

617.96
WAE
r e.1

KARYA AKHIR

**RESPON TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG PADA
INDUKSI ANESTESI KETAMIN INTRAVENA 2mg/kgBB :
PENGARUH PREMEDIKASI KLONIDIN PERORAL 5µg/kgBB**



Oleh
IMAN WACHYUDI

Pembimbing
Dr.H.ABDUL LIAN SpAn

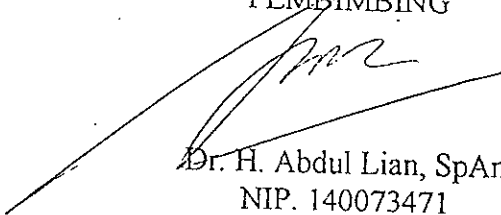
**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2000**

LEMBAR PENGESAHAN

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


Telah diperiksa dan disetujui :

PEMBIMBING



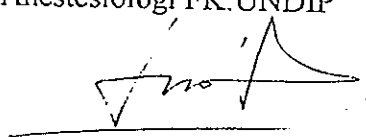
Dr. H. Abdul Lian, SpAn
NIP. 140073471

Ketua Bagian
Anestesiologi FK. UNDIP



Dr.H.Marwoto, SpAn,KIC
NIP. 130516880

Ketua Program Studi
Anestesiologi FK.UNDIP



Dr.Soenarjo,SpAn,KIC.
NIP. 130352558

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan taufik dan hidayah-Nya sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Atas kesempatan, bimbingan, dorongan serta bantuan yang telah diberikan kepada kami selama menjalani pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini, maka pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokrohadikusumo (almarhum)
Guru Besar Anestesiologi FK.UNDIP. Semarang.
2. Dr. M. Anggoro DB Sachro SpA(K) DTM&H
Dekan FK.UNDIP Semarang.
3. Dr.H. Gatot Suharto Mkes MMR
Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Dr. H.Marwoto SpAn KIC
Ketua bagian Anestesiologi FK.UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang.
5. Dr. Soenarjo SpAn KIC
Ketua Program Studi Anestesiologi FK.UNDIP Semarang.
6. Dr. H.Abdul Lian SpAn
Pembimbing karya akhir.
7. Seluruh staf pengajar bagian Anestesiologi FK.UNDIP Semarang.
8. Tata Usaha dan karyawan Bagian Anestesiologi FK. UNDIP Semarang.
9. Seluruh teman sejawat residen bagian Anestesiologi FK.UNDIP Semarang.
10. Seluruh penderita yang telah secara sukarela menjadi sampel penelitian.
11. Dan semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.

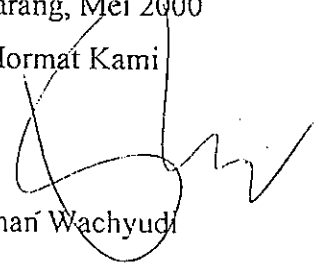
Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan saran sehingga untuk selanjutnya dapat lebih baik.

Pada kesempatan ini pula kami ingin menyampaikan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua, istri dan anak-anak kami yang telah turut berkorban dan penuh kesabaran memberikan semangat dan dorongan sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

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

Semarang, Mei 2000

Hormat Kami



Iman Wachyudi

ABSTRACT

Until now, ketamine has been used widely as it is sufficient safe and easy use, as well as has many indication types, especially in place having limited facilities, funds and anaesthetic specialists. One of the problems is its effect to blood pressure and heart rate acceleration. Clonidine, an α_2 agonist, is firstly used as an anti-hypertension drug, however it is recently used in the anaesthetic field. One of its used is as a premedication drug for maintaining perioperative cardiovascular. This research aimed to seek an objective evidence wether an $5\mu\text{g kg}^{-1}$ peroral clonidine premedication could reduce the blood pressure and heart rate respond in an 2 mg kg^{-1} intravena ketamine anaesthetic induction better then that of placebo. Prospective randomized double blind clinically trial using pre test and post test only control group design was performed to 52 patients undergoing elestive surgery in Dr. Kariadi Hospital Semarang, January – March 2000. In general, the research result indicated that there were significant changes to the blood pressure and heart rate respond in the after induction periode ($p < 0,05$), between the clonidine group and the placebo group. In conclusion, clonidine premedication could reduce the blood pressure and heart rate respond in ketamine anaesthetic induction.

ABSTRAK

Ketamin sampai saat ini masih digunakan secara luas karena cukup aman, mudah pemberiannya dan banyak variasi indikasinya, terutama ditempat yang terbatas sarana, dana maupun tenaga ahli anestesinya. Salah satu kelemahan ketamin adalah adanya efek terhadap peningkatan tekanan darah dan laju jantung. Klonidin merupakan α_2 agonis yang digunakan sebagai obat antihipertensi, namun pada perkembangan selanjutnya digunakan dibidang anestesi, salah satunya sebagai obat premedikasi untuk memelihara stabilitas kardiovaskuler perioperatif. Penelitian ini bertujuan mencari bukti obyektif apakah premedikasi klonidin peroral $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi ketamin intravena $2\text{mg}/\text{kgBB}$ dibanding plasebo. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan metode acak buta ganda uji klinis tahap II, dengan bentuk rancangan *pre test - post test only control group design* yang dilakukan di RS Dr Kariadi Semarang, periode Januari – Maret 2000. Subyek penelitian adalah 52 penderita program bedah elektif yang telah memenuhi kriteria. Hasil penelitian ini secara umum menunjukkan adanya perbedaan bermakna terhadap tekanan darah dan laju jantung pada periode pasca induksi ($p < 0,05$) antara kelompok klonidin dibanding kelompok plasebo. Kesimpulan bahwa premedikasi klonidin dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi ketamin.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRACT	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI	vi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang Masalah.....	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Tujuan Penelitian	3
1.4.Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Ketamin	4
II.2. Klonidin	7
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS, DEFINISI OPERASIONAL KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	
III.1. Kerangka Teori	10
III.2. Kerangka Konsep	11
III.3. Hubungan Antar Variabel	11
III.4. Hipotesis.....	12
III.5. Definisi Operasional	12
III.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	12
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1. Ruang Lingkup Penelitian	13
IV.2. Rancangan Penelitian	13
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	14
IV.4. Cara Kerja	15
IV.5. Kerangka Kerja	17

IV.6. Pengukuran, Alat dan Obat-Obatan Penelitian	18
IV.7. Pengumpulan Data dan Analisa Data.....	18
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	19
BAB VI. PEMBAHASAN.....	29
BAB VII. KESIMPULAN.....	32
BAB VIII. SARAN.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Ketamin sampai saat ini masih digunakan secara luas, khususnya pada total intravena anestesi⁽¹⁾, karena cukup aman, mudah pemberiannya dan cukup banyak variasi indikasinya.^(1,2,3) Bila ketamin ini digunakan dengan tepat maka akan sangat berguna terutama ditempat yang terbatas sarana, dana maupun tenaga ahli anestesinya.⁽¹⁾

Ketamin merupakan derivat antipsikotropik *phencyclidine* yang bekerja di area asosiasi korteks serebri dan memberikan efek disosiasi dan analgesi sehingga sering disebut anestesi disosiasi.^(2,4) Induksi anestesi dengan ketamin intravena 1-2mg/kgBB^(1,3) atau intramuskuler 5-10mg/kgBB⁽⁵⁾ akan menyebabkan peningkatan tekanan darah, laju jantung, curah jantung dan peningkatan kontraksi jantung. Pengaruh ini sebagian besar akibat efek stimulan langsung obat pada sistem saraf pusat.^(1,3,5)

Peningkatan tekanan darah sistolik akibat pemberian ketamin biasanya berkisar 20-40 mmHg dengan waktu puncak \pm 5 menit setelah pemberian intravena dan akan kembali normal setelah 10-20 menit.^(6,7) Peningkatan tekanan darah, laju jantung dan kontraksi jantung ini tentunya sangat berbahaya terutama pada penderita yang mempunyai faktor resiko seperti hipertensi, iskemia miokard dan kelainan serebrovaskuler.^(3,8)

Usaha untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat penggunaan ketamin telah dilakukan oleh Dundee JW dkk dengan menggunakan obat-obat seperti practolol, promethazine, hexamethonium, prokainamida, verapamil dan labetalol.⁽⁹⁾ Telah dilakukan penelitian dengan memberikan lignokain intravena 1,5 mg/kgBB sebelum induksi anestesi dengan ketamin intravena namun hasilnya tidak dapat mengurangi respon hipertensi dan takikardi secara bermakna.⁽⁴⁾

Klonidin, merupakan α 2 agonis, secara luas digunakan untuk terapi penderita hipertensi, yang banyak memberikan keuntungan (sedasi, analgesi, ansiolisis dan

memberikan stabilitas hemodinamik perioperatif) bila digunakan sebagai obat dalam terapi preoperatif atau sebagai obat premedikasi anestesi.⁽¹⁰⁾

Premedikasi dengan α 2 adrenergik agonis seperti klonidin dapat mengurangi peningkatan tekanan darah intraoperatif. Klonidin mendepresi aktivitas simpatis oleh *activating central medullary α 2 adrenergik reseptor* yang menghambat *outflow* simpatis.^(6,11) Pada beberapa penelitian klonidin dapat mencegah peningkatan tekanan intra okuler,⁽¹³⁾ menurunkan kebutuhan obat anestesi hampir 50%⁽¹³⁾ dan kebutuhan obat narkotik.⁽⁷⁾ Pemberian lignokain dan klonidin juga dapat mengurangi respon kardiovaskuler pada saat laringoskopi dan intubasi.^(4,7,12,14)

Klonidin memberikan stabilitas kardiovaskuler dan penurunan tonus saraf simpatis yang menguntungkan pada penderita dengan penyakit jantung iskemik karena dapat menurunkan tekanan darah,^(14,15) sementara perubahan tekanan perfusi koroner minimal.⁽¹⁴⁾

Pemberian klonidin sebelum dan selama pembedahan arteri koronaria dapat menurunkan kebutuhan obat anestesi dan memberikan stabilitas hemodinamik,⁽¹⁶⁾ sedangkan klonidin 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per oral yang diberikan 120 menit sebelum induksi anestesi dan 3 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ selama intra operatif dapat menurunkan kebutuhan obat anestesi dan memberikan stabilitas hemodinamik pada penderita hipertensi yang menjalani pembedahan aorta.⁽¹⁷⁾

Telah dilakukan penelitian dengan memberikan premedikasi klonidin 0,3 mg peroral, ternyata cukup efektif untuk mengurangi respon hipertensi dan takikardi akibat induksi anestesi dengan ketamin intravena 2 mg/kgBB .⁽⁴⁾ E.Engelman dkk juga menyatakan bahwa klonidin dapat menekan respon hipertensi dan pelepasan katekolamin akibat pemberian ketamin melalui penurunan *outflow* sentral sistem saraf simpatis.⁽¹⁸⁾ Beberapa Peneliti lain menyimpulkan premedikasi klonidin peroral 5 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat menurunkan respon hipertensi pada pemberian ketamin intravena 1 mg/kgBB .^(19,20)

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Apakah premedikasi klonidin per oral 5 µg/kgBB dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi dengan ketamin intravena 2 mg/kgBB.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk membuktikan apakah premedikasi klonidin per oral 5 µg/kgBB dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi dengan ketamin intravena 2 mg/kgBB.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Bila pada penelitian ini premedikasi klonidin cukup efektif maka klonidin merupakan obat alternatif untuk mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi dengan ketamin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. KETAMIN

Disebut obat anestesi disosiasi karena mengakibatkan gangguan fungsi dan gangguan elektrofisiologi antara thalamo-kortikal dan sistem limbik, sehingga setiap rangsangan yang diterima diinterpretasikan lain.⁽²⁾ Ketamin merupakan derivat antipsikotropik *phencyclidine* yang memberikan efek disosiasi dan analgesi.^(1,6)

Farmakologi

Ketamin hidroklorida merupakan larutan yang larut dalam air, berupa larutan jernih, tidak berwarna, pH 3,5–5,5. Larutan ini tersedia dalam 10, 50 atau 100 mg/ml.⁽¹⁾ Ketamin dapat diberikan lewat intramuskuler ataupun intravena.^(1,2,3,6,11)

Hilangnya kesadaran pada pemberian ketamin intravena lebih lambat dibanding obat anestesi intravena lain, biasanya tercapai dalam 2-3 menit. Pemberian intravena dianjurkan secara perlahan (1 menit) untuk mencegah adanya depresi pernafasan.⁽¹⁾

Induksi anestesi dengan ketamin menimbulkan efek kardiovaskuler yang berbeda dengan obat anestesi intravena lainnya. Induksi anestesi dengan ketamin intravena dosis 1-2 mg/kg BB akan meningkatkan tekanan darah dan laju jantung 20-25% selama 15-20 menit.^(1,2,6) Tekanan darah dikatakan normal bila tekanan darah sistolik dibawah 140 mmHg dan tekanan darah diastolik dibawah 90 mmHg; Tekanan darah sistolik antara 140-159 mmHg merupakan batas hipertensi sistolik (*borderline*).⁽²¹⁾ Tekanan darah sendiri banyak dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti umur, jenis kelamin, berat badan, perokok, peminum kopi, riwayat penyakit hipertensi, penyakit kardiovaskuler, ginjal, diabetes melitus, hiperkolesterolemia.⁽²¹⁾

Pada penderita yang mengalami kecemasan dapat terjadi kardiak aritmia.⁽¹⁾ Timbulnya kardiak aritmia ini karena adanya efek ketamin pada SSP yang akan meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis, adanya peningkatan sensitivitas miokardium terhadap katekolamin exogen dan endogen dan terjadinya inhibisi

terhadap *re-uptake* katekolamin.⁽¹⁾ Meskipun demikian dapat pula terjadi depresi dan hipotensi atau bradikardi terutama pada penderita yang telah mendapat obat-obat α atau β adrenergik blokade atau selama anestesi dengan agen volatile (Stanley 1973).

Induksi anestesi dengan ketamin juga dapat meningkatkan tekanan cairan serebrospinal dan tekanan intraokuler.^(2,6) Depresi pernafasan minimal pada pemberian dosis klinis ketamin.^(2,6) Depresi pernafasan dapat meningkat apabila dosis yang diberikan cukup besar atau bila dikombinasikan dengan obat-obat yang memberikan efek depresi.⁽¹⁾ Ketamin memberikan efek bronkodilatasi karena adanya peningkatan aktivitas β adrenergik.⁽¹⁾ Disisi lain ketamin meningkatkan produksi saliva dan sekret trakheobronkhial yang dapat dicegah dengan obat antisialog (misal atropin).⁽²⁾

Tonus otot akan meningkat selama induksi anestesi dengan ketamin, sehingga menyulitkan pada beberapa tipe pembedahan, seperti pada beberapa tipe reposisi akibat fraktur tulang. Pada wanita hamil juga akan terjadi peningkatan tonus uterus.⁽¹⁾ Tonus otot rahang juga dapat meningkat yang dapat menimbulkan gangguan nafas, bahkan sampai terjadi sianosis.⁽²⁾

Reflek-reflek laring dan faring biasanya tetap terpelihara sehingga jalan nafas tetap terjaga dengan adanya reflek menelan, batuk dan reflek muntah selama stadium anestesi,^(1,2,6) namun demikian dapat terjadi peningkatan sensitivitas laring sehingga menimbulkan laringospasme bila terjadi salivasi yang berlebihan selama anestesi dengan ketamin.⁽¹⁾

Pemulihan anestesi dengan ketamin terjadi secara lambat dan bertahap. Berbeda dengan obat anestesi lain, seringkali penderita mengalami mimpi buruk yang tidak menyenangkan, diikuti adanya suara dan gerakan-gerakan yang tidak terkoordinir.^(1,2) Benzodiazepin merupakan obat terpilih untuk mencegah timbulnya penyulit tersebut, dapat diberikan sebagai premedikasi atau diberikan sebelum penderita mulai bangun.^(2,6)

Farmakokinetik

Ketamin hampir seluruhnya dimetabolisme dalam tubuh, sangat sedikit yang diekskresikan tanpa mengalami perubahan. Metabolisme utama terjadi didalam hepar.^(1,2)

Ketamin mempunyai kelarutan yang tinggi dalam lemak, pada suntikan intravena secara cepat akan didistribusikan dan dimetabolisme dengan laju klirens \pm 18 ml/kg/menit.^(1,6) Kecepatan metabolisme tergantung pada aliran darah ginjal.⁽²⁾ Norketamin, salah satu metabolit dari ketamin masih bersifat aktif.^(2,6)

Efek analgesi timbul akibat adanya interaksi antara ketamin dan beberapa reseptor opioid, yang dapat ditunjukkan secara invitro (Finck dan Ngai 1982).⁽¹⁾ Ketamine juga membuat blok terhadap jalur nyeri spinoretikuler, depresi thalamus dan depresi komponen afektif-emosional terhadap persepsi nyeri.⁽⁶⁾

Indikasi dan kontra indikasi

Ketamin digunakan terutama pada keadaan dimana anestesi harus segera dilakukan sedangkan pemakaian obat anestesi lain membahayakan, seperti pada penderita dengan lambung penuh, dan hipovolemi. Ketamin juga merupakan pilihan anestesi apabila agen-agen anestesi lain khususnya gas yang biasanya digunakan tidak ada.^(1,2) Pada keadaan dimana penurunan tekanan darah tidak diharapkan, yang biasanya terjadi pada saat induksi dengan obat-obat anestesi intravena lain maka ketamin merupakan pilihan yang dianjurkan, seperti pada penderita hipovolemi dan shock kardiogenik, perikarditis konstriktif dan tamponade perikardial.⁽¹⁾ Efek bronkodilatasi juga menjadikan indikasi ketamin pada penderita asma.⁽¹⁾

Kontra indikasi terutama pada penderita dengan peningkatan tekanan darah dan laju jantung yang memberikan ancaman terhadap kehidupan. Takikardi membahayakan pada penderita dengan iskemia dan penyakit miokardial lain, juga kontrol hipertiroid yang tidak adekwat. Hipertensi akibat anestesi dengan ketamin dapat menyebabkan kematian, khususnya pada penderita dengan penyakit pembuluh darah serebral dan penyakit hipertensi sebelumnya. Penderita dengan cedera kepala, peningkatan TIK dan trauma penetrasi pada mata juga merupakan kontra indikasi pemakaian ketamin.⁽¹⁾

II.2. KLONIDIN

Klonidin adalah obat anti hipertensi yang merupakan α_2 agonis. Obat ini merangsang adrenoseptor α_2 di SSP maupun di perifer. Efek antihipertensi terutama akibat perangsangan α_2 di SSP.⁽²²⁾

Mekanisme Aksi

Klonidin bekerja pada α_2 adrenergik agonis.^(22,23,26) Klonidin sebenarnya merupakan agonis parsial yang efeknya tergantung pada konsentrasi norepinefrin endogen. Efek agonis atau agonis parsial terjadi pada reseptor-reseptor presinap atau pascasinap pada berbagai tempat dalam SSP, sehingga interpretasi sulit diramalkan.⁽²⁶⁾ Terdapat bukti yang menyatakan efek obat terjadi pada hipotalamus dan medula oblongata. Hasil dari aksi obat ini akan menurunkan *outflow* simpatis dari SSP.⁽²⁵⁾ Pada perifer klonidin mengganggu neurotransmisi adrenergik oleh aktivasi inhibitor presinap α_2 reseptor (Langer dkk 1980).⁽²⁶⁾ Efek presinap perifer ujung saraf simpatis menurunkan pelepasan transmitter dan pemindahan norepinefrin. Reseptor perifer pascasinap α_2 adrenergik terletak di pembuluh darah dan jantung.⁽²⁶⁾

Klonidin merangsang α_2 inhibitori neuron pada sentral meduler vasomotor, sebagai hasilnya terjadi penurunan *outflow* sistem saraf simpatis pada sistem saraf pusat terhadap jaringan perifer. Penurunan aktivitas sistem saraf simpatis menyebabkan penurunan tekanan darah, laju jantung dan curah jantung.⁽¹¹⁾

Farmakokinetik

Klonidin per oral dapat diabsorpsi secara sempurna.^(11,26) dan 60% obat nampak tidak berubah dalam urine.⁽¹¹⁾ Konsentrasi puncak dalam plasma terjadi dalam 1-3 jam, waktu paruh dalam plasma \pm 9 jam. Konsentrasi dalam plasma sehubungan dengan penurunan tekanan darah lebih 1,5-2 ng/ml. Konsentrasi efektif maksimal dalam plasma terjadi pada dosis 0,3mg.⁽²⁶⁾

Klonidin sangat larut dalam lemak dan mudah menembus SSP. Hampir setengah dosis oral klonidin didegradasi dalam hepar, metabolit yang dihasilkan tidak mempunyai aktivitas farmakologi yang bermakna. Sisa dari obat yang ada

diekskresikan dalam urine tanpa perubahan.⁽²⁶⁾ Pada penderita dengan disfungsi renal, waktu paruh meningkat sampai 18-41 jam sehingga dosis klonidin perlu dikurangi.⁽²⁶⁾

Penurunan tekanan darah sistolik yang ditimbulkan oleh klonidin lebih menonjol dibanding penurunan tekanan darah diastolik. Penderita yang mendapat pengobatan dengan klonidin dalam waktu lama, tahanan vaskuler perifer sedikit terpengaruh dan pada awalnya terjadi penurunan curah jantung.⁽¹¹⁾

Indikasi

Klonidin pada umumnya digunakan untuk pengobatan antihipertensi arterial, namun dalam perkembangan selanjutnya digunakan untuk premedikasi, suplemen sedasi dan hipnosis.^(23,24,25) menambah efek anestesi dan analgesi serta memberikan efek ansiolitik dan stabilitas kardiovaskuler.^(23,25) Kombinasi obat ini dengan obat anestesi atau analgesi mulai dilakukan uji klinik yang dapat memacu perkembangan penggunaan klonidin perioperatif.^(17,23)

Total dosis sehari yang digunakan 0,2-0,8 mg, yang biasanya diberikan dalam 2 dosis atau lebih.⁽²⁶⁾

Efek Samping dan Toksisitas

Efek samping yang sering terjadi adalah sedasi dan terjadinya xerostomia.^(11,26) Dapat terjadi kemerahan kulit rash dan konstipasi.⁽¹¹⁾ Kadang-kadang dapat terjadi hipotensi walaupun jarang terjadi.^(11,12) Jarang terjadi bradikardi berat, demikian pula aritmia yang bermakna jarang didapatkan.⁽²⁶⁾ Klonidin mengurangi tahanan renovaskuler tanpa perubahan aliran darah ginjal atau laju filtrasi glomerulus.⁽²⁶⁾

Sindroma *withdrawl* yang mendadak dapat menimbulkan krisis hipertensi yang dapat mengancam kehidupan. Sindroma ini dapat terjadi bila pemakaian dosis klonidin lebih 0,6 mg/hari.⁽²⁶⁾

Pada penelitian lain dikatakan bradikardi dan hipotensi intraoperatif jarang terjadi selama pemakaian klonidin.⁽¹²⁾

Persediaan

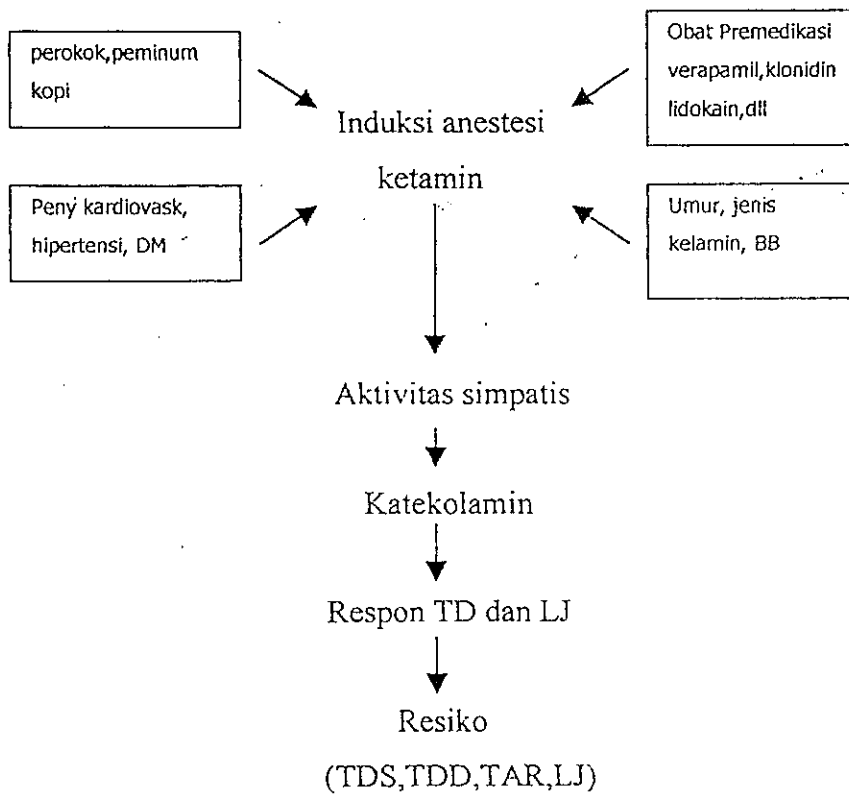
Tersedia dalam bentuk klonidin hidroklorida tablet 0,1; 0,2 dan 0,3 mg.⁽²⁶⁾

Dalam buku farmakologi dan terapi FKUI edisi 4 tahun 1995, tersedia tablet klonidin 0,075 mg dan 0,15 mg.⁽²⁷⁾

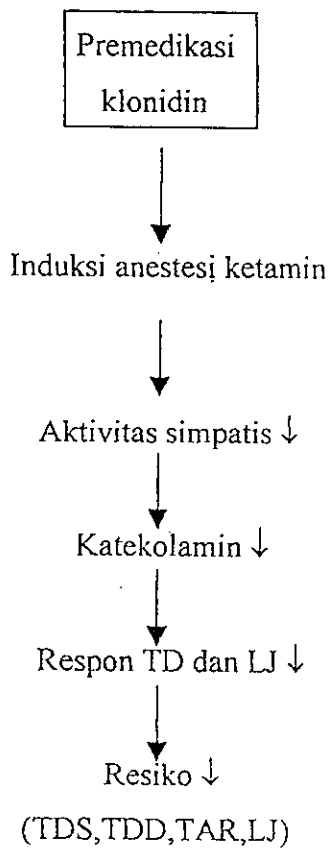
BAB III.

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

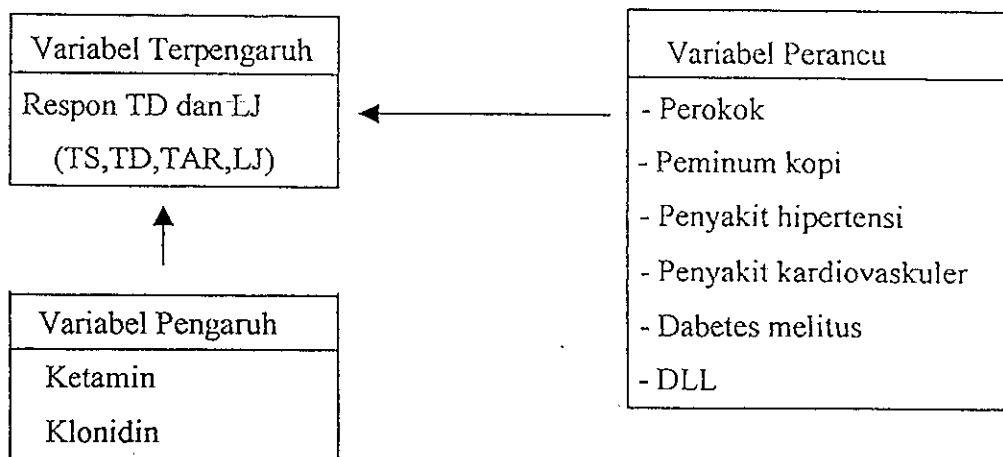
III.1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III. 4 HIPOTESIS

Premedikasi klonidin per oral 5 ug/kgBB dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung selama induksi anestesi dengan ketamin 2mg/kgBB intravena

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

Penderita yang diteliti adalah penderita yang telah lolos seleksi. Tekanan darah dalam batas normal apabila tekanan darah sistolik (TDS) dibawah 140 mmHg dan tekanan darah diastolik (TDD) dibawah 90 mmHg.

Respon tekanan darah dan laju jantung adalah perubahan TDS, TDD, tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (LJ).

Tekanan darah dan laju jantung stabil : apabila tekanan darah tidak meningkat atau menurun lebih dari 30% dari sebelum premedikasi. Laju jantung tidak meningkat lebih dari 30% dari sebelum premedikasi dan laju jantung tidak kurang dari 50 x/menit

Induksi anestesi dilakukan dengan ketamin 2 mg/kgBB (ketamin 10%) disuntikkan pelan-pelan dalam 1 menit, dan diencerkan dalam 2ml dengan normal saline.

Macam operasi : operasi elektif dengan anestesi umum.

III.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Kriteria Inklusi

- Jenis kelamin : pria dan wanita
- Umur : 16-60 tahun
- Status fisik : ASA I-II
- Tekanan darah : dalam batas normal
- Macam operasi : operasi elektif dengan anestesi umum.

Kriteria Eksklusi

- Kontra indikasi atau alergi terhadap ketamin dan klonidin
- Penderita dengan Diabetes Melitus, perokok dan peminum kopi

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

- Subyek Penelitian : Semua penderita yang menjalani program operasi elektif di RSUP Dr Kariadi dengan anestesi umum.
- Tempat Penelitian : Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr Kariadi Semarang.
- Waktu Penelitian : Penelitian dimulai setelah proposal disetujui sampai tercapai jumlah sampel yang sudah ditentukan.

IV.2. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinik tahap 2 fase III secara acak tersamar ganda.⁽²⁸⁾ untuk mengetahui pengaruh premedikasi klonidin peroral 5 µg/kgBB terhadap respon kardiovaskuler pada induksi anestesi ketamin intravena 2mg/kgBB. Pada penelitian ini digunakan rancangan eksperimental ulang (*pre test-post test control group design*)⁽²⁹⁾ dengan skema :

$$\begin{array}{l} (TD + LJ)_1 \rightarrow \text{Premedikasi klonidin (-)} \rightarrow (TD + LJ)_2 \\ \text{R : } \text{-----} \\ (TD + LJ)_3 \rightarrow \text{Premedikasi klonidin (+)} \rightarrow (TD + LJ)_4 \end{array}$$

(TD + LJ)₁ dan (TD + LJ)₃ = Tekanan darah dan laju jantung sebelum perlakuan.

(TD + LJ)₂ dan (TD + LJ)₄ = Tekanan darah dan laju jantung setelah perlakuan.

IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi pada penelitian ini adalah penderita yang menjalani operasi elektif di IBS RSUP Dr Kariadi Semarang dengan anestesi umum. Setelah penderita terseleksi berdasar kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan randomisasi.

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive* sampling, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria seperti yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.⁽³⁰⁾ Diharapkan dengan melakukan seleksi penderita sesuai kriteria yang ditentukan, dapat mengendalikan variabel-variabel dalam populasi yang dapat mengganggu hasil penelitian.

Untuk menentukan besar sampel minimal agar memenuhi syarat yang representati, pada penelitian ini digunakan rumus⁽³¹⁾:

$$n = \frac{2[(Z\alpha + Z\beta) \times s]^2}{d^2}$$

dimana :

$Z\alpha$ dan $Z\beta$ = deviat baku normal untuk α (tingkat kesalahan tipe I) dan β (tingkat kesalahan tipe II). Pada penelitian ini ditetapkan $\alpha = 0,05$ atau tingkat kemaknaannya 95%, dan $\beta = 0,05$ atau tingkat ketajamannya (power) 95%. Nilai $Z\alpha$ untuk $\alpha = 0,05$ adalah 1,960 dan $Z\beta$ untuk $\beta = 0,05$ adalah 1,645 (dari tabel).

s = simpang baku yang diharapkan

d = beda tekanan darah yang diharapkan.

Nilai s dan d pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan penelitian sebelumnya, yaitu tekanan darah sistolik 5 menit setelah induksi anestesi ketamin pada premedikasi klonidin peroral 0,3 mg 90 menit preinduksi [125,9 (17,6)] dan beda tekanan sistolik yang diharapkan sebesar 17,65%.⁽⁴⁾

Maka dari rumus diatas didapatkan :

$$n = \frac{2[(1,960 + 1,645) \times 17,6]^2}{(17,65)^2}$$

$$n = 25,84 \rightarrow 26$$

Berdasarkan perhitungan diatas, sampel dipilih secara acak sejumlah 26 penderita untuk setiap kelompok.

Kelompok A : Penderita dengan premedikasi klonidin, sulfas atropin dan midazolam

Kelompok B : Penderita dengan premedikasi placebo, sulfas atropin dan midazolam

IV.4. CARA KERJA PENELITIAN

Dilakukan seleksi pada penderita yang menjalani program operasi elektif berdasar kriteria yang telah ditentukan. Penderita betul-betul telah mendapat penjelasan dan bersedia menandatangani "*informed consent*". Pada saat kunjungan preoperatif dilakukan pengukuran terhadap tekanan darah dan laju jantung penderita. Penderita yang memenuhi kriteria dipilih sesuai dengan urutan undi yang dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok perlakuan dengan premedikasi klonidin (A) dan kelompok kontrol dengan kapsul plasebo (B). Jadi semua penderita mendapat kesempatan yang sama dalam perlakuan, sehingga homogenitas terjaga. Pada pagi hari menjelang premedikasi dilakukan pengukuran ulang tekanan darah dan laju jantung.

Pada kelompok perlakuan (A) mendapat premedikasi klonidin peroral $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$, sedang pada kelompok kontrol (B) mendapat premedikasi kapsul plasebo. Semua penderita juga mendapat premedikasi sulfas atropin intramuskuler $0,01\text{mg}/\text{kgBB}$ dan midazolam intramuskuler $0,07\text{mg}/\text{kgBB}$ setengah jam sebelum dilakukan induksi anestesi.

Premedikasi klonidin dan kapsul plasebo dengan cara diminumkan bersama air tawar $\pm 20\text{ ml}$, 90 menit sebelum induksi anestesi.

Di kamar operasi semua penderita dipasang infus, monitor tekanan darah dan monitor keadaan jantung. Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik

(TDD), tekanan arteri rerata (TAR), dan laju jantung (LJ) diukur kembali sebagai data dasar.

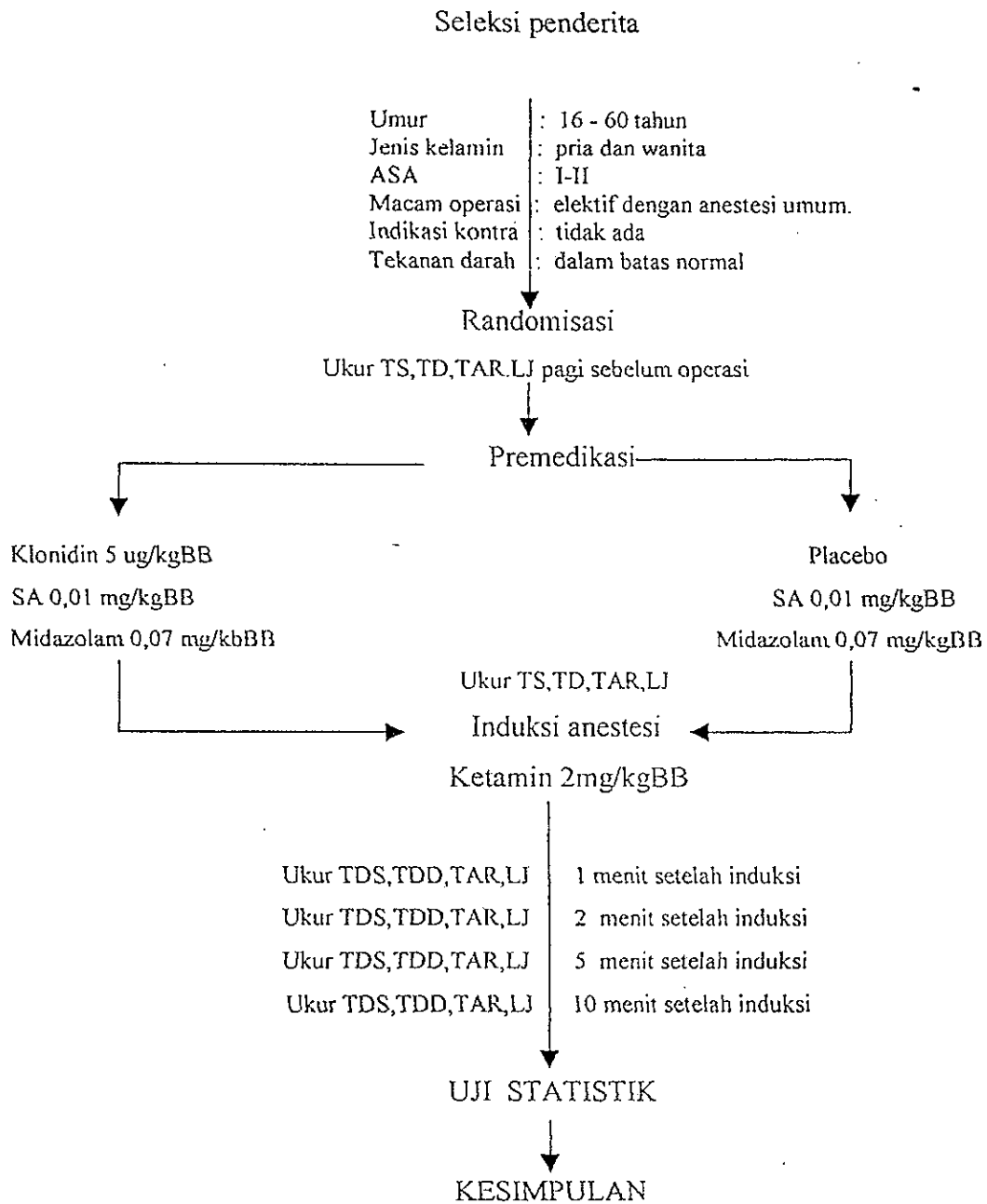
Kemudian penderita diinduksi dengan ketamin intravena 2mg/kgRR (ketamin 10%) yang telah diencerkan dalam 2ml cairan fisiologis secara perlahan dalam waktu 1 menit. Penderita kemudian diberi oksigen pernasal 3L/menit.

Pengukuran dilakukan pada saat :

- I. 1 menit setelah suntikan ketamin intravena.
- II. 2 menit setelah suntikan ketamin intravena
- III. 5 menit setelah suntikan ketamin intravena
- IV. 10 menit setelah suntikan ketamin intravena

Efek samping yang timbul seperti hipertensi, takikardi, hipotensi, bradikardi, reaksi alergi dan lain-lain dicatat dan segera dilakukan terapi.

IV.5. KERANGKA KERJA



IV.6. PENGUKURAN, ALAT DAN OBAT-OBATAN PENELITIAN

Pengukuran berat badan (BB) dilakukan dengan alat ukur Detecto Medika. Tekanan darah, tekanan arteri rerata dan laju jantung diukur dengan menggunakan tensimeter Criticon Dinamap 854 XT, sedangkan pemantauan irama jantung dan konfirmasi laju jantung dengan monitor EKG IVY-701 dan stetoskop.

Alat-alat lain yang diperlukan :

- kateter intravena G-18
- Infus set
- Semprit 5ml dan 2,5ml

Obat-obatan yang diperlukan :

- Klonidin tablet
- Sulfas atropin injeksi
- Midazolam injeksi
- Ketamin injeksi
- Infus RL/NaCl 0,9%

IV.7. PENGUMPULAN DATA DAN ANALISA DATA

Data yang telah didapatkan dicatat dalam suatu lembar penelitian yang telah dirancang sebelumnya, 1 lembar untuk setiap penderita. Kemudian data-data yang telah terkumpul dipisahkan menjadi 2 kelompok, kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang sesuai dengan kode pada lembar penelitian.

Data-data tersebut selanjutnya diolah dengan menggunakan metode statistik SPSS dan dinyatakan dalam nilai rerata + simpangan baku ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Uji statistik menggunakan Chi-square dan student's t test dan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian pada bulan januari – maret tahun 2000 terhadap 52 orang penderita yang dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing 26 penderita. Kelompok perlakuan mendapat premedikasi klonidin peroral 5µg/kgBB dan kelompok kontrol mendapat premedikasi plasebo peroral.

Data-data karakteristik demografi dan perubahan-perubahan respon kardiovaskuler yang terjadi selama penelitian dapat dilihat dalam tabel dan grafik berikut ini.

TABEL 1. DATA KARAKTERISTIK DEMOGRAFI

VARIABEL	KLONIDIN n = 26	PLASEBO n = 26	P
UMUR	32,85 ± 12,53	30,73 ± 8,51	0,712 °
BERAT BADAN	50,15 ± 7,56	51,52 ± 6,84	0,683 °
JENIS KELAMIN			
- LAKI-LAKI	4 (15,4%)	4 (15,4%)	0,648 !
- PEREMPUAN	22 (84,6%)	22 (84,6%)	

Semua data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku.

Statistik dihitung dengan :

° = t test

! = chi square test

p < 0,05 : ada perbedaan bermakna

p > 0,05 : perbedaan tidak bermakna.

Antara kedua kelompok secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p > 0,05) dalam hal umur, berat badan dan jenis kelamin. Dengan demikian antara kelompok klonidin dan kelompok plasebo tersebut layak dibandingkan.

TABEL 2. DATA KARAKTERISTIK RESPON TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG SEBELUM INDUKSI ANESTESI KETAMIN

VARIABEL	KLONIDIN N = 26	PLASEBO N = 26	P
TDS (mmHg)	118 ± 11	119 ± 12	0,632
TDD (mmHg)	76 ± 9	78 ± 9	0,509
TAR (mmHg)	89 ± 9	93 ± 8	0,140
LJ (x / mnt)	84 ± 13	93 ± 15	0,020

Semua data dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku

TDS = Tekanan darah sistolik

TDD = Tekanan darah diastolik

TAR = Tekanan arteri rerata

LJ = Laju jantung

Statistik dihitung dengan t test

P < 0,05 = ada perbedaan bermakna

P > 0,05 = perbedaan tidak bermakna

Pada kondisi ini didapatkan hasil yang berbeda tidak bermakna, kecuali pada laju jantung yang menunjukkan bahwa kondisi awal bervariasi, sehingga untuk menerangkan keadaan ini dipakai uji t test dengan menghitung selisih hasil yang diperoleh.

TABEL 3. PERUBAHAN RERATA TEKANAN DARAH SISTOLIK PADA KELOMPOK KLONIDIN DAN PLASEBO.

VARIABEL	KLONIDIN N = 26	PLASEBO N = 26	P
PRA INDUKSI	118 ± 11	119 ± 12	0,632
PASCA INDUKSI			
- MENIT KE 1	123 ± 11	135 ± 17	0,005
- MENIT KE 2	124 ± 14	145 ± 18	0,001
- MENIT KE 5	132 ± 14	148 ± 36	0,047
- MENIT KE 10	124 ± 13	141 ± 18	0,000

Uji beda rerata tekanan darah sistolik pra induksi dan pasca induksi anestesi ketamin menunjukkan :

- Pra induksi : berbeda tak bermakna ($p > 0,05$)
- Pasca induksi :
 - Menit ke 1 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 2 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 5 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 10 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

TABEL 4. PERUBAHAN RERATA TEKANAN DARAH DIASTOLIK PADA KELOMPOK KLONIDIN DAN PLASEBO

VARIABEL	KLONIDIN N = 26	PLASEBO N = 26	P
PRA INDUKSI	76 ± 9	78 ± 9	0,509 ^o
PASCA INDUKSI			
- MENIT KE 1	80 ± 11	89 ± 12	0,009 ^o
- MENIT KE 2	84 ± 14	93 ± 12	0,021 ^o
- MENIT KE 5	86 ± 14	94 ± 12	0,049 ^o
- MENIT KE 10	81 ± 12	89 ± 13	0,026 ^o

Uji beda rerata tekanan darah diastolik pra induksi dan pasca induksi ketamin menunjukkan :

- Pra induksi : berbeda tak bermakna ($p > 0,05$)
- Pasca inuksi
 - Menit ke 1 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 2 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 5 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 10 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

^o = t test

**TABEL 5. PERUBAHAN RERATA TEKANAN ARTERI RERATA
PADA KELOMPOK KLONIDIN DAN PLASEBO**

VARIABEL	KLONIDIN N = 26	PLASEBO N = 26	P
PRA INDUKSI	89 ± 9	93 ± 8	0,140 ^o
PASCA INDUKSI			
- MENIT KE 1	96 ± 11	105 ± 12	0,007 ^o
- MENIT KE 2	99 ± 13	113 ± 14	0,000 ^o
- MENIT KE 5	103 ± 13	116 ± 13	0,000 ^o
- MENIT KE 10	95 ± 10	109 ± 13	0,000 ^o

Uji beda rerata tekanan arteri rerata (TAR) pra induksi dan pasca induksi menunjukkan :

- Pra induksi : berbeda tak bermakna ($p < 0,05$)
- Pasca induksi
 - Menit ke 1 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 2 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 5 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 10 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

^o = t test

**TABEL 6. PERUBAHAN SELISIH RERATA LAJU JANTUNG
PADA KELOMPOK KLONIDIN DAN PLASEBO**

VARIABEL	KLONIDIN N = 26	PLASEBO N = 26	P
PRA INDUKSI	84 ± 13	93 ± 15	0,026
PASCA INDUKSI			
- MENIT KE 1	-3,69 ± 6,99	-5,85 ± 7,96	0,305
- MENIT KE 2	-3,27 ± 14,99	-10,50 ± 8,99	0,040
- MENIT KE 5	-3,65 ± 13,99	-10,92 ± 10,96	0,042
- MENIT KE 10	-2,35 ± 13,45	-10,04 ± 12,39	0,037

Uji beda rerata laju jantung antara kelompok klonidin dan plasebo pra induksi menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) sehingga untuk membuat uji beda laju jantung pasca induksi seperti telah disebutkan diatas, yaitu dengan menggunakan uji statistik t test dengan menghitung selisih hasil yang diperoleh.

Hasil uji beda pasca induksi :

Menit ke 1 : berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

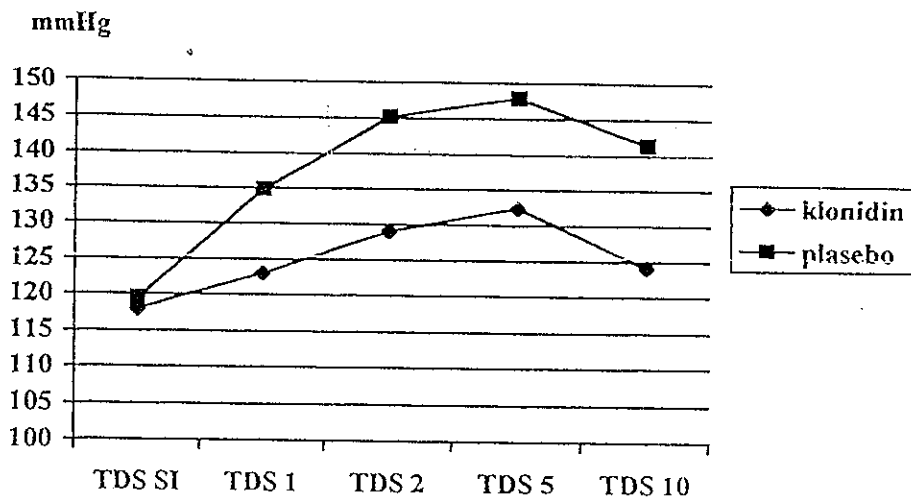
Menit ke 2 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Menit ke 5 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Menit ke 10 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Pada penelitian ini didapatkan ketidak stabilan tekanan darah (peningkatan tekanan darah $> 30\%$) baik pada kelompok klonidin maupun kelompok plasebo. Peningkatan tekanan darah sistolik $> 30\%$ pada kelompok klonidin terjadi pada 5 penderita (19%) yang keseluruhan terjadi pada menit ke 5 setelah induksi anestesi ketamin , sedangkan pada kelompok plasebo terjadi pada 15 penderita (57%) yang sebagian besar juga terjadi pada menit ke 5 setelah induksi anestesi ketamin. Peningkatan tekanan darah diastolik $> 30\%$ pada kelompok klonidin terjadi pada 4 penderita (16%), sedangkan kelompok plasebo terjadi pada 9 penderita (35%).

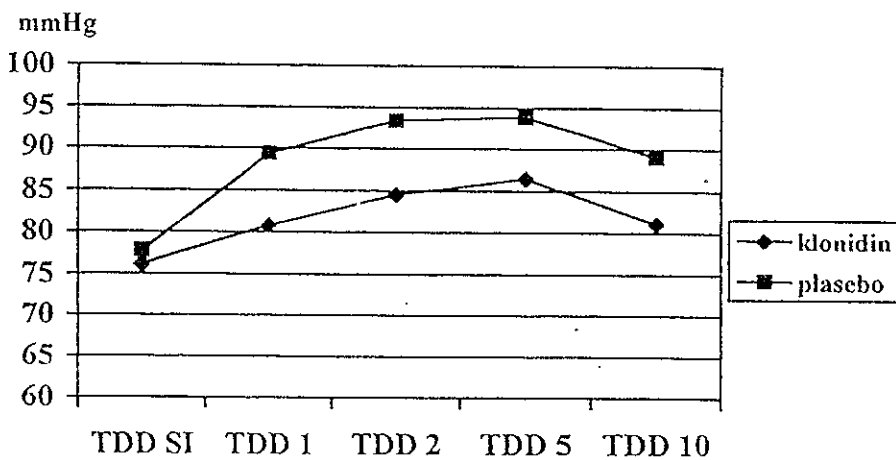
Ketidak stabilan kardiovaskuler berupa peningkatan atau penurunan laju jantung dan hipotensi tidak didapatkan pada penelitian ini.



Grafik 1. Perubahan rerata tekanan darah sistolik pada kelompok klonidin dan plasebo

Pra induksi ketamin (TDS SI) → $p > 0,05$

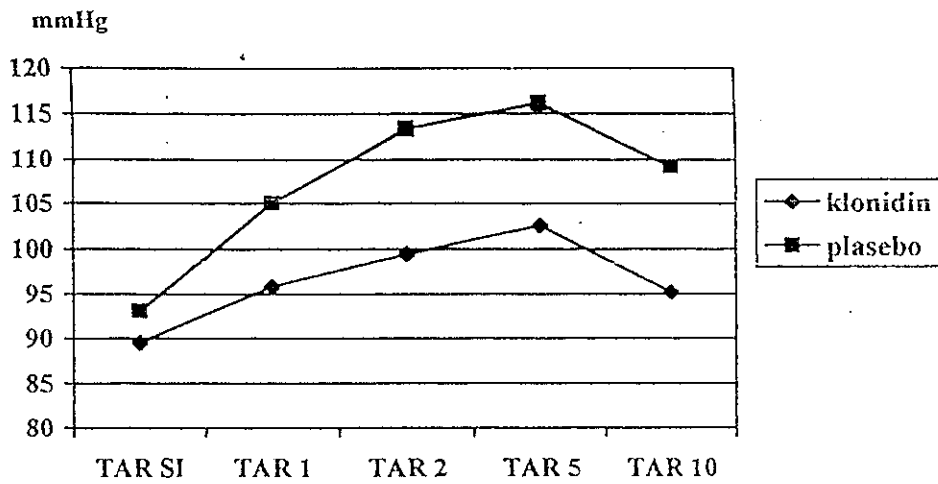
Pasca induksi ketamin (TDS 1 – TDS 10) → $p < 0,05$



Grafik 2. Perubahan rerata tekanan darah diastolik Pada kelompok klonidin dan plasebo

Pra induksi ketamin (TDS SI) → $p > 0,05$

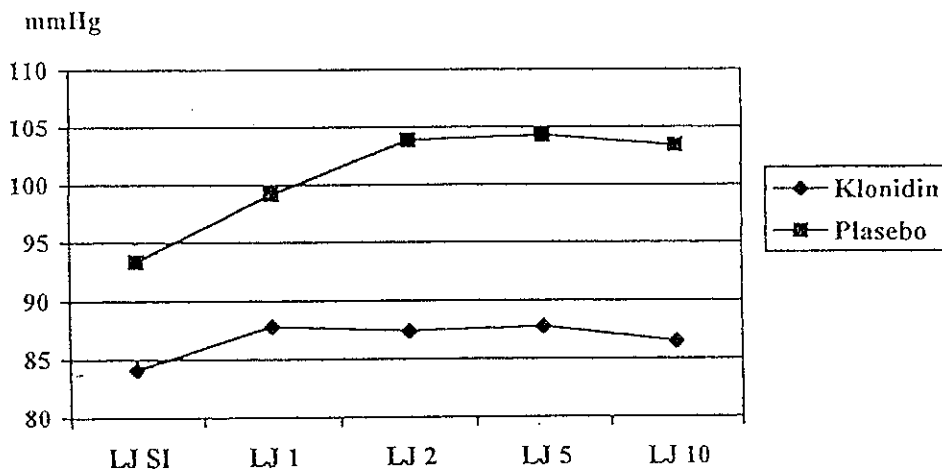
Pasca induksi ketamin (TDD 1 - TDD 10) → $p < 0,05$



Grafik 3. Perubahan rerata tekanan arteri rerata pada kelompok klonidin dan plasebo

Pra induksi ketamin (TAR SI) → $P > 0,05$

Pasca induksi ketamin (TAR 1 – TAR 10) → $p < 0,05$



Grafik 4. Perubahan rerata laju jantung pada kelompok klonidin dan plasebo

Pra induksi (LJ SI) → $p > 0,05$

Pasca induksi (LJ 1) → $p > 0,05$

Pasca induksi (LJ 2 – LJ 10) → $p < 0,05$

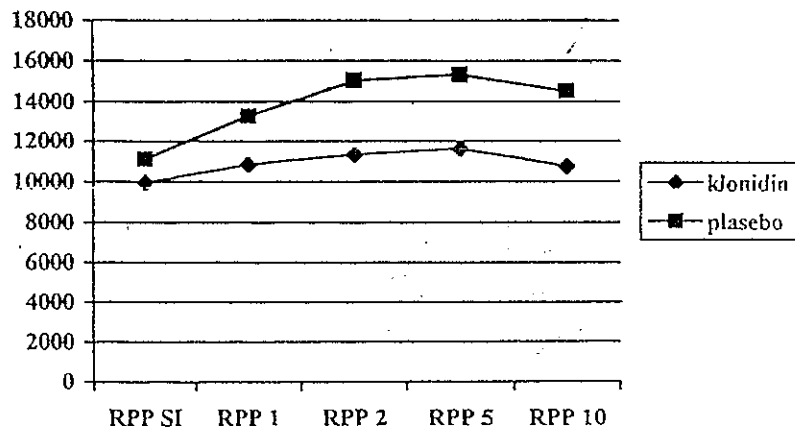
TABEL 7. RATE PRESSURE PRODUCT (RPP) PADA KELOMPOK KLONIDIN DAN PLASEBO

VARIABEL	KLONIDIN	PLASEBO	p
PRA INDUKSI	9972 ± 2086	11119 ± 1834	0,060 °
PASCA INDUKSI			
- MENIT KE 1	10863 ± 2180	13276 ± 2042	0,000 °
- MENIT KE 2	11325 ± 2302	15031 ± 2610	0,000 °
- MENIT KE 5	11640 ± 2287	15343 ± 4335	0,000 °
- MENIT KE 10	10745 ± 1878	14543 ± 2586	0,000 °

Uji beda *rate pressure product* (rpp) pada kelompok klonidin dan plasebo pra induksi dan pasca induksi menunjukkan :

- Pra induksi : berbeda tak bermakna ($p > 0,05$)
- Pasca induksi
 - Menit ke 1 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 2 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 5 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)
 - Menit ke 10 : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

° = t test



Grafik 5. Perubahan *rate pressure product* (RPP) pada kelompok klonidin dan kelompok plasebo.

Pra induksi ketamin (RPP SI) → $p > 0,05$

Pasca induksi ketamin (RPP 1 – RPP 10) → $p < 0,05$

BAB VI

PEMBAHASAN

Pemakaian obat yang bertujuan untuk mengurangi respon kardiovaskuler akibat pemberian ketamin telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Pemakaian obat tersebut nampaknya belum ada yang menjadi standar dan belum banyak dipakai secara luas. Beberapa obat yang telah diteliti diantaranya : practolol, promethazine, hexamethonium, procainamide, verapamil dan labetalol.⁽⁹⁾ Lignokain yang secara luas telah digunakan untuk mencegah respon hipertensi pada laringoskopi dan intubasi ternyata pada penelitian oleh Munro, Sleight dan Paxton dengan dosis 1,5 mg/kgBB tidak dapat mengurangi respon hipertensi dan takikardi akibat pemberian ketamin.⁽⁴⁾

Klonidin sebagai α_2 agonis adrenergik mulai dirintis penggunaannya dibidang anesthesiologi diantaranya untuk premedikasi, suplementasi sedasi dan hipnosi, menambah efek anestesi dan analgesia, mendapatkan efek ansiolisis serta stabilisasi hemodinamik.⁽²³⁾

Pada penelitian ini telah dibandingkan antara premedikasi klonidin dan plasebo untuk menilai respon kardiovaskuler akibat induksi anestesi ketamin, masing-masing 26 penderita.

Dari data demografi kelompok klonidin dan plasebo ternyata tidak terdapat perbedaan yang bermakna sehingga pada kedua kelompok tersebut layak untuk dibandingkan.

Pada menit ke 1 dari penelitian ini, kami dapatkan pada kelompok klonidin dan plasebo terjadi peningkatan tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR) serta laju jantung (LJ). Disini tampak respon yang dihasilkan oleh klonidin secara statistik berbeda bermakna dibanding respon oleh plasebo dalam hal peningkatan TDS, TDD dan TAR, sedangkan LJ didapatkan hasil berbeda tidak bermakna.

Pada menit ke 2 nampak terjadi peningkatan dari semua variabel (TDS, TDD, TAR dan LJ) baik kelompok klonidin maupun plasebo pada menit ke 1. Disini respon

yang dihasilkan oleh klonidin secara statistik berbeda bermakna dibanding oleh plasebo pada semua variabel.

Pada menit ke 5 juga terjadi peningkatan rata-rata semua variabel baik kelompok klonidin maupun plasebo dibanding pada menit ke 2, kecuali rata-rata laju jantung pada kelompok klonidin sedikit terjadi penurunan. Disini respon peningkatan yang dihasilkan oleh klonidin secara statistik juga berbeda bermakna dibanding oleh plasebo pada semua variabel. Pada akhir pengumpulan data, yaitu menit ke 10 terjadi penurunan semua variabel pada kelompok klonidin dan plasebo dibanding menit ke 5. Disini respon yang dihasilkan oleh klonidin secara statistik berbeda bermakna dengan respon yang dihasilkan oleh plasebo pada semua variabel.

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa secara umum berdasar hasil uji statistik, premedikasi klonidin $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat mengurangi respon tekanan darah dan laju jantung pada induksi anestesi ketamin $2\text{mg}/\text{kgBB}$ dibanding plasebo. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Doak dan Duke tahun 1993 bahwa premedikasi klonidin peroral $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat mengurangi efek hiperdinamik pada induksi anestesi ketamin intravena $1\text{mg}/\text{kgBB}$ dibanding dengan premedikasi diazepam atau plasebo.⁽²⁰⁾

Munro, Sleight dan Paxton tahun 1993 dalam penelitiannya juga juga menyatakan bahwa premedikasi klonidin peroral $300\mu\text{g}$ efektif menurunkan respon hipertensi dan takikardi pada induksi anestesi ketamin intravena $2\text{mg}/\text{kgBB}$ dibandingkan dengan lidokain $1,5\text{mg}/\text{kgBB}$ intravena yang tidak menunjukkan respon.⁽⁴⁾

Penelitian yang dilakukan Tanaka dan Nishikawa tahun 1994 juga memberikan kesimpulan bahwa premedikasi klonidin peroral $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat mengurangi respon hipertensi pada pemberian ketamin $1\text{mg}/\text{kgBB}$ intravena.⁽¹⁹⁾

Rata-rata *rate pressure product* pada kelompok klonidin dalam penelitian ini lebih kecil dan bermakna secara statistik dibanding pada kelompok plasebo. Pada periode pasca induksi menit ke 2 dan ke 5 kelompok plasebo dijumpai rata-rata RPP lebih besar 15.000. Sedangkan pada kelompok klonidin rata-rata RPP secara keseluruhan dibawah 15.000. Penelitian yang dilakukan oleh Munro, Sleight dan Paxton, pada kelompok klonidin RPP < 10.000 ditemukan pada 73% penderita,

sedang pada kelompok lignokain sebanyak 76% penderita mempunyai RPP antara 10.000 – 20.000. RPP sendiri merupakan indikator yang baik terhadap kebutuhan oksigen miokard.⁽⁴⁾

Pada penelitian ini tidak bisa dijelaskan bagaimana respon kardiovaskuler yang ditimbulkan ketamin dapat dikurangi dengan pemberian klonidin sebelumnya. Berdasarkan kepustakaan yang ada diketahui bahwa ketamine memberikan efek stimulasi pusat kardiovaskuler di medulla susunan saraf pusat dan efek tak langsung simpatomimetik akibat blokade *re-uptake* katekolamine sehingga akan mengakibatkan peningkatan tekanan darah dan laju jantung.⁽¹⁾ Klonidin sendiri sebagai alfa 2 adrenergik agonis juga memberikan efek terhadap pusat kardiovaskular pada batang otak, yaitu menurunkan pelepasan serabut-serabut preganglion simpatis dan stimulasi pengeluaran parasimpatis, sehingga akan menurunkan tekanan darah, laju jantung, meningkatkan tonus vagal dan memberikan efek sedasi.^(26,27)

Ketidak stabilan kardiovaskuler, berupa peningkatan tekanan darah sistolik didapatkan lebih kecil pada kelompok klonidin (19%) dibanding pada kelompok plasebo (57%). Peningkatan tekanan darah diastolik pada kelompok klonidin juga lebih kecil, yaitu 15% dibanding pada kelompok plasebo 35%. Penelitian yang dilakukan oleh Tanaka dan Nishikawa mengenai pengaruh premedikasi klonidin peroral 5µg/kg/BB terhadap respon induksi anestesi ketamin 1 mg/kgBB juga memberikan efek peningkatan tekanan darah yang hampir sama, yaitu 15% pada kelompok klonidin dan 50% pada kelompok kontrol.⁽¹⁹⁾

Ketidak stabilan laju jantung (bradikardi ataupun takikardi) tidak didapatkan pada penelitian ini. Hal ini berbeda dengan peneltian yang dilakukan oleh Tanaka dan Nishikawa yang menjumpai efek bradikardi 20% pada kelompok klonidin dan 35% pada kelompok kontrol.⁽¹⁹⁾ Penelitian oleh Filos dengan anestesi lokal pada prosedur operasi mata yang dilakukan terhadap penderita umur 65-82 tahun juga menemukan efek bradikardi sebanyak 50%.⁽³²⁾

Pada penelitian ini tidak terjadi episode hipotensi pada kelompok klonidin maupun plasebo. Penelitian yang dilakukan oleh Tanaka dan Nishikawa serta oleh Munro, Sleigh dan Paxton mengenai pengaruh klonidin terhadap pemberian ketamin juga tidak menemukan efek samping hipotensi.^(4,19)

BAB VII

KESIMPULAN

1. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan respon kardiovaskuler (tekanan darah dan laju jantung) yang bermakna antara premedikasi klonidin peroral $5\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dan premedikasi plasebo pada induksi anestesi intravena $2\text{ mg}/\text{kgBB}$.
2. Klonidin dapat digunakan sebagai salah satu obat untuk mengurangi respon peningkatan tekanan darah dan laju jantung yang timbul akibat pemberian ketamin.
3. Ketidak stabilan kardiovaskuler yang terjadi pada premedikasi klonidin lebih kecil dibandingkan pada premedikasi dengan plasebo, sehingga dapat dinyatakan premedikasi dengan klonidin memberikan efek kardiovaskuler yang lebih stabil.

BAB VIII

SARAN

1. Untuk mengurangi respon peningkatan tekanan darah dan laju jantung akibat induksi anestesi ketamin sebaiknya menggunakan obat-obat suplemen induksi anestesi, diantaranya klonidin.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membandingkan klonidin dan obat-obat suplemen induksi yang lain.

BAB IX
DAFTAR PUSTAKA

1. Kay.B. Ketamine. In : Total intravenous anaesthesia. Amsterdam : Elsevier Science Publisher B.V, 1991 : 125-35.
2. Rahardjo E. Membatasi reaksi gelisah dan peningkatan tekanan darah pada pemakaian ketamin. Dalam : Simposium Keamanan dan Efektivitas penggunaan ketamin. Surabaya : IDSAI Cabang Jawa Timur, 1993.
3. Rahardjo E. Berbagai teknik penggunaan ketamin. Dalam : Simposium Langkah-Langkah Penyempurnaan Pelayanan Anestesi di Daerah. Surabaya : IDSAI Cabang Jawa Timur, 1989 : 17-21.
4. Munro HM, Sleigh JW, Paxton LD. The cardiovascular respon to ketamine : the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesia Scandinavia* 1993; 37 ; 75-8
5. Sear Jw. Total intravenous anaesthesia. In : Davidson C, Wylie. *A Practice of anaesthesia*, 6 th ed. London : Edward Arnold 1995 : 690-707
6. Clarke RSJ. Intravenous anaesthetic agents : Induction and maintenance. In : Davidson C, Wylie. *A Practice of anaesthesia*, 6 th ed. London : Edward arnold 1995 : 91-103
7. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anaesthesia and hipertention the effect on clonidine on perioperative haemodynamics and isoflurane requirement, *Anesthesiologi* 1987 ; 67: 3-10.
8. M Jahed K, Harrar N, Hamdani M, Amraoui M. Lidocaine-clonidine retrobulber block for cataract surgery in the elderly. *Regional Anesthesia* 1996; 21(6) : 569-75.
9. Lilburn JK, Moore J, Dundee JW. Attemts to attenuate the cardiostimulatory effects of ketamine. *Anesthesia* 1978 : 33 : 499-505.
10. Aanta RE, Konto JH, Scheinin M, Kallio AMI, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1990; 70 : 407-13
11. Stoelting RK. Antihypertensive drugs In : *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1987: 294-305.

12. Ghignone M, Noe C, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly : the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988; 68 : 707-16.
13. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth analg* 1982; 61 : 741-5
14. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64 : 36-42.
15. Dood-o JM, Breslow MJ, Dorman T, Resenfeld BA. Preserved sympathetic response to hypertension despite perioperative α_2 agonist administration. *Anest analg* 1997; 84: 1208-10
16. Katoh T, Ikeda K. The effect of clonidine on sevoflurane requirements for anaesthesia and hypnosis. *Anesthesia* 1997; 52 : 377-81.
17. Quintin L, Bouilloc X, Butin E et al. Clonidine for mayor vascular surgery in hypertensive patients : a double-blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg* 1996; 83 : 687-95.
18. Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E. Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71 : 178-87.
19. Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73 : 758-62.
20. Doak GJ, Duke PC. Oral clonidine premedication attenuates the haemodynamic effects associated with ketamine anaesthetic induction in humans. *Can J anaesth* 1993; 40 : 612-8. (abstract)
21. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In : Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York : Mc Graw-Hill book, 1986 : 1024-40.
22. Setiawati A. Adrenergik. Dalam : Ganiswarna SG. *Farmakologi dan terapi*. edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi FKUI, 1995 : 57-76.

23. Thaib MR. Penggunaan klonidin dalam klinik anestesi. Jakarta : Bagian anestesiologi FKUI/RSCM, 1994 : 2-10.
24. Benhamou D, Veillette Y, Narchi P, Ecoffey C. Ventilatory effects of premedication with clonidine. *Anesth Analg* 1991;73 : 799-803.
25. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71 : 108-18.
26. Rudd P, Blaschke TF. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In : Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 7th eds. New York : Macmillan publishing company 1985: 784-802.
27. Setiawati A, Bustami ZS. Antihipertensi. Dalam : Ganiswarna SG. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi FKUI, 1995 : 315-42.
28. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 : 109-25.
29. Praktiknya AW. Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi 1. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada, 1993 : 146-51.
30. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 : 42-51.
31. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 : 187-212.
32. Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly evaluating hemodynamic safety. *Anesth-analg* 1993; 77 : 1185-92