgBB pada induksi inhalasi isofluran dapat mengurangi iritasi pada jalan nafas dibandingkan tanpa fentanil.

III. 5. Definisi operasional

1. Induksi anestesi dengan isofluran :

Upaya membuat pasien tertidur yang ditandai dengan hilangnya refleks bulu mata dengan menggunakan isofluran.

2. Waktu induksi :

Waktu yang dicatat pada saat mulai diberikan isofluran sampai hilangnya refleks bulu mata.

3. *Pretreatment* :

Pemberian medika mentosa sebelum induksi inhalasi isofluran dengan tujuan mengurangi efek samping iritasi jalan nafas selama induksi.

4. Fentanil :

Sediaan fentanil 0,005 % dari Abboth Laboratories diencerkan dengan NaCl 0.9 % sampai 10 cc dalam semprit 10 cc.

5. Na Cl 0,9 % (Kelompok kontrol) :

Larutan Na Cl 0,9 % diambil dengan semprit 10 cc sebanyak 10 cc.

6. Riwayat batuk lama :

Riwayat batuk selama 3 bulan dalam waktu 2 tahun terakhir.

7. Berat badan normal :

Body Mass Indeks (BMI) 20 – 25 Kg / m² .

8. Tekanan darah (TD), Laju nadi (LN), dan saturasi O₂ (Sa O₂) diukur saat preoksigenasi dan pasca induksi, kemudian dicatat tersendiri .

9. Apneu :

Tidak ada gerakan nafas lebih dari 30 detik.

10. Skor tahan nafas :

- | | |
|---------------------------------|---|
| ● Tidak ada | 0 |
| ● Ringan : < 15 detik | 1 |
| ● Sedang : >15 detik < 60 detik | 2 |

- Berat : > 60 detik 3

11. Skor batuk :

- Tidak ada 0
- Ringan : 1 – 2 batuk 1
- Sedang : > 2 batuk tanpa laringospasme 2
- Berat : > 2 batuk dengan laringospasm 3

12. Skor spasme laring :

- Tidak ada 0
- Ringan : bersuara > 5 detik 1
- Sedang : bersuara > 5 detik, obstruksi komplit < 10 detik 2
- Berat : obstruksi komplit > 10 detik 3

13. Skor spasme bronkus :

- Tidak ada 0
- Ringan : *wheezing* pada akhir ekspirasi 1
- Sedang : *wheezing* selama ekspirasi, ventilasi adekuat 2
- Berat : *wheezing* selama ekspirasi, ventilasi tak adekuat 3

14. Skor sekresi :

- Tidak ada sekret 0
- Ringan : ada sekret, tidak perlu isap lendir 1
- Sedang : isap lendir 1 – 2 kali 2
- Berat : isap lendir > 2 kali 3

III. 6 Kriteria inklusi dan eksklusi :

III.6.1 Kriteria Inklusi :

- a. Pasien RS Dr. Kariadi yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi isofluran.
- b. Jenis kelamin : Pria atau wanita.
- c. U m u r : 15 – 40 tahun.
- d. Status fisik : ASA I – II.
- e. Berat badan : Normal
- f. Setuju ikut dalam penelitian

III.6.2 Kriteria Eksklusi :

- a. Kelainan paru.
- b. Kelainan kardiovaskuler.
- c. Riwayat batuk lama.
- d. Obesitas .
- e. Perokok .
- f. Terpapar dengan isofluran sebelumnya.
- g. Premedikasi yang dapat mempengaruhi penelitian.
- h. Riwayat infeksi saluran nafas kurang dari 1 bulan.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Ruang lingkup penelitian

IV.1.1. Subyek penelitian

Semua penderita yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang dengan anestesi isofluran dan memenuhi kriteria seleksi tertentu.

IV.1.2. Tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang.

IV.1.3. Waktu Penelitian

Penelitian dimulai pada minggu ke dua bulan september 2003 dan dilaksanakan dalam waktu 20 minggu.

IV.2. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinis tahap 2 fase 3, dan dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda (*double blind randomized controlled trial*) yang membandingkan 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok kontrol dan kelompok fentanil^{31,32}.

IV.3. Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien RS Dr Kariadi yang direncanakan untuk operasi elektif dengan anestesi isofluran.

Setelah pasien lolos dari seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan randomisasi ³².

Semua pasien diberi penjelasan tentang hal – hal yang berhubungan dengan anestesi yang akan dialami, serta bersedia mengikuti penelitian. Pasien dikeluarkan dari penelitian apabila menolak dengan perlakuan tersebut.

Untuk menentukan besar sampel minimal agar memenuhi syarat representatif, digunakan rumus besar sampel dengan uji hipotesa terhadap 2 proporsi sebagai berikut ³³

$$n1 = n2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

$$\alpha = 1,960 \text{ (95\%)} \quad P1 \text{ (kontrol)} = 53 \% \text{ (dari kepustakaan)}$$

$$\beta = 1,282 \quad P2 = 10\%$$

$$\text{Power } 90 \% \quad P = 31,5$$

$$\rightarrow \frac{(1,960 \sqrt{2(0,35 \times 0,65)} + 1,282 \sqrt{(0,53 \times 0,40) + (0,10 \times 0,90)})^2}{(0,53 - 0,1)^2}$$

$$\rightarrow \frac{(1,960 \times \sqrt{0,4095} + 1,282 \sqrt{0,302})^2}{(0,1849)}$$

$$\rightarrow \frac{3,8368}{0,1849}$$

$$= 20,75 \approx 21 \text{ orang.}$$

IV.4. Cara kerja penelitian

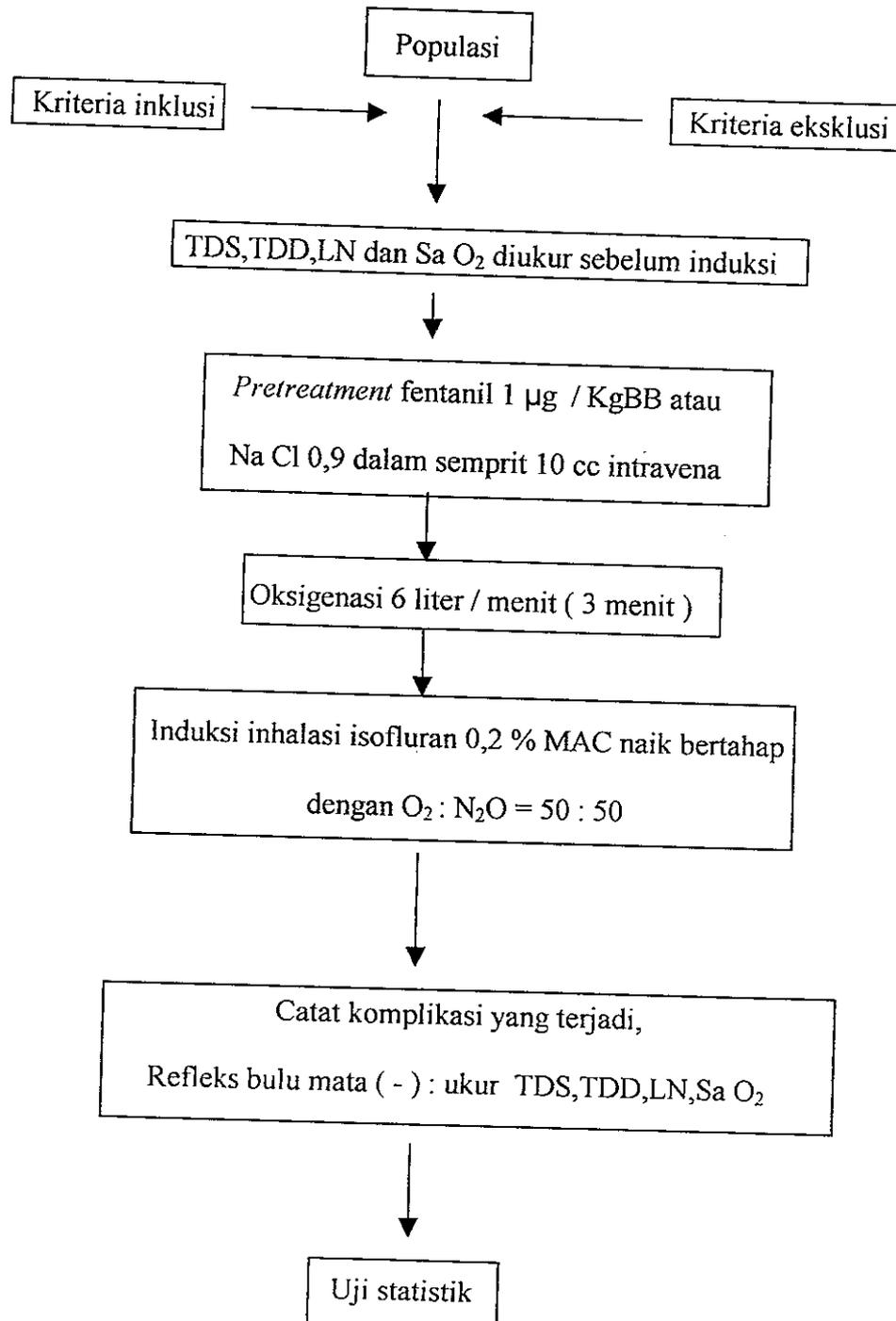
Seleksi pasien dilakukan pada saat kunjungan prabedah. Pasien yang memenuhi kriteria ditetapkan sebagai sampel. Jika setelah mendapat penjelasan pasien setuju untuk mengikuti semua prosedur penelitian dan mengisi *informed consern*, penderita dipuaskan 6 jam pra anestesia dan diberikan infus cairan kristaloid tipe pemeliharaan RD 5 % dengan tetesan 2 ml / kg BB / jam sejak dimulai puasa serta tidak diberikan premedikasi.

Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), laju nadi (LN), dan saturasi oksigen (Sa O₂) diukur sebelum induksi. Secara *double blind* penderita dibagi menjadi 2 kelompok : Kelompok I (kontrol) mendapat NaCl 0,9 % 10 cc dalam semprit 10 cc, Kelompok II (fentanil) : mendapat fentanil 1 µg / KgBB diencerkan sampai 10 cc dengan NaCl 0,9 % dalam semprit 10 cc. *Pretreatment* diberikan secara pelan – pelan (> 1 menit), 2 menit kemudian pasien diberikan pre oksigenasi dengan O₂ 6 liter / menit selama 3 menit. Kemudian dimulai induksi anestesi dengan isofluran 0,2 % MAC dengan O₂ : N₂O = 50 : 50. Setiap 2 kali nafas, isofluran dinaikkan 0,2 % MAC sampai refleks bulu mata negatif. Pada saat refleks bulu mata negatif dicatat sebagai waktu induksi anestesi.

Dicatat komplikasi yang terjadi batuk, tahan nafas, apneu, spasme laring, spasme bronkus, tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), laju nadi (LN), dan saturasi oksigen (Sa O₂). Bila terjadi spasme laring diberikan ventilasi positif, propofol intravena 2 mg / KgBB, bila perlu dapat ditambahkan suksinilkolin 1 mg / KgBB. Bila terjadi apneu dan saturasi oksigen < 90 % diberikan ventilasi sampai dengan respirasi spontan timbul. Intubasi dilakukan dengan pemberian suksinilkolin 1 mg /

KgBB intravena. Rumatan anestesi dengan isofluran, $O_2 : N_2O$ (30 : 70) dan atrakurium hingga operasi selesai.

IV.5. Kerangka kerja penelitian



IV.6. Alat – alat dan obat – obat yang digunakan

IV.6.1 Alat – alat

- Monitor Siemens SC 7000, untuk mengukur tekanan darah, laju jantung, dan saturasi oksigen
- Stetoskop *reister*
- Stopwatch untuk mengukur waktu induksi anestesi
- Kateter IV 18 G dan infus set
- Semprit 10 cc

IV.6.2 Obat

- Fentanil
- Na Cl 0,9 % dan RD 5 %
- Isofluran

IV. 7. Data dan analisa data

Data dikumpulkan dan dicatat dalam lembar khusus penelitian yang telah disediakan serta diolah dengan komputer menggunakan program SPSS dan dinyatakan dalam rerata simpang baku (*mean SD*) disertai kisaran (*range*). Uji statistik dengan *t test* dan *chi square*, dengan harga p dua ekor (*two – tail significance*), dan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Penyajian direncanakan dalam bentuk tabel dan grafik .

BAB V
HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 42 orang yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok I sebanyak 21 orang dilakukan induksi inhalasi isofluran dan kelompok II sebanyak 21 orang yang mendapatkan *pretreatment* fentanil 1 µg / Kg BB intravena yang diencerkan sampai 10 cc dengan NaCl 0,9 % dalam semprit 10 cc yang diberikan secara pelan – pelan (> 1 menit) sebelum dilakukan induksi inhalasi isofluran.

Uji statistik dilakukan dengan menguji apakah kedua kelompok cukup homogen sehingga dapat diperbandingkan. Data karakteristik penderita seperti umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, *BMI (body mass index)*, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju nadi, saturasi oksigen dan status ASA penderita ditunjukkan pada tabel I.

Tabel 1. Karakteristik Penderita

Variabel	Kelompok I n = 21	Kelompok II n = 21	P
Umur	27,90 ± 8,09	28,29 ± 8,49	0,882*
Jenis Kelamin			
- Laki-laki	8	9	
- Perempuan	13	12	0,753**
Berat Badan (kg)	51,76 ± 6,24	53,90 ± 6,03	0,265*
Tinggi badan (cm)	155,43 ± 7,39	158,29 ± 5,62	0,166*
BMI (kg/m ²)	20,38 ± 4,38	21,43 ± 1,36	0,301*
ASA			
- I	15	14	
- II	6	7	0,739**

Pendidikan			
- SD	5	4	
- SLTP	6	7	
- SLTA	9	8	0,780 ***
- PT	1	2	

Keterangan :

- Semua data dinyatakan dalam rerata \pm simpang baku kecuali untuk jenis kelamin
- P^* : uji T (T test)
- P^{**} : uji Chi-Square
- P^{***} : Mann Whitney test
- SD : lulus sekolah dasar, SLTP : lulus sekolah lanjutan tingkat pertama, SLTA : lulus sekolah lanjutan tingkat atas, PT : lulus perguruan tinggi.

Karakteristik penderita kedua kelompok secara statistik berbeda tak bermakna ($p > 0,05$), dengan demikian dianggap homogen dan dapat dibandingkan.

Tabel 2. Karakteristik Klinis Awal

Variabel	Kelompok I n = 21	Kelompok II n = 21	P
TDS (mmHg)	122,81 \pm 10,90	125,48 \pm 12,94	0,474*
TDD (mmHg)	75,19 \pm 4,72	78,48 \pm 7,42	0,095*
LN (kali / menit)	86,14 \pm 8,98	87,57 \pm 7,81	0,585*
SaO ₂ (%)	98,38 \pm 0,50	98,19 \pm 0,51	0,244*

Keterangan :

- Semua data dinyatakan sebagai rerata \pm simpang baku
- P^* : uji T (T test)
- TDS : Tekanan Darah Sistolik, TDD: Tekanan Darah Diastolik, LN: Laju Nadi, SaO₂: Saturasi Oksigen.

- TDS: Tekanan Darah Sistolik, TDD: Tekanan Darah Diastolik, LN: Laju Nadi, SaO₂: Saturasi Oksigen.

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

Tabel 3. Perubahan hemodinamik kelompok I

Variabel	Pre Induksi	Post Induksi	P
TDS	122,81 ± 10,90	114,52 ± 8,90	0,000
TDD	75,19 ± 4,72	69,00 ± 5,35	0,000
LN	86,14 ± 8,98	98,67 ± 8,93	0,000
SaO ₂	98,38 ± 0,50	100,00 ± 0,00	0,000

Keterangan :

- Semua data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku.
- Analisa data menggunakan uji T (T test).
- TDS: Tekanan Darah Sistolik, TDD: Tekanan Darah Diastolik, LN: Laju Nadi, SaO₂: Saturasi Oksigen.

Rerata hemodinamik pada kelompok I sebelum dan sesudah induksi berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 4. Perubahan hemodinamik Kelompok II

Variabel	Pre Induksi	Post Induksi	P
TDS	125,48 ± 12,94	113,67 ± 11,92	0,000
TDD	78,48 ± 7,48	71,05 ± 6,81	0,000
LN	87,57 ± 7,81	99,90 ± 10,41	0,000
SaO ₂	98,19 ± 0,51	100,00 ± 0,00	0,000

Keterangan :

- Semua data dinyatakan sebagai rerata \pm simpang baku.
- Analisa data menggunakan uji T (T test).
- TDS: Tekanan Darah Sistolik, TDD: Tekanan Darah Diastolik, LN: Laju Nadi, SaO₂: Saturasi Oksigen.

Rerata hemodinamik pada kelompok II sebelum dan sesudah induksi berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 5. Waktu Induksi

Variabel	Kelompok I	Kelompok II	P
WI	3,02 \pm 0,43	2,84 \pm 0,37	0,157

Keterangan : - WI : waktu induksi (menit)

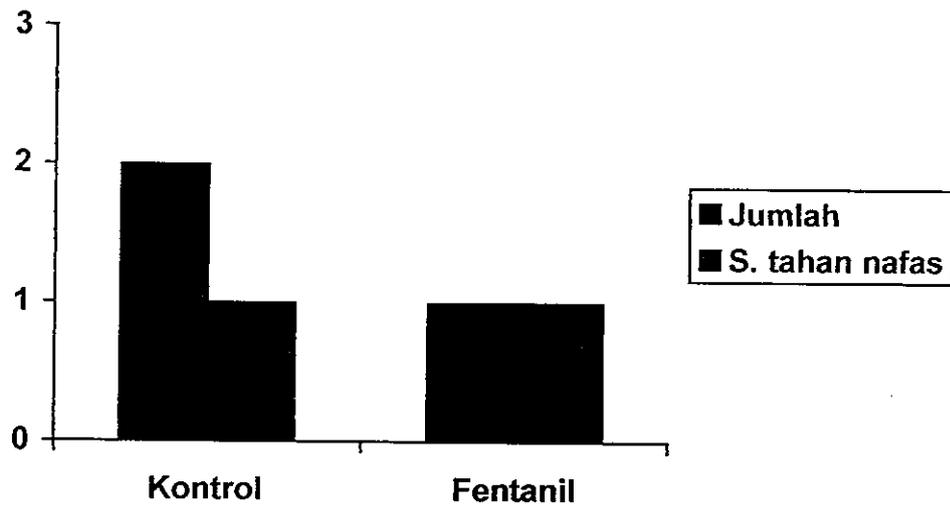
- Semua data dinyatakan sebagai rerata \pm simpang baku
- Analisa data menggunakan uji T (T test)

Kecepatan waktu induksi kelompok II lebih cepat dibanding dengan kelompok I meskipun secara statistik berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 6. Skor tahan nafas

Skor tahan nafas	Kelompok I	Kelompok II	P
0 (tidak ada)	19 (90,5 %)	20 (95,2 %)	0,554
1 (ringan)	2 (9,5 %)	1 (4,8 %)	
2 (sedang)	0 (0 %)	0 (0 %)	
3 (berat)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Jumlah	21 (100 %)	21 (100 %)	

Keterangan : analisa data menggunakan uji Chi-Square



Gambar 1. Perbandingan jumlah skor tahan nafas

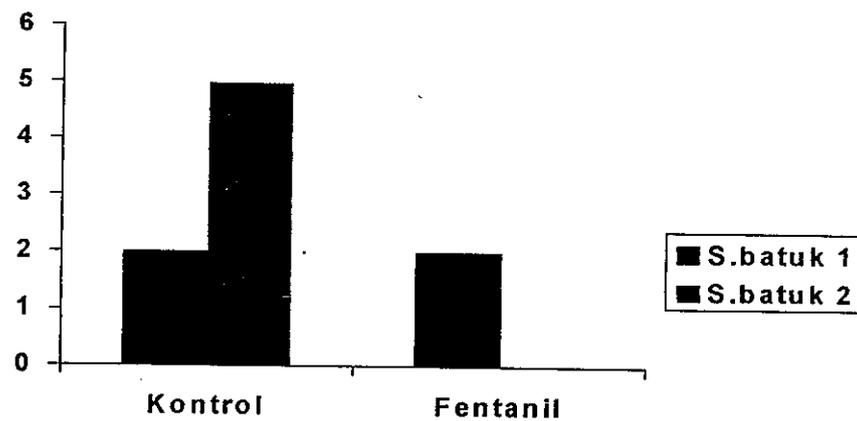
Skor tahan nafas pada kedua kelompok termasuk dalam derajat ringan meskipun kelompok I lebih banyak dari pada kelompok II tetapi secara statistik berbeda tak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 4. Skor batuk tiap kelompok

Skor Batuk	Kelompok I	Kelompok II	<i>P</i>
0 (tidak ada)	14 (66,7 %)	19 (90,5 %)	
1 (ringan)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	
2 (sedang)	5 (23,8 %)	0 (0 %)	0,043
3 (berat)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Jumlah	21 (100 %)	21 (100 %)	

Keterangan : analisa data menggunakan uji Chi-Square

Pada kelompok I 7 pasien mengalami batuk saat induksi, 2 pasien pada derajat ringan dan 5 pasien pada derajat sedang, sedangkan pada kelompok II terdapat 2 pasien yang batuk yang semuanya pada derajat ringan. Secara statistik kejadian batuk ini berbeda bermakna ($P < 0,05$).



Gambar 2. Perbandingan jumlah dan skor batuk

Tidak didapatkan kejadian spasme laring, spasme bronkus, serta sekresi yang berlebihan pada kedua kelompok.

BAB VI PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan terhadap 42 sampel dan terbagi menjadi 2 kelompok, masing-masing kelompok dilakukan induksi inhalasi dengan isofluran, dimana kelompok I (n = 21) sebagai kontrol dilakukan induksi inhalasi isofluran dengan *pretreatment* NaCl 0,9 % 10 cc dalam semprit 10 cc, sedangkan kelompok II (n = 21) mendapat fentanil 1 µg / KgBB diencerkan sampai 10 cc dengan NaCl 0,9 % dalam semprit 10 cc.

Berdasarkan data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, *body mass indeks*, status fisik (termasuk pula data bukan variabel perancu, yaitu tingkat pendidikan dan komponen hemodinamik) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian. Variabel – variabel perancu lain telah lebih dahulu dikendalikan dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dengan demikian kedua kelompok penelitian ini homogen dan layak diperbandingkan.

Induksi anestesi adalah peralihan dari keadaan sadar dengan reflek perlindungan masih utuh sampai dengan hilangnya kesadaran (ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata) akibat pemberian obat – obat anestesi. Salah satu sifat penting agen anestesi yang digunakan untuk induksi inhalasi adalah menyebabkan iritasi jalan nafas. Penelitian ini induksi anestesi menggunakan isofluran yang bersifat mengiritasi jalan nafas dengan *pretreatment* fentanil 1 µg / KgBB.

Dalam penelitian kami, dari tabel 3 dan 4 terlihat bahwa setelah dilakukan induksi inhalasi baik pada kelompok I maupun kelompok II terjadi penurunan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik, kenaikan laju nadi dan saturasi oksigen. Rerata tekanan darah sistolik pre induksi pada kelompok I (kontrol) $122,81 \pm 10,90$ mmHg (mean \pm SD)

dibanding post induksi $114,52 \pm 8,90$ mmHg (mean \pm SD). Rerata tekanan darah diastolik kelompok I pre induksi $75,19 \pm 4,72$ mmHg (mean \pm SD) dibanding post induksi $69,00 \pm 5,35$ mmHg (mean \pm SD). Baik tekanan darah sistolik maupun diastolik dengan uji statistik (tes T) mendapatkan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$). Rerata tekanan darah sistolik pre induksi pada kelompok II (fentanil) $125,48 \pm 12,94$ mmHg (mean \pm SD) dibanding post induksi $113,67 \pm 11,92$ mmHg (mean \pm SD). Rerata tekanan darah diastolik kelompok II pre induksi $78,48 \pm 7,48$ mmHg (mean \pm SD) dibanding post induksi $71,05 \pm 6,81$ mmHg (mean \pm SD). Baik tekanan darah sistolik maupun diastolik pada kelompok II dengan uji statistik (tes T) mendapatkan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$). Laju nadi pada kelompok I pre induksi $86,14 \pm 8,98$ x/menit mengalami kenaikan pada post induksi $98,67 \pm 8,93$ x/menit. Kelompok II (fentanil) Laju nadi pre induksi $87,57 \pm 7,81$ x/menit juga mengalami kenaikan $99,90 \pm 10,41$ x/menit pada post induksi. Dengan uji tes T didapatkan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$). Saturasi oksigen kedua kelompok yang secara statistik juga berbeda bermakna ($p < 0,05$), di. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tanaka dkk yang membandingkan respon hemodinamik pada induksi inhalasi antara sevofluran, isofluran, halotan dan enfluran¹⁶. Kenaikan laju nadi pada induksi inhalasi isofluran dapat disebabkan oleh aktivitas beta yang meningkat atau melalui reflek baroreseptor yang dicetuskan oleh hipotensi^{13,14,22}.

Waktu induksi dicatat saat dimulai diberikan induksi inhalasi isofluran sampai dengan hilangnya reflek bulu mata. Penelitian kami, waktu induksi pada kelompok I = $3,02 \pm 0,43$ menit, lebih lambat daripada kelompok II = $2,84 \pm 0,37$ menit, meskipun setelah dilakukan uji statistik dengan uji T didapatkan hasil yang berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kejadian tahan nafas akibat induksi inhalasi isofluran pada kelompok I : 9,5 % (2 orang) sedangkan pada kelompok II : 4,8 % (1 orang). Pada kedua kelompok tahan nafas yang terjadi semua masuk dalam katagori ringan yaitu tahan nafas terjadi kurang dari 15 detik. Tidak didapatkan kejadian apneu (tahan nafas lebih dari 30 detik) pada penelitian ini. Setelah dilakukan uji Chi-Square hasil ini secara statistik berbeda tak bermakna ($p > 0,05$). **Widdicombe dkk** dalam studinya pada kucing menyatakan iritasi kimia maupun mekanik pada mukosa laring dapat menyebabkan terjadinya tahan nafas meskipun rangsangan yang diberikan sangat lemah dan tidak dapat menimbulkan batuk²⁸.

Reseptor yang merespon rangsang iritasi kimia terdapat dilapisan epitel dan subepitel pada laring dan faring. Aferen dari jalur reseptor ini terdapat di nervus laringeal superior dan bersinap di batang otak. Pada orang dewasa, respon utama terhadap rangsang iritasi adalah menutupnya glotis dan menahan nafas. Pada rangsangan yang lebih kuat akan timbul refleks batuk dan dapat terjadi spasme laring. Aktivitas refleks saluran nafas atas ini sangat penting untuk menjaga dan mencegah komplikasi jalan nafas atas selama anestesia (spasme laring, batuk)^{4,5,6}

Pada penelitian ini batuk terjadi pada kedua kelompok, insiden batuk kelompok I (kontrol) sebanyak 7 orang (33,3 %) dimana 2 (9,5 %) orang dengan batuk ringan (1-2 batuk), 5 orang (23,8 %) dengan batuk sedang (> 2 kali batuk tanpa spasme laring). Pada kelompok II (fentanil) insiden batuk sebanyak 2 orang (9,5 %) yang semuanya masuk pada skor batuk ringan. Dengan dilakukan uji Chi-Square didapatkan hasil yang berbeda bermakna ($p < 0,05$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa premedikasi sebelum induksi inhalasi isofluran dapat mengurangi kejadian iritasi jalan nafas atas. **Murphy dkk** menyimpulkan bahwa pemberian diazepam 20 mg oral

dapat mengurangi sensitivitas dari reflek jalan nafas atas pada induksi inhalasi isofluran. **Tagaito dkk** yang memberikan rangsangan pada mukosa laring, juga mendapatkan hasil bahwa pemberian fentanil dapat mengurangi respon reflek jalan nafas. Begitu pula penelitian yang dilakukan oleh **Kong dkk**, menyimpulkan bahwa fentanil dapat mengurangi insiden dari iritasi jalan nafas pada induksi dengan desfluran. Meskipun sampai saat ini mekanisme kerja fentanil untuk mengurangi iritasi jalan nafas saat induksi inhalasi sampai saat ini belum diketahui secara pasti oleh karena refleks pada jalan nafas dipengaruhi oleh banyak faktor, tetapi diduga kerja fentanil adalah dengan mendepresi tonus simpatis sentral dan menghambat aktivitas neurotransmitter pada jalan nafas^{6,28}.

Kejadian spasme laring, spasme bronkus tidak didapatkan pada penelitian ini, hal ini kami duga oleh karena induksi inhalasi isofluran yang digunakan secara gradual serta penggunaan N₂O. Nitrous Oxide (N₂O) adalah obat anestesi inhalasi yang mempunyai sifat – sifat : kelarutan dalam darah dan jaringan rendah dan tidak mengiritasi saluran pernafasan sehingga ditoleransi baik untuk induksi dengan masker. Pemberian N₂O pada saat induksi akan menyebabkan peningkatan konsentrasi alveolar dari suatu obat anestesi inhalasi sehingga pemberian N₂O pada saat induksi anestesi dapat mempercepat induksi anestesi^{1,2}.

BAB VII
KESIMPULAN

Pretreatment fentanil 1 µg / KgBB sebelum induksi inhalasi isofluran secara gradual dapat mengurangi kejadian iritasi jalan nafas.

BAB VIII

SARAN

1. Fentanil dapat dijadikan salah satu obat alternatif untuk mengurangi kejadian iritasi jalan nafas atas pada induksi inhalasi isofluran.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh fentanil pada induksi inhalasi isofluran dengan teknik *multiple breath induction*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Lee' Synopsis of Anaesthesia. 12th ed. Oxford : Butterworth Heineman, 1999 : 152 – 73.
2. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 2nd ed. London : Prentice-Hall International Inc., 1996 : 109 – 27.
3. Ter Riet MF, De Souza GJ, Jacobs JS. Which is most Pungent : isoflurane, sevoflurane or desflurane ? Br J Anaesth 2000; 85 : 305 – 7.
4. Goresky, GERALD V, JOHN MB. Inhalation induction of anaesthesia. Can J Anaesth 1996; 43 : 1085 – 9.
5. Klock P, Allan JR, Czeslick, et al. The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity. Anesthesiology 2001; 94 : 963 – 7.
6. Murphy PJ, Langton JA, Barker P. Effect of oral diazepam on the sensitivity of upper airway reflexes. Br J anaesth 1993; 70 : 131 – 4.
7. Mc Auliffe GL, Sanders DJ, Mills PJ. Effect of humidification on inhalation with isoflurane in children. Br J Anaesth 1994; 73 : 587 – 9.
8. Cregg, Nuala, Wall, et al. Humidification reduces and breath-holding during inhalation with isoflurane in children. Can J Anaesth 1996; 43 : 1090 – 4.
9. Matsuyuki D, Kazuyuki I. Airway irritation produced by volatile anaesthetic during brief inhalation : comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. Can J Anaesth 1993; 40: 122 – 6.

10. Sloan, Mark H, Conard, et al. Sevoflurane versus isoflurane : induction and recovery characteristic with single- breath inhaled induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82 : 528 – 32.
11. Yugo T, Shiroh I, Takashi N. Upper airway reflexes during of combination of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88 : 1459 – 66.
12. Kong CF, Chew ST, Ip-Yam PC. Intravenous opioids reduces airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. *Br J Anaesth* 2000; 85 : 364 – 7.
13. Causins M, Seaton H. Volatile anesthetic agent and their delivery system. In : Healy TEJ, Cohen PJ, eds. *Wylie and Churchill- Davidsons' Apractice of Anaesthesia*, 6th ed. London : Edward Arnold : 1995 : 111 – 5.
14. Boswell MV, Collins VJ. Fluorinated ether anesthetics. In Collins VJ, ed. *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 : 687 – 91.
15. Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practise*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999 : 39 – 76.
16. Satoru T, Hideaki T, Ken-Ichi, et al. The effect of sevoflurane, isoflurane, halotahane, and Hemodynamic Responses during an inhaled induction of anesthesia via mask in human. *Anesth Analg* 1996; 82 : 821 – 6
17. Ashworth, Julie MB, Smith. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth Analg* 1998; 87 : 312 – 8.
18. Loper K, Reitan J, Bennett H, et al. Comparison of halothane and isoflurane for rapid anesthetic induction. *Anesth Analg* 1987; 66 : 766 – 8.

19. Wren WS, Mc Shane AJ, Mc Carthy JG, et al. Isoflurane in paediatric anaesthesia, induction and recovery from anaesthesia. *Anaesthesia* 1985; 40 : 315 – 23.
20. Mazze RI, Fujunaga M. Biotransformation of inhalational anaesthetic. In : Nunn JF, Utting JE, Brown BR, eds. *General Anaesthesia*. 5th ed. London : Butterworth & Co. Ltd., 1989 : 82 – 3.
21. Phillips AJ, Brimacombe JR, Simpson DL. Anaesthetic induction with isoflurane or halothane. *Anaesthesia* 1988; 43 : 927 – 9.
22. Weiskopf RB, Moor MA, Eger EL, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentrations in human. *Anesthesiology* 1994; 80 : 1035 – 45.
23. Omoigui S, Penerbit buku kedokteran EGC, *Buku saku obat – obatan anastesia (The Anaesthesia Drugs Handbook)*, edisi II, Jakarta 1994 : 133 – 8.
24. Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practise*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999 : 77 – 112.
25. Seong-Hoon K, Dong-Chan K, Young-Jin H, He-Sun S. Small-dose fentanyl : optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth analg* 1998; 86 : 658 – 61.
26. Hiroyuki K, Hiroya W, Yasuaki T, et al. Fentanyl pretreatment attenuates the haemodynamic response to sudden inhalation of 5 % isoflurane. *Can J Anaesth* 1995; 42 : 204 – 8.

27. Tweed, William A, Dakin, Desmond. Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg* 2001; 92 : 1442 – 3.
28. Langton JA, Murphy PJ, Barker P, et al. Measurement of the sensitivity of upper airway reflexes. *Br J Anaesth* 1993; 70 : 126 – 30.
29. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH, Intravenous opioids anesthetic. In : Miller RD, *Anesthesia*, 4th, volume 1, Churchill Livingstone Philadelphia, 2000 : 274 – 354.
30. Flacke JW, Davis LJ, Flacke WE, et al. Effect of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesth Analg* 1985; 64 : 1053 – 9.
31. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, Penyunting. *Dasar – dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 : 42 – 51.
32. Pratiknya AW. *Dasar – dasar Metodologi Penelitian dan Kesehatan*. Edisi 1. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada, 1993 : 146 – 51.
33. Kristina TN, *Randomisasi & Sampling*. Makalah pelatihan metodologi penelitian Semarang : Clinical epidemiology & biostatistic unit Faculty of medicine Diponegoro University, 1998 : 18 – 76.