

61796
PAR
E c 1

Karya Akhir

**EFEK INJEKSI KALSIMUM GLUKONAS
TERHADAP MIALGIA AKIBAT PEMBERIAN
SUKSAMETONIUM**



**Oleh :
Dina Paramita**

**Pembimbing :
Dr. Hariyo Satoto, Sp.An**

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2001**

UPT-PUSTAK-UNDIP

LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :

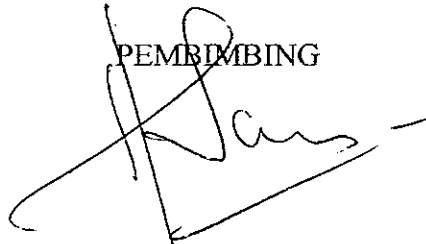
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I BIDANG ANESTEIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

Telah diperiksa dan disetujui :

PEMBIMBING



Dr. Hariyo Satoto, SpAn
NIP. 14009699

Ketua Bagian

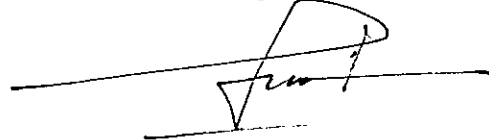
Anestesiologi FK.UNDIP



Dr. H Marwoto, SpAn, KIC
NIP. 130516880

Ketua Program Studi

Anestesiologi FK.UNDIP



Dr. Soenaryo, SpAn, KIC
NIP. 130352558

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas segala berkah dan rahmatNya kami dapat menyelesaikan Karya Akhir ini.

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

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokrohadikusomo (Alm). Guru Besar Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Dr. M. Anggoro DB Sachro, DTM&H, DSAK. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Dr. Gatot Suharto, Mkes, MMR. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr, Kariadi Semarang.
4. Dr. H. Marwoto, SpAn, KIC Ketua Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/SMF. Anestesi RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Dr. Soenaryo, SpAn, KIC. Ketua Program Studi Bidang Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. Dr. Hariyo Satoto, SpAn. Selaku Pembimbing Karya Akhir ini.
7. Dr. Wahyu Rochadi, MPH, Sebagai Konsultan Statistik.
8. Seluruh Staf pengajar/dokter spesialis Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

9. Rekan-rekan residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/RSUP Dr. Kariadi Semarang
10. Seluruh Staff dan karyawan/karyawati SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. Semua penderita yang dengan suka rela dan ikhlas bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula dengan kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam kami menyampaikan terima kasih kepada orang tua, mertua, suami serta kedua anak kami yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang telah memberikan semangat dan dorongan selama kami menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih kurang sempurna, untuk itu kami mengharap kritik dan saran untuk kebaikan Karya Akhir ini.

Akhir kata kami mohon maaf atas kesalahan dan kekhilafan yang kami perbuat selama menjalani pendidikan

Hormat kami

Dina Paramita

RINGKASAN

Latar Belakang : Nyeri otot karena pemberian suksametonium sudah sering dikeluhkan oleh beberapa penderita. Beberapa obat telah dicoba oleh beberapa peneliti untuk mengurangi insiden nyeri otot. Kami mencoba untuk mengurangi insiden nyeri otot ini dengan injeksi kalsium glukonas 10% di mana pada penelitian terdahulu bisa mengurangi insiden nyeri otot sampai sekitar 45%.

Tujuan : Penderita ini diberikan injeksi kalsium glukonas 10% dengan tujuan mengurangi insiden nyeri otot dan menilai hubungan antara kenaikan kadar kalsium darah dengan berkurangnya nyeri otot.

Metode : Penelitian quasi experimental ini dilakukan terhadap 50 penderita dewasa, status fisik ASA I-II, umur 16-40 tahun, yang menjalani operasi abdomen bagian bawah dengan anestesi umum di RSUP Dr. Kariadi Semarang antara Desember 2000-Januari 2001. Penderita dibagi menjadi dua kelompok yang sama banyak dan mendapat perlakuan yang sama kecuali saat pemberian injeksi kalsium glukonas 10% (n=25) dan kontrol dengan NaCl 0,9% (n=25). Setelah induksi dengan tiopental 5 mg/kg dan suksametonium 1,5 mg/kg, 3 menit kemudian diambil darah untuk pengukuran kadar kalsium. Nyeri otot diperiksa jam ke 24 dan jam ke 48

Hasil : Terdapat perbedaan tidak bermakna pada data karakteristik pada kedua kelompok. Terdapat perbedaan nyeri otot kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang nyata antara kadar kalsium pre operasi ($2,14 \pm 0,20$) dan operasi ($0,14 \pm 0,20$). Kelompok kontrol kenaikan kadar kalsium hanya sedikit pre operasi ($2,10 \pm 0,20$ mg) dan post operasi ($0,40 \pm 0,20$). Terdapat perbedaan skor nyeri pada kelompok kalsium glukonas, dimana pada jam ke 24 $0,20 \pm 0,7$ ($p = 0,001$), dan lebih berkurang nyeri pada jam ke 48 post operasi dimana berbeda secara bermakna $0,80 \pm 0,3$ ($p = 0,0001$). Kelompok kontrol skor nyeri post operasi jam ke 24 $1,30 \pm 1,3$ dimana berbeda tidak bermakna pada jam ke 48 post operasi $1,31 \pm 1,1$ ($p = 0,103$).

Kesimpulan : Penderita yang mengalami kenaikan kadar kalsium nyeri otot berkurang sedangkan pada penderita dengan kadar kalsium yang menurun, nyeri ototnya menetap

Kata kunci : Kalsium Glukonas, Suksametonium, Mialgia.

ABSTRACT

Background : Suxamethonium induced myalgia has often been reported by patients and some drugs have been given experimentally by some researchers to relieve it. We used calcium gluconate 10% injection as it has been claimed by previous studies that it reduced the myalgia incidents by 45%.

Objective : The experience used the injection of calcium gluconate 10% with the aims of reducing the myalgia incidents and assessing the correlation between the increase of blood calcium levels and the amelioration of myalgia.

Methods : The subjects of the quasi experimental study were 50 adult patients, whose physical status were within ASA I-II and age ranges 16–40 years old who underwent lower abdominal surgeries with G.A. at Dr Kariadi Hospital Semarang within the period of December 2000- January 2001. They were grouped equally into experimental and control groups (N = 25 each) given the same treatments but the injections of calcium gluconate 10% and NaCl 0,9% respectively. Three minutes later blood samples were taken for blood calcium reading, myalgia was assessed 24th and 48th post operatively.

Results : There were significant differences in blood calcium level increases between the experimental and control groups both pre and post operatively $2,14 \pm 0,20$ to $1,14 \pm 0,20$ and $2,10 \pm 0,20$ to $0,40 \pm 0,20$ respectively. There were score differences at the first and the second post-operative examination of myalgia in the experimental group ($0,20 \pm 0,7$; $p = 0,001$ and $0,80 \pm 0,3$; $p = 0,0001$ respectively). While those of the control group no significantly differ ($1,30 \pm 1,3$ and $1,31 \pm 1,11$; $p = 0,103$ respectively).

Conclusion : The finding suggest that patients whose blood calcium levels increase experience less myalgia while those with blood calcium levels decrease, the myalgia persists.

Key Words : Calcium Gluconate, Suxamethonium, Myalgia.

DAFTAR ISI

	HALAMAN
LEMBAR PENGESAHAN	i
KATA PENGANTAR.....	ii
RINGKASAN	iv
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI	vi
BAB	
I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Perumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.4. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
III. KERANGKA TEORI, KONSEP, HUBUNGAN VARIABEL & HIPOTESIS	
III.1. Kerangka Teori	30
III.2. Kerangka Konsep	31
III.3. Hubungan Variabel	32
III.4. Hipotesis	32
III.5. Definisi Operasional	32
III.6: Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	34
IV. METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1. Ruang Lingkup Penelitian	35
IV.2. Desain Penelitian	35
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
IV.4. Cara Kerja.....	37
IV.5. Kerangka Kerja Penelitian	38
IV.6. Alat dan Obat Yang Digunakan	39
IV.7. Analisa Data	39
V. HASIL PENELITIAN	41
VI. PEMBAHASAN	47
VII. KESIMPULAN	52
VIII. SARAN	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	57

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Mialgia atau nyeri otot setelah pemberian suksametonium sekitar 45%.⁽¹⁾ Berbagai tindakan telah diupayakan untuk mengurangi insiden mialgia, termasuk pemberian *blocker* neuromuskuler non-depolarisasi, anestesi lokal, benzodiazepin, klorpromazin, derivat vitamin E, vitamin C dan beberapa analgetik yaitu *aspirin*, *ketorolac*, *diclofenac* dan *lysin* asetilsalisilat^(1,2).

Durasi kerja analgetiknya relatif singkat, maka dosis tunggal *ketorolac* mempunyai efek analgetik yang terbatas dalam periode pasca bedah. Kerja utamanya adalah inhibisi sintesis prostaglandin pada saat kerusakan otot yang memakai suksametonium. Sedangkan aspirin dan derivat salisilat menempel secara ireversibel dan secara non-kompetitif pada siklooksigenasi, maka efeknya dalam menghambat sintesis prostaglandin adalah lebih lama dari efek yang diberikan oleh inhibitor kompetitif seperti *ketorolac*^(3,4). *Diclofenac* merupakan suatu inhibitor siklooksigenasi kompetitif, mempunyai waktu paruh lebih lama dari *ketorolac* dan diperkirakan mempunyai efek analgetik yang lebih lama sehingga dapat mengatasi mialgia akibat suksametonium tetapi bukan mencegah mialgia yang disebabkan sebelum kerusakan otot. Sedangkan *ketorolac* di dalam otot skelet jauh tertinggal beberapa saat, sebagai akibat tingginya pengikatan dalam protein (99%) dan rendahnya volume distribusi

(0,17% liter/kg). Ini berarti bahwa inhibisi siklooksigenasi pada saat kerusakan otot karena induksi suksametonium terhambat ^(3,5).

Suatu analisis terdapat 102 kasus memperlihatkan penurunan kejadian mialgia suksametonium hanya sebesar 30%. Patogenesis mialgia akibat suksametonium telah sering menjadi bahan diskusi. Fasikulasi yang disebabkan suksametonium menimbulkan kerusakan otot, yang melepaskan kreatinin kinase dan mioglobin, walaupun kuatnya fasikulasi tidak berkaitan dengan beratnya mialgia ^(6,7,8).

Nyeri otot ini disebabkan karena depolarisasi yang tidak sinkron sehingga terjadi kerusakan mekanik. Akibat kerusakan mekanik ini terjadi proses gangguan elektrolit diantaranya kalsium. Berdasarkan pengurangan ion kalsium diatas, maka pada penelitian ini dicoba dengan cara memberikan preparat kalsium sebelum pemberian suksametonium ⁽⁸⁾.

Pemberian suksametonium menyebabkan penurunan konsentrasi kalsium serum dan menyebabkan nyeri otot. Penelitian di India disebutkan bahwa efek pra-pengobatan dengan kalsium glukonas terhadap nyeri otot setelah di beri suksinilkolin mengalami perubahan pada konsentrasi kalsium yang diteliti pada 50 kasus. Dalam hal ini diharapkan bahwa pra-pengobatan dengan kalsium glukonas menyeimbangkan kalsium serum dan mengurangi insidens beratnya mialgia pasca operasi ^(9,10).

Hasil dari penelitian tersebut dikatakan bahwa kejadian nyeri otot turun dari 45% pada pasien kontrol dan 5% pasien yang diberi kalsium glukonas. Pada pasien kontrol yang tidak mengalami nyeri otot pasca operasi tak ada perubahan yang

signifikan pada konsentrasi kalsium. Nyeri otot juga berkurang setelah pemberian kalsium glukonas. Hal ini mungkin karena kalsium glukonas bekerja dengan cara mencegah perpindahan elektrolit diantaranya kalsium yang keluar melewati membran sel. Stabilisasi ini mungkin menjelaskan kerja protektif yang dilakukan oleh kalsium glukonas terhadap mialgia pasca operasi yang diinduksi oleh suksametonium. Penggunaan pra-pengobatan dengan kalsium glukonas diharapkan lebih baik dibandingkan metode lainnya karena menghasilkan kejadian nyeri otot yang paling rendah (5%) dan tidak adanya interaksi obat atau efek samping yang minimal^(11,12,13).

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Dari uraian latar belakang masalah di atas, dirumuskan masalah penelitian : sejauhmana pemberian kalsium glukonas dapat mengurangi mialgia akibat pemberian suksametonium.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. TUJUAN UMUM

Mencari bukti obyektif apakah dengan pemberian kalsium glukonas 10% dapat mengurangi mialgia akibat pemberian suksametonium.

I.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menilai mialgia akibat pemberian suksametonium berdasarkan skor dari White.

2. Mengukur kadar kalsium darah sebelum dan sesudah pemberian kalsium glukonas
3. Menganalisis hubungan kadar kalsium dan skor nyeri pada penderita pasca pemberian suksametonium.
4. Menganalisis perbedaan skor nyeri pada pasien yang diberi suksametonium antara yang mendapat kalsium glukonas dan tidak.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

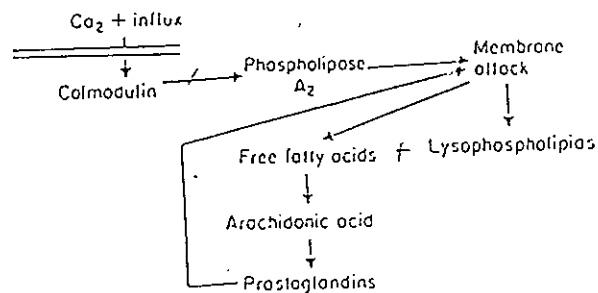
Jika hasil penelitian ini dapat mengurangi mialgia setelah pemberian suksametonium maka dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pemilihan obat alternatif untuk mengurangi nyeri otot akibat pemberian suksametonium.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. MIALGIA

Nyeri otot sesudah operasi mulai diamati pada tahun 1950, Braude (1952) menyatakan bahwa fasikulasi karena suksametonium menyebabkan nyeri otot sesudahnya. Nyeri otot ini disebabkan karena robeknya *muscle spindle*, suatu jenis otot yang hanya terdapat pada otot rangka. Peningkatan konsentrasi kalsium mioplasmik penting dalam menyebabkan kerusakan otot. Karena aliran masuk kalsium terjadi oleh penggunaan suksametonium, maka ini mungkin penting dalam patogenesis mialgia karena suksametonium. Kalsium yang menempel pada calmodulin intraseluler menyebabkan aktivasi fosfolipase A₂. Ini menimbulkan degenerasi fosfolipid membran yang kemudian akan melepaskan lysofosfolipid dan asam lemak bebas, termasuk asam arakhidonat yaitu prekursor sintesis prostaglandin. Prostaglandin ini menimbulkan kerusakan jaringan lebih lanjut yang mengakibatkan lebih banyak nyeri dan lebih banyak kerusakan jaringan^(14,15).



Gambar 1. Diagram pengaliran kalsium kedalam otot dan mekanisme kerusakan sel.
Diambil dari kepustakaan no. 14

Nyeri otot karena suksametonium sering dikeluhkan penderita pada daerah leher, dada, bahu, punggung dan anggota gerak. Semua nyeri berhubungan dengan otot-otot intermedia kecuali dada (m pectoralis) ⁽¹⁶⁾.

Nyeri otot dipengaruhi oleh banyak faktor : jenis kelamin, umur, lama operasi, jenis operasi, posisi operasi, kehamilan dan obat-obatan ^(9,16).

Sebagian ahli berpendapat respon otot tubuh terhadap suksametonium berbeda, ada tiga grup yaitu : grup yang sensitif yaitu otot biceps, otot ini selalu timbul fasikulasi. Grup resisten misalnya otot-otot pektoralis jarang timbul fasikulasi, dan yang ketiga grup intermedia misalnya otot trisep di mana fasikulasi terjadi sekitar 60% sehingga sering timbul nyeri pada grup ini karena kontraksi yang ada tidak sinkron dan tak terkoordinasi sehingga beratnya fasikulasi tidak selalu terjadi nyeri otot sebelumnya.

Insiden nyeri otot lebih tinggi pada wanita daripada pria, pada wanita hamil nyeri otot justru menurun 70% walau pseudokolinesterase juga menurun 28%⁽¹⁷⁾. Menurunnya nyeri otot sesudah operasi pada wanita hamil mungkin pengaruh hormon ekstrogen dimana kadarnya terus meningkat terutama 20 minggu masa gestasi, pengaruh hormon estrogen yaitu pada pembentukan kalogen diantara otot rangka sehingga otot lebih mudah diregangkan dan tahan terhadap fasikulasi, sedang pengaruh hormon progesteron terhadap nyeri otot tidak ada ⁽¹⁸⁾. Insiden tertinggi terdapat pada umur 20-50 tahun, anak-anak dan orang tua jarang terkena karena

pada anak terdapat jaringan kolagen di otot lebih banyak sehingga lebih elastis dan tahan terhadap trauma ⁽¹⁹⁾.

Pasien rawat jalan mobilisasinya lebih awal dari pasien rawat inap sehingga insiden nyeri otot lebih tinggi ⁽²⁰⁾.

II.2. KALSIUM

Ion kalsium memegang peranan penting dalam banyak proses fungsi fisiologis pada cairan ekstraselular dan intraseluler bersama dengan natrium dan kalium mempertahankan potensial transmembran sel. Kalsium dalam tubuh terdapat dalam jumlah yang besar dibandingkan dengan mineral lain. Pada orang dewasa terdapat kurang lebih 1100 gr kalsium atau kurang lebih 1,5% total berat badan. Sebagian besar terdapat di otot skelet. Konsentrasi dalam plasma kurang lebih 2,5 mmol/liter. Kalsium merupakan komponen prinsip dari tulang juga merupakan ion yang penting untuk pembekuan darah, pelepasan *neurotransmitter*, kontraksi otot dan regulasi intrasel ⁽²¹⁾.

Kalsium adalah kation metal divalen. Perbedaan ini berarti bahwa sistem biologis biasanya dapat membedakan antara dua kation. Kalsium biasanya ditemukan pada konsentrasi beberapa milimolar dalam cairan fisiologis ekstrasel, tetapi konsentrasi kalsium bebas didalam sel yang sedang istirahat dipertahankan pada atau dibawah 100 nM. Walaupun kalsium mempunyai sejumlah peran ekstrasel penting, sebagai contoh dalam mengatur pembekuan darah, atau memelihara integritas struktural

membran biologis, tetapi yang akan dibahas dalam artikel ini adalah peran intraselnya, khususnya tentang alat-alat yang mengontrol masuknya kalsium kedalam sel. Peran penting kalsium dalam larutan fisiologis telah diketahui selama lebih dari seabad menyusul penelitian perintis oleh Ringer dan Locke. Baru-baru ini telah menjadi jelas bahwa kalsium terlibat dalam seluruh proses biologis, mulai dari kontrol permeabilitas membran sampai regulasi metabolik, bentuk sel dan ekspresi gen ⁽²²⁾.

Mekanisme Pemasukan Kalsium ⁽²³⁾.

Pemasukan kalsium tergantung voltase. Pemasukan kalsium yang tergantung voltase melibatkan pembukaan kanal kalsium yang sensitif voltase. Kanal kalsium yang tergantung voltase adalah suatu grup molekul heterogen yang mungkin dapat dikenali secara elektrofisiologis maupun secara farmakologis. Biasanya kanal-kanal tersebut dapat dibagi menjadi empat jenis : yaitu L, T, N dan P.

Kanal tipe-L diaktivasi oleh voltase tinggi dan diregulasi oleh *1,4-dihydropyridine*. Ini ditemukan diseluruh jaringan-jaringan yang dapat tereksitasi dan juga penting dalam jaringan yang tidak dapat tereksitasi. Ini adalah jalur utama untuk masuknya kalsium dalam jantung dan sel otot polos. Kanal ini dapat diblokade oleh antagonis kalsium misalnya verapamil, diltiazam dan beberapa *dihydropyridine*. Walaupun digolongkan sebagai kanal yang tergantung voltase, tetapi pembukaannya dapat didorong oleh berbagai kondisi. Di dalam jantung, efek inotropik positif yang telah dikenal dengan baik dari katekolamin adalah disebabkan oleh kerjanya dalam mendorong pembukaan kanal ini. Ini terutama disebabkan oleh fosforilasi oleh protein kinase siklik yang

tergantung AMP, tetapi pengaturan langsung terhadap kanal oleh protein pengikat GTP stimulator, yaitu Gs, juga telah dilaporkan. Fosforilasi yang tergantung kalsium juga dapat menyebabkan pembukaan kanal.

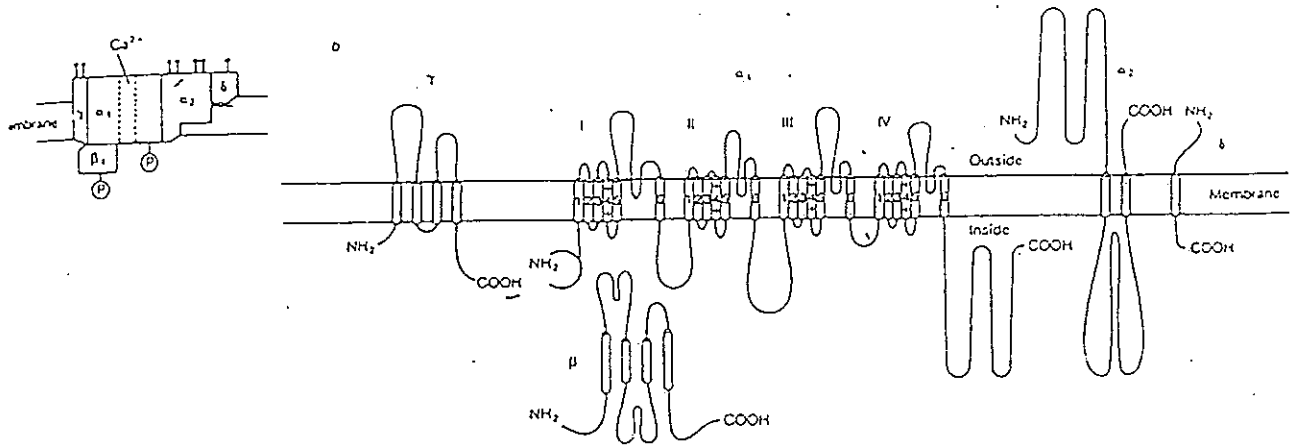
Struktur kanal-L pada otot skelet telah diketahui secara cukup rinci. Lima subunit telah berhasil diisolasi dan dikelompokkan : yaitu α_1 , dan α_2 , beta, gama dan delta. Subunit α_1 , adalah paling besar, dengan Mr 212.000. Ini tampaknya terbuat dari 24 heliks transmembran, tersusun dalam empat blok yang simetris, suatu susunan struktur yang sangat serupa dengan kanal Na^+ .

Kanal kalsium tipe-T diaktivasi oleh depolarisasi kecil, ini berbeda dengan kanal tipe-L. Kanal ini juga memperlihatkan inaktivasi dengan cepat. Kanal ini lebih sensitif terhadap Ni^{2+} dibandingkan kanal tipe-L, tetapi agak tidak sensitif terhadap *dehydroypyridine*. Distribusinya tersebar luas, dan fungsi fisiologis yang paling jelas adalah untuk mendukung aktivitas pacemaker di dalam jantung.

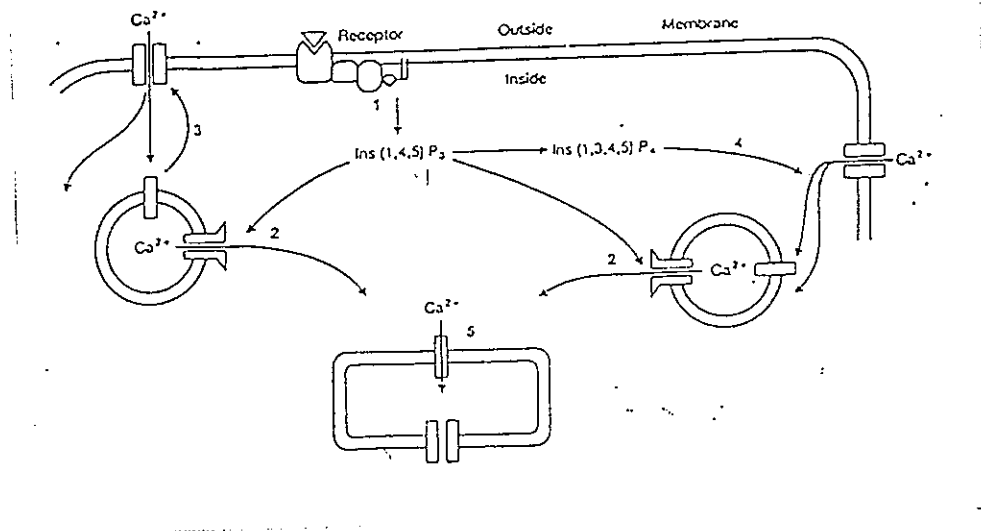
Kanal tipe-N menyerupai kanal-L, yaitu teraktivasi oleh voltase tinggi, tetapi tidak sensitif terhadap *dihydroypyridine*. Kanal ini dapat diblokade oleh *omega-conotoxin*. Kanal ini pada umumnya terbatas pada neuron, dimana pada sejumlah tipe, kanal ini bertanggung jawab untuk masuknya kalsium yang diperlukan untuk pelepasan *neurotransmitter*.

Kanal tipe-P didapati didalam sel Purkinje serebelar dan secara farmakologis dikenal oleh sifatnya yang tidak sensitif terhadap *dihydroypyridine* dan *omega-conotoxin*, tetapi dapat diblokade oleh racun laba-laba. Sangat sedikit yang diketahui tentang

struktur kanal ini, dan ini mungkin merupakan family yang heterogen secara molekuler.



Gambar 2. Struktur subunit dari saluran otot rangka dan kalsium
Diambil dari kepustakaan no. 23



Gambar 3. Skema dari pelepasan inositol phospat mediator
Diambil dari kepustakaan no. 24

Pelepasan Kalsium Intrasel ⁽²⁴⁾.

Pelepasan kalsium yang diperantarai *inositol-phosphate*.

Alat-alat utama dengan mana hormon dan neurotransmitter melepaskan kalsium dari simpanan internal adalah pembuatan *InsP₃* oleh kerja *fosfolipase-C (PLC)* terhadap *phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (Ptd Ins₂PIP₂)*. PLC diaktivasi oleh mekanisme yang bermedia protein-G. Jalur *Insp₃* untuk pelepasan kalsium adalah penting baik pada sel yang dapat dieksitasi maupun pada sel yang tidak dapat dieksitasi. *InsP₃* yang diproduksi, dengan cepat berdifusi kedalam sitoplasma, dimana ini melepaskan kalsium dari simpanan nonmitokondrial. Pada sejumlah jaringan ini tampak berkaitan erat dengan retikulum endoplasma : tetapi, dalam jaringan yang lain, khususnya neutrofil yang mengandung sedikit retikulum endoplasma, ada petunjuk bahwa suatu organel terpisah, yaitu kalsisom, merupakan penyimpanan yang sensitif *InsP₃*. Ini

tampaknya berlokasi tepat dibawah membran plasma. Organel pelepas kalsium tentu mempunyai reseptor untuk $InsP_3$ dan juga harus mempunyai pompa kalsium (Ca^{2+} - ATPase) untuk memungkinkan pengisian kembali, dan protein pengikat kalsium yang berlokasi didalam misalnya calreticulin untuk bekerja sebagai penyimpan kalsium. Tetapi untuk mengukur ketiga aktivitas ini secara simultan. Adalah mungkin bahwa tipe sel yang berbeda-beda secara progresif menggunakan organel pelepas kalsium yang lebih khusus, tergantung pada fungsinya. Dengan demikian mungkin ada suatu kontinum mulai dari retikulum endoplasma khusus ke kalsisom yang khas. Adalah sangat jelas bahwa disamping simpanan kalsium dapat dilepaskan oleh $InsP_3$, sel juga mengandung penyimpanan kalsium yang seperti retikulum endoplasma yang tidak sensitif terhadap $InsP_3$.

PELEPASAN KALSIUM BERMEDIA VOLTASE.

Pada otot skelet, kalsium yang diperlukan untuk kontraksi *twitch* cepat disimpan secara intraseluler didalam retikulum sarkoplasma. Ini dilepaskan melalui perubahan voltase pada permukaan membran plasma, yang membentuk tubulus-T khusus untuk membentuk suatu ikatan yang erat dengan retikulum sarkoplasma. Pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma dapat diatur oleh *alkoloid ryanodine* tanaman, dan senyawa ini telah digunakan sebagai alat untuk berperan sebagai kanal pelepasan. Protein tersebut mempunyai subunit dengan Mr 560.000 dengan homologi yang signifikan kepada reseptor $InsP_3$. Seperti halnya reseptor $InsP_3$, protein aslinya ada sebagai tetramer, dan fungsi sebagai kanal kalsium. Ini tampaknya berinteraksi dengan

kanal kalsium tipe-L otot skelet, yang bekerja sebagai sensor voltase, memberikan hubungan antara depolarisasi membran dengan pelepasan kalsium.

PROTEIN PENGIKAT KALSIUM ^(23,24)

Kalsium dalam bentuk ion Ca^{2+} adalah esensial untuk bekerjanya banyak fenomena sel dan banyak efeknya yang diperantarai oleh protein pengikat kalsium (*CaBP*). Ada berbagai jenis protein seperti ini, beberapa mempunyai afinitas rendah untuk kalsium, mengikatnya hanya pada konsentrasi milimolar, dan beberapa mempunyai afinitas tinggi, mengikatnya pada kisaran mikromolar sampai nanomolar. Di luar sel, di mana kadar Ca^{2+} adalah tinggi (1-5 mM), Ca^{2+} adalah ko-faktor yang esensial untuk molekul adhesi tertentu dan faktor koagulasi darah. Di dalam sel, didalam sitosol, kadar Ca^{2+} bebas yang tidak aktif adalah sangat rendah (kira-kira 50nM) dan penambahan kecil atas Ca^{2+} akan melaksanakan fungsi kurir-kedua.

Ca^{2+} intraseluler mempunyai peranan utama dalam mengontrol gerakan sitoskelet dan kontraksi otot, dan banyak *CaBP* terlibat dalam proses-proses ini. Ini meliputi calmodulin, calpain, dan banyak lagi yang mempunyai peranan yang terlokalisir. Dengan demikian beberapa protein yang terkait dengan actomyosin atau dengan sitoskeleton mempunyai sifat mengikat yang tergantung Ca^{2+} (termasuk troponin C, *spectrin* dan *alpha-actinin*) atau diregulasi oleh protein kinase yang tergantung Ca^{2+} /calmodulin (termasuk rantai ringan miosin dan *caldesmon*).

Didalam organel intrasel terdapat *CaBP* yang mempunyai afinitas rendah dan tinggi yang menyokong penyimpanan kalsium, terutama didalam retikulum endoplasma dan

didalam retikulum sarkoplasma sel otot. Pada membran sel terdapat pompa kalsium (ATPase dan penukar $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$).

Troponin C. Ini adalah protein yang serupa dengan calmodulin tetapi ini terbatas pada otot, dimana protein ini memperantarai aktivasi actomyosin oleh Ca^{2+} melalui perubahan yang tergantung Ca^{2+} pada struktur kompleks actin-myosin-tropomyosin-troponin. Troponin C mempunyai dua tempat yang secara kompetitif mengikat Ca^{2+} (10^{-7}M) dan Mg^{2+} (10^{-3}M), dan dua tempat yang secara lebih lemah mengikat Ca^{2+} saja (10^{-5}M).

KANAL ION ⁽²⁴⁾

Kanal ion mempunyai peranan vital dalam perantaraan intrasel, yaitu ini memungkinkan gerakan bebas ion-ion tertentu menuruni gradien elektrokimianya ketika kanal tersebut terbuka dalam respon kepada penempelan oleh suatu ligand, atau perubahan pada potensial membran. Peranan ini digambarkan sebagai urutan peristiwa yang mengakibatkan kontraksi otot skelet. Stimulasi awal dari sebuah neuron sensorik memicu suatu gelombang depolarisasi membran pada neuron motor, diperantarai oleh kanal natrium yang tergantung voltase. Kanal ini membuka dalam respon kepada perubahan yang terlokalisasi pada potensial membran yang dipertahankan oleh pompa Na^+ , K^+ . Perubahan dalam potensial berasal dari aliran ion Na^+ melalui suatu kanal tertentu yang menyebabkan kanal disebelahnya membuka yang dengan demikian menyebarkan gelombang perubahan potensial (depolarisasi). Datangnya gelombang depolarisasi pada sinaps neuromuskuler (lempeng-akhir motor)

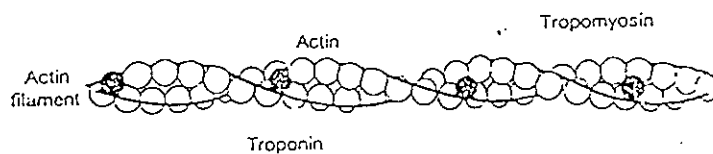
mengaktivasi kanal Ca^{2+} yang tergantung voltase didalam neuron. Hilangnya gradien Ca^{2+} , yang biasanya digunakan oleh pompa Ca^{2+} , memicu pelepasan *neurotransmitter* (asetil kolin) kedalam celah sinaps. Asetilkolin bebas tersebut berdifusi melintasi celah dan menempel pada reseptor spesifik pada membran sel otot. Reseptor ini kemudian bekerja sebagai kanal kation yang tergantung ligand, yang permeabel terhadap ion Na^+ dan K^+ . Aliran ion ini menyebabkan depolarisasi pada membran sel otot, mengaktivasi kanal Ca^{2+} yang tergantung voltase, yang sebagian besar berlokasi didalam retikulum sarkoplasma. Kenaikan yang ditimbulkan pada Ca^{2+} sitosolik memicu kontraksi otot karena ion Ca^{2+} mengikat pada komponen troponin pada filamen otot.

II.3. SUSUNAN OTOT .

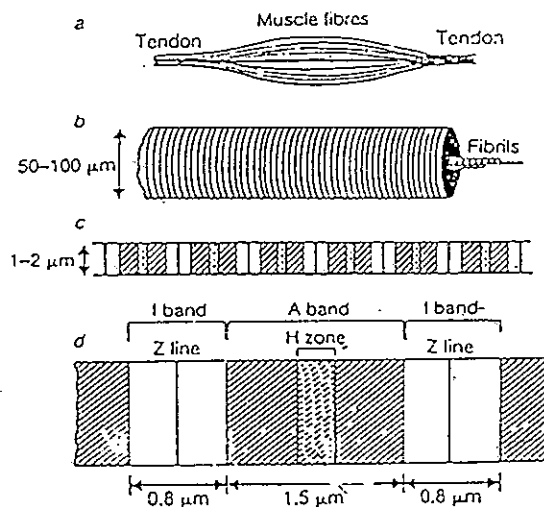
A. STRUKTUR ⁽²⁵⁾

Otot lurik memperlihatkan struktur yang sangat teratur yang tampak jelas ketika dilihat dengan mikroskop atau dalam skala molekul. Gambar memperlihatkan susunan serat tunggal dalam keseluruhan otot. Serat otot tunggal, yang juga merupakan unit paling kecil dari otot yang mampu mempertahankan kontraksi, mempunyai diameter yang berkisar antara 10 sampai 200 mikrometer, panjang serat tunggal mengandung sejumlah miofibril (diameter 1-2 μm). Miofibril mempunyai penampilan bergaris-garis apabila dilihat dengan mikroskop cahaya atau mikroskop elektron yang disebabkan oleh variasi periodik densitas disepanjang aksis serat; masing-masing unit yang berulang dikenal sebagai sarkomer. Ada dua daerah yang

berbatas tegas didalam sarkomer; daerah dengan densitas yang lebih tinggi yang tampak lebih gelap disebut band A, dan daerah dengan densitas lebih rendah, disebut band I. Ada dipusat band A adalah suatu daerah yang lebih cerah yang dikenal sebagai band-H dengan garis gelap yang relatif tajam dibagian tengah, yang disebut band M. Sarkomere mempunyai garis-garis gelap yang dikenal sebagai garis Z.



Gambar 4. Gambaran pipa yang terdiri dari filamen tebal : Miosin, filamen tipis : aktin dan trpomiosin
Diambil dari kepustakaan no. 25



Gambar 5. Susunan serat tunggal pada keseluruhan otot.
Diambil dari kepustakaan no. 25

B. KONTRAKSI ⁽²⁶⁾

Suatu observasi yang penting, yang dibuat pada tahun 1950-an, adalah bahwa band-A tetap mempunyai panjang yang konstan baik pada otot yang berkontraksi walaupun ada fakta bahwa sarkomer memendek, maupun pada otot yang diregangkan, dimana sarkomer memanjang, walaupun band-I berkurang dalam eksperimen ini. Band-I yang panjangnya bervariasi tersebut menunjukkan bahwa terjadi pergeseran satu sama lain antara filamen tebal dan tipis, dimana kedua filamen mempunyai panjang yang konstan, tetapi satu sisi dari filamen tipis tersebut ditambatkan pada garis-z. Gambar dari mikroskop elektron resolusi tinggi untuk sisi tipis otot lurik memperlihatkan adanya dua filamen dengan lebih jelas dibandingkan dengan yang mungkin terlihat dengan mikroskop optik. Ada petunjuk bahwa kepala miosin mempunyai peranan penting dalam pembangkitan kekuatan dengan cara menempel pada aktin dan membuat gerakan relatif di antara filamen tebal dan tipis. Ini dikenal sebagai model berayun menyeberang jembatan. Diharapkan bahwa jembatan tersebut bekerja sebagai pembangkit kekuatan yang independen, kekuatan diarahkan ke bagian tengah sarkomer dari kedua sisi. Pengukuran akurat yang dilakukan berikutnya terhadap besarnya tension (atau kekuatan) yang dibangkitkan oleh otot sebagai fungsi meregang dan memendek secara reversibel, telah dengan kuat mendukung model ini.

YANG BERBASIS FILAMEN TIPIS

Suatu sistem membran yang rumit ada disepanjang otot lurik, yang dikenal sebagai retikulum sarkoplasma (RS), yang mempunyai cadangan ion kalsium. Ketika datang

impuls saraf maka membran sarkoplasma mengalami depolarisasi dan mengakibatkan pelepasan Ca^{2+} kedalam sitosol dan menimbulkan kontraksi. Pada akhir stimulasi, pompa ion Ca^{2+} (Ca^{2+} -ATPase) di membran RS menyingkirkan Ca^{2+} dari sitosol dan menyimpannya kembali didalam RS. Diperkirakan bahwa Ca^{2+} bebas menempel pada *TnC*, menimbulkan suatu perubahan bentuk didalam molekul. Perubahan pada bentuk *TnC* menyebabkan suatu pergeseran sudut pada molekul tropomiosin, yang biasanya menempati posisi yang menghalangi interaksi antara aktin dan miosin-S1. Karena sebab-sebab yang telah jelas ini disebut sebagai model *bloking steric*. Baru-baru ini bukti dari defraksi sinar-X menunjukkan bahwa pergeseran tropomiosin dalam respon kepada pelepasan Ca^{2+} adalah perubahan struktural pertama yang terlihat selama fase-fase awal kontraksi dan tampaknya merupakan prasarat untuk berlangsungnya interaksi aktomiosin. Apabila impuls saraf melambat dan Ca^{2+} disekuestrasi kembali kedalam kompartemen penyimpanan, maka tropomiosin bergerak kembali ke posisi semula, dan interaksi aktomiosin kembali diinhibisi. Ada sejumlah beda pendapat tentang interpretasi yang rinci tentang hasil-hasil sinar X dan, menurut suatu hipotesis alternatif, pada awal pengikatan kepala miosin menimbulkan distorsi pada geometri lokal filamen aktin yang memungkinkan berlangsungnya interaksi lebih jauh.

YANG BERDASAR FILAMEN TEBAL.

Regulasi yang berkaitan dengan miosin mungkin bersifat langsung atau tidak langsung; kedua proses adalah bermedia Ca^{2+} tetapi sangat berbeda dengan regulasi

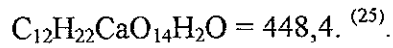
yang berbasis filamen tipis. Dalam proses tidak langsung tersebut, yang terjadi pada otot polos ketika kadar Ca^{2+} naik diatas tingkat yang kritikal, suatu enzim yang dikenal sebagai kinase rantai ringan miosin diaktivasi. Ini mendorong fosforilasi rantai ringan pengatur miosin. Diperkirakan bahwa rantai ringan yang tidak difosforilasi mencegah kepala miosin dari membuat perubahan bentuk yang menghasilkan langkah yang membangkitkan kekuatan, kemungkinan dengan menginhibisi gerakan relatif domain kepala. Dalam bentuk langsung regulasi miosin, yang digunakan oleh otot skelet, Ca^{2+} bekerja dengan cara menempel langsung ke miosin yang kemudian dapat melaksanakan interaksi dengan aktin.

KONTRAKSI OTOT RANGKA ^(24,25)

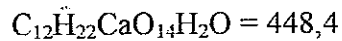
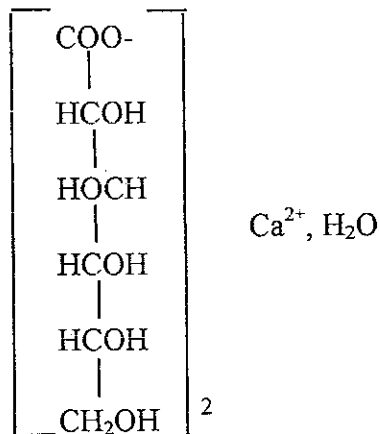
Otot rangka disusun dari sejumlah serabut otot. Dalam sitoplasma sel otot mengandung miofibril-miofibril yang tersusun dalam barisan sejajar. Gambaran pipa dan garis sejajar yang terbentuk menghasilkan barisan sarkomer berulang dan sarkomer ini yang merupakan unit kontraksi dari otot. Sarkomer dibentuk dari 2 tipe filamen yaitu filamen tebal yang terdiri dari miosin, dan filamen tipis yang terdiri dari aktin dan tropomiosin. Tiap-tiap molekul tropomiosin meluas sepanjang 400 Angstrom dan yang melekat pada setiap molekul tropomiosin adalah protein troponin. Troponin mempunyai afinitas yang tinggi untuk ion kalsium.

II.4. KALSIMUM GLUKONAS

Kalsium glukonas terdiri dari sitrat, karbonat solubel, bikarbonat, fosfat, tartreas dan sulfat. Adapun rumus bangunnya adalah sebagai berikut :



Calcium Gluconate



OTHER NAMES : Cale.Glucon,; Calcii Gluconas

Gambar 6. Diambil dari : The Pharmaceutical Codex. 1979 : 125

Kegunaan dari kalsium glukonas adalah : penggantian elektrolit, inotropik positif, pengobatan hiperkalemia, hipermagnesia dan kelebihan dosis antagonis kalsium.

Dosis: IV : 10% dalam 10cc tak boleh melebihi kecepatan 1 ml/menit

PO : 500 - 2000 mg sesuai yang diperlukan.

Eliminasi : traktus digestivus dan ginjal

Kemasan : suntikan larutan 10%

tablet 500 mg (45 mg kalsium), 650 mg (58,5 mg kalsium), 11 g
(90 mg kalsium)

Peyimpanan : suntikan pada suhu kamar (15-30°C)

Farmakologi :

Kalsium penting untuk mempertahankan integritas fungsional susunan saraf otot, sistem skelet, membran sel dan permeabilitas kapiler, juga penting untuk kontraksi jantung, otot polos dan rangka, fungsi ginjal, pernapasan dan koagulasi darah. Peningkatan curah jantung mengikuti suatu peningkatan kontaktilitas miokard dan penurunan tahanan vaskuler perifer dan berkaitan dengan penurunan nadi. Kalsium glukonas 10% kurang mengiritasi vena dan memberikan 3 kali lebih sedikit (90 mg/4,5 mEG/g) daripada volume yang sama dari kalsium klorida 10% (270 mg/134,5 mEG/g).

Farmakokinetik :

Mulai kerja : IV kurang dari 30 detik (penggantian elektrolit dan efek inotropik)

Efek puncak : IV kurang dari satu menit (penggantian elektrolit dan efek inotropik)

Lama kerja : IV 10-20 menit (efek inotropik)

Interaksi/toksisitas :

Dapat mencetuskan aritmia pada pasien dengan pemakaian obat-obat digitalisasi, mengantagonisir efek verpamil dan penyekat saluran kalsium lainnya, magnesium : pengelupasan dan nekrosis dengan eksstravasi, suntikan IM atau SK : jika dicampur membentuk kompleks dengan antibiotik tetrasiklin, secara kimiawi tidak kompatibel dalam campuran parenteral dari karbonat fosfat, sulfat atau tartrat⁽²⁸⁾.

- Preparat.

1. Bentuk tablet
2. Bentuk injeksi

Kalsium glukonas ini dapat dipakai juga untuk terapi hiperkalemi, hipokalsemia, defisiensi kalsium. Menyuntikan injeksi kalsium glukonas hendaknya jangan terlalu cepat karena dapat menimbulkan beberapa macam gejala antara lain :^(29,30)

1. vasodilatasi perifer.
2. rasa terbakar
3. muka kemerahan.

Adapun gangguan metabolisme kalsium kita bagi menjadi dua yaitu hiperkalsemi dan hipokalsemi. Patogenesis terjadinya hiperkalsemi (walaupun jarang terjadi) adalah bila kecepatan kalsium masuk ke dalam darah lebih cepat dari pengeluaran dari dalam darah. Jadi dapat dikatakan bahwa patogenesis hiper kalsemi merupakan kombinasi dari resorpsi kalsium tulang yang berlebihan, absorpsi kalsium

melalui saluran cerna yang berlebihan dan kegagalan klirens kalsium melalui ginjal dalam keadaan normal kadar serum kalsium total dipertahankan 8,5-10,7 mg%.⁽²⁴⁾

Manifestasi klinis dari hiperkalsemia adalah sebagai berikut : (tabel I).

Tabel 1. Manifestasi Klinis Hiperkalsemi
Diambil dari kepustakaan no. 28

- | |
|--|
| <p>a. Neuromuskular</p> <ul style="list-style-type: none">banyak tidurgangguan kemampuan berkonsentrasigangguan kesadaransakit kepaladepresikelemahan otothiporefleksiparalisis <p>b. Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">nafsu makan turunmualmuntah-muntahkonstipasipankreatitisulkus peptik <p>c. Ginjal</p> <ul style="list-style-type: none">poliuriaolidipsigangguan fungsi ginjalkemampuan konsentrasi urin menurunnefrolitiasisnefrokalsinosis <p>d. Kardiovaskular</p> <ul style="list-style-type: none">hipertensiperubahan EKG : Q-T Interval memendekbradikardiaA-V blok derajat Ilebih sensitif terhadap digitalis <p>e. Lain-lain</p> <ul style="list-style-type: none">dehidrasikalsifikasi metastasis |
|--|

Untuk mengatasi hiperkalsemi dengan meningkatkan ekskresi kalsium oleh ginjal yaitu : reekspansi volume dengan infus cepat dengan NaCl 2 -4 liter sehari selama 48 jam (monitor overload), kalsium dikeluarkan dengan forced saline diuresis (kalau ada oveload berikan furosemid).

Sedangkan pada hipokalsemia manifestasi klinis bervariasi mulai dari kelainan biokimia tanpa gejala sampai keadaan yang mengancam jiwa. Timbulnya gejala hipokalsemia juga dipengaruhi oleh keseimbangan asam basa. Dalam keadaan alkalosis kadar kalsium ion menurun oleh karena banyak kalsium terikat dengan protein. Sebaliknya akan terjadi dalam keadaan asidosis. Manifestasi klinis dari hipokalsemi adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Manifestasi Klinis Hipokalsemia
Diambil dari kepustakaan no. 28

Iritabilitas neuromuskular parestesia tanda Chevostek tanda Trousseau tetani kejang Q-T interval memanjang pada EKG

Untuk mengatasi hipokalsemi : diberi suntikan kalsium glukonas 10% IV.
Dilartukan dalam 150 cc D5% infus dalam waktu 10 menit

II.5. SUKSAMETONIUM

Suksametonium (*succinylcholin*) pertama kali dilaporkan pada tahun 1906 oleh Hunt dan Taveau. Merupakan agent yang bereaksi cepat menurut standar farmakologi. Efek samping berhubungan dengan kemampuannya untuk mempertahankan reseptor agar kanal terbuka untuk waktu lama. Kondisi ini menimbulkan arus ion-ion potasium dari dalam ke luar sel. Suksamentonium diperkenalkan dalam praktek klinis beberapa dekade sebelum metode dan prinsip farmakokinetik ditemukan. Suksamentonium dihidrolisa dengan cepat oleh kolinesterase plasma. Pemecahan secara cepat tergantung pada aktifitas enzim.

Pemberian suksamentonium ini sering menimbulkan efek fasikulasi dan diikuti oleh spasme otot yang tak terkoordinasi yang tampak sebagai kontraksi yang kuat, khususnya pada orang dewasa yang berotot kuat. Fasikulasi ini jarang terjadi pada bayi dan anak. Adapun kejang otot akibat pemberian suksamentonium ini tidak sinkron seperti pada kontraksi otot normal, hal ini disebabkan karena adanya perbedaan konsentrasi dari suksamentonium pada tiap otot. Pasien yang mendapatkan suksamentonium seringkali mengeluh akan rasa sakit otot 24 dan 48 jam setelah pembedahan. Rasa sakit ini mirip dengan rasa sakit setelah latihan berat yang disebabkan karena kontraksi^(31,32).

- Efek samping dan komplikasi.

- *Efek samping* :⁽³²⁾.

1. Fasikulasi

Fasikulasi otot sering terjadi. Fasikulasi tunggal disebabkan oleh kontraksi semua otot skelet yang sinkron. Fasikulasi yang satu dan yang lain timbulnya bersamaan sehingga menyebabkan tonus otot meninggi dan kadang terjadi gerakan-gerakan. Fasikulasi ini dapat juga berasal dari reseptor nikotinik kolinergik serabut-serabut intrafusal otot spindles. Hal ini menyebabkan meningkatnya kontraksi unit-unit motor.

Rangsangan langsung suksametonium terhadap motor end plate akan menyebabkan kontraksi yang tak sinkron serabut-serabut otot tunggal. Hal ini menyebabkan robeknya serabut otot sehingga kreatin fosfokinase akan keluar dari sel otot mengikuti aliran darah. Jika fasikulasi sangat hebat akan diikuti peningkatan kreatin fosfokinase, kalilum dan peningkatan mioglobin dalam darah.

2. Nyeri otot pasca operasi

Banyak dilaporkan kejadian nyeri otot setelah pemakaian suksametonium, khususnya pada daerah bahu, punggung kadang melebihi rasa tak menyenangkan dari operasi itu sendiri. Ada peneliti yang menyimpulkan bahwa suksametonium menyebabkan otot sakit akibat dari kerusakan otot karena ketidaksinkronnya kontraksi serabut otot yang berdekatan sebelum onset paralisis. Adapun untuk mengurangi nyeri otot dipakai beberapa cara antara lain dengan pemberian kalsium glukonas intravena sebelumnya. Kontraksi otot yang tak sinkron dan tak terkoordinasi

ini dapat menyebabkan robeknya serabut otot. Jika fasikulasi ini sangat hebat maka selain kreatin fosfokinase juga kalsium dan myoglobin akan meningkat dalam darah. Adapun kriteria nyeri otot/mialgia akibat suksametonium menurut White adalah sebagai berikut :⁽³²⁾.

M0 = tidak mengalami nyeri otot

M1 = nyeri otot pada satu sisi tanpa terganggunya aktifitas

M2 = nyeri otot di beberapa tempat atau di satu tempat tapi cukup berat tanpa terganggunya aktifitas

M3 = nyeri otot lebih dari satu tempat dan mengakibatkan terganggunya aktifitas. Misalnya : kesulitan bangun dari tempat tidur, sulit menekuk kepala.

3. Hiperkalemi

Terjadinya hiperkalemi ini kemungkinan besar karena refleksi suatu proliferasi reseptor kolinergik "extrajunctional", tempat asal untuk ion-ion kalium bocor keluar selama depolarisasi naiknya jumlah kalium yang berlebihan ini dapat menyebabkan fibrilasi ventrikel dan berhentinya sirkulasi penderita cedera saraf juga telah terbukti mempunyai resiko yang lebih besar setelah memakai suksametonium.

4. Peningkatan tekanan intragastrik

Efek ini mungkin berhubungan langsung dengan derajat fasikulasi otot oleh suksametonium dan pra pengobatan dengan relaksan otot nondepolarisasi atau dengan lignocain secara efektif menurunkan fasikulasi maupun mengurangi naiknya tekanan

lambung. Suatu peningkatan yang lebih sedikit pada tekanan intragastri terlihat pada anak.

5. Peningkatan tekanan intraokuler.

Pada manusia otot ekstrakuler mengandung serat otot yang diinervasi secara multipel disamping otot yang diinervasi secara tunggal.

Komplikasi : ⁽³¹⁾.

1. Hipertermi maligna

Suatu hipersensitivitas yang jarang dijumpai. Terjadi pada 1 : 50.000 kasus dan didahului dengan takipnu, takikardi, hipermetabolisme, aritmia dan meningkatnya suhu dan kadang-kadang kekakuan otot. Mekanisme hipertermi maligna yang setepatnya masih belum sepenuhnya diketahui, walaupun akumulasi intraseluler kalsium selama waktu tersebut diketahui terjadi (Brit 1974).

2. Miotonia kongenita.

Semula disangka sebagai hipertemi maligna. Sindrom ini akibat dari penyakit pada sel otot yang dapat mengakibatkan hipereksitabilitas dan kontraktur dalam respon terhadap rangsangan. Gejala meliputi kontraktur otot yang hebat, lokal atau menyeluruh (talmage dan Mc Kechine 1959) yang dapat berlanjut walaupun pemberian suksametonium dihentikan.

3. Mioglobinuri

Suatu komplikasi yang jarang terjadi. Mekanisme efek ini tak diketahui dan laporan kasus hanya sedikit (Walts, 1975).

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL.

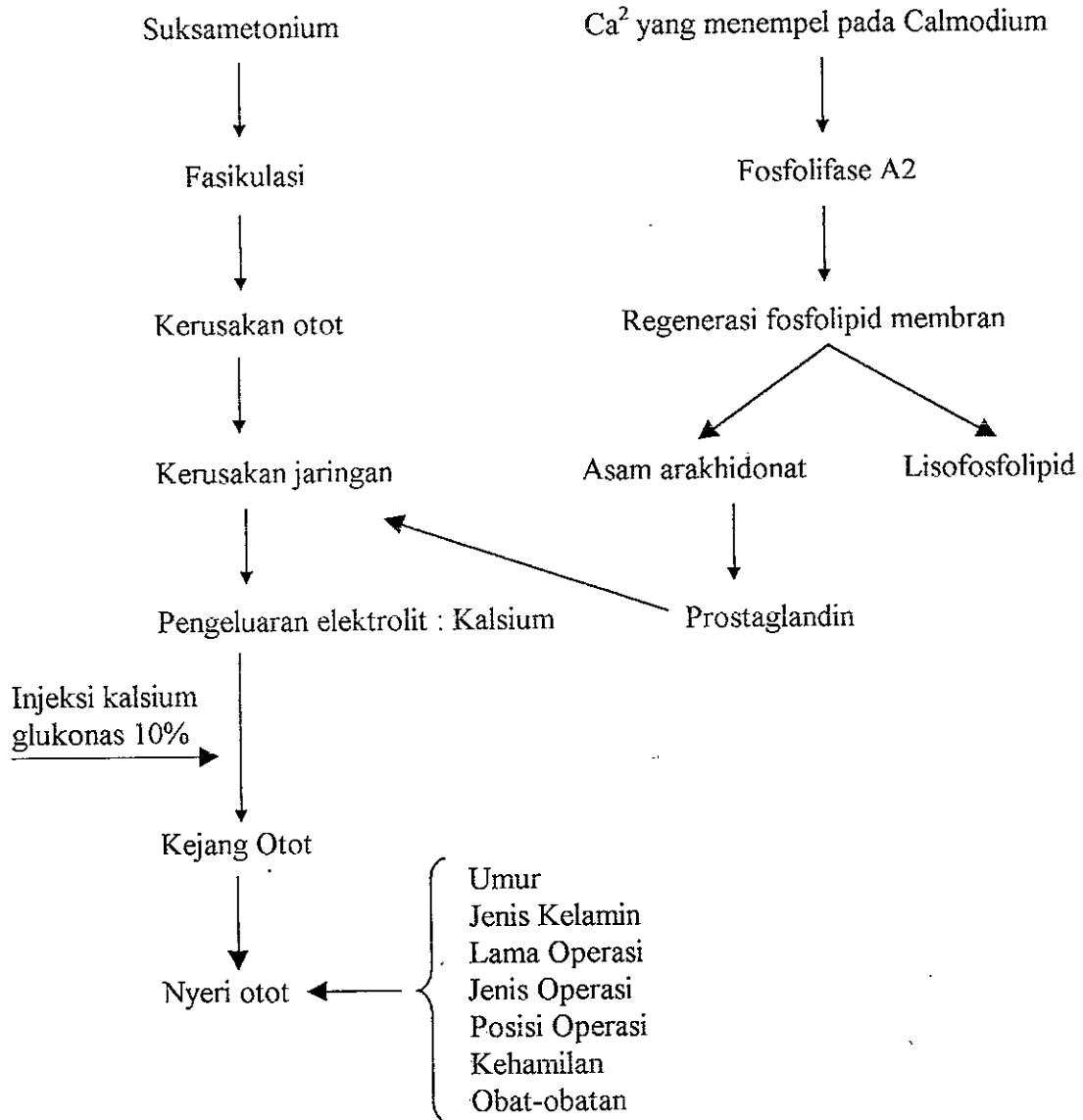
III.1. KERANGKA TEORI

1. Pemberian suksametonium menyebabkan nyeri otot dan penurunan kadar kalsium darah.

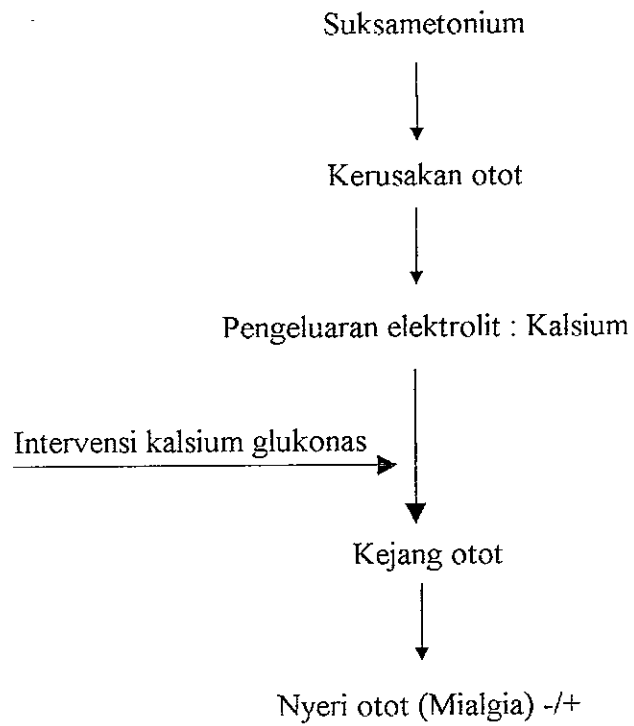
Nyeri otot kemungkinan karena : fasikulasi, hipokalsemi, kerusakan otot

2. Kalsium glukonas mempunyai kemampuan untuk mencegah nyeri otot dengan cara perpindahan elektrolit melewati membran sel.
3. Derajat nyeri otot dipengaruhi oleh : umur, jenis kelamin, penyakit metabolisme, penyakit otot, jenis operasi, lama operasi, obat-obatan, kehamilan dan posisi operasi.

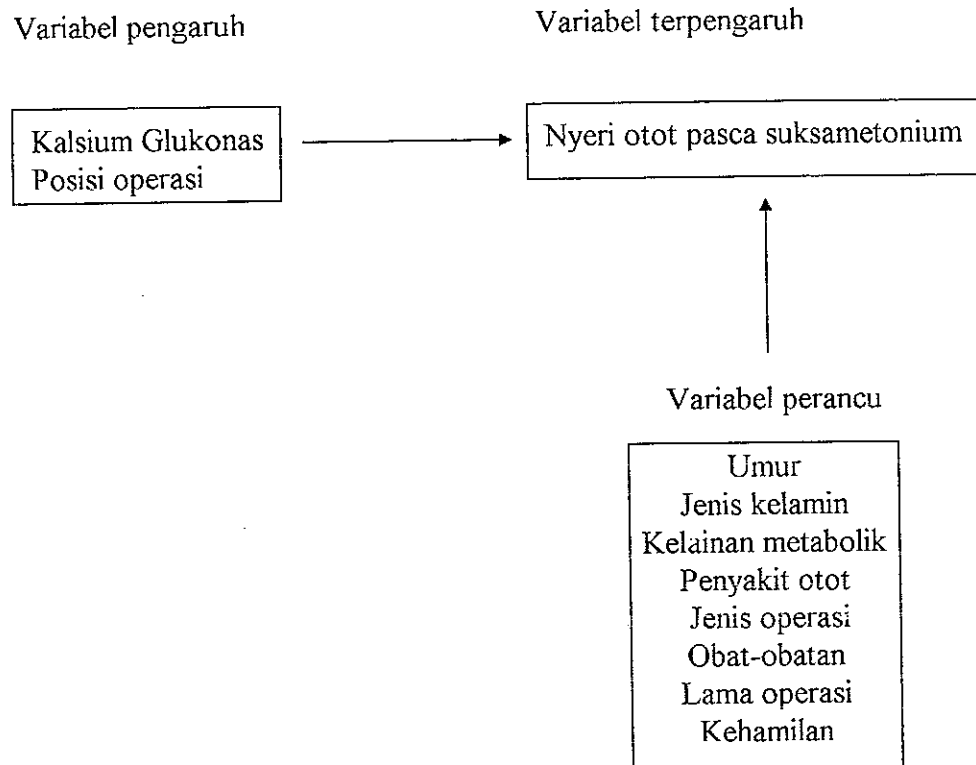
KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.4. HIPOTESIS

Pemberian injeksi kalsium glukonas dapat mengurangi skor nyeri ototn..

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

1. Pemberian injeksi kalsium glukonas I.V adalah pemberian injeksi kalsium glukonas yang diberikan 10% dalam 10 cc sebelum induksi dengan thiopenton dan suksametonium.

2. Nyeri otot (Mialgia). Tingkatan nyeri otot ditentukan berdasarkan kriteria dari White setelah 24 dan 48 jam post operasi dan menggunakan skoring 0-3.

Jenis data : interval.

M0 = tidak mengalami nyeri otot

M1 = nyeri otot pada satu sisi tanpa terganggunya aktifitas

M2 = nyeri otot di beberapa tempat atau di satu tempat tapi cukup berat tanpa terganggunya aktifitas

M3 = nyeri otot lebih dari satu tempat dan mengakibatkan terganggunya aktifitas. Misalnya : kesulitan bangun dari tempat tidur, sulit menekuk kepala.

3. Kadar kalsium darah. Dilakukan pemeriksaan kalsium darah oleh laboratorium sentral RSDK dengan satuan mmol % dengan alat spektrofotometer dengan ketelitian 0,1 mg. Jenis data : interval.

4. Jenis operasi yang dikerjakan adalah operasi daerah perut bagian bawah.

5. Lama operasi : tidak lebih dari 2 jam

6. Posisi pasien : posisi terlentang pada saat operasi.

7. Keluhan atau efek samping yang timbul dicatat.

III.6. 1. KRITERIA INKLUSI

- Usia 16 – 40 tahun
- Laki-laki/perempuan
- Status fisik : ASA I – II
- Berat badan ideal
- Posisi operasi : terlentang
- Lama operasi : tidak lebih dari 2 jam
- Jenis operasi : operasi perut bagian bawah

2. KRITERIA EKSKLUSI

- Kelainan otot
- Kelainan metabolik
- Tidak dalam pengobatan kalsium glukonas
- Kehamilan

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

IV.1.1. Subyek Penelitian

Semua penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum pada operasi perut bagian bawah dan memenuhi kriteria penelitian.

IV.1.2. Tempat Penelitian

Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.

IV.1.3. Waktu Penelitian

Dimulai sejak bulan Desember 2000 sampai dengan Januari 2001.

IV.2. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini dikerjakan dengan sistem *quasi eksperimen*

IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap semua penderita yang diprogram untuk program operasi elektif pada perut bagian bawah di instalasi bedah sentral RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Penderita yang akan diteliti adalah : status fisik ASA I-II, umur 16-40 tahun, berat badan ideal, tanpa kelainan otot, tanpa kelainan metabolis, tidak dalam

pengobatan kalsium glukonas. Mengingat keterbatasan jumlah populasi atau populasi tersebut tidak bisa tersedia dalam waktu yang sama, maka cara penarikan sampelnya menggunakan sistem *consecutive sampling* yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria sampel dimasukkan dalam penelitian sampai mencapai jumlah 50 pasien. Penentuan kelompok intervensi (tambahan pengobatan kalsium glukonas) dilakukan secara *randomisasi sederhana* untuk dua kelompok pengobatan dengan menggunakan tabel random.

Semua penderita diberi penjelasan tentang hal-hal yang berhubungan dengan anestesi yang akan dikerjakan menjelang operasi dan selama dan sesudah operasi serta bersedia mengikuti penelitian. Pasien dikeluarkan dari penelitian apabila menolak perlakuan tersebut dan pasien tak kooperatif.

Adapun rumus untuk penghitungan sampel adalah sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P = 1/2 (P_1 + P_2)$$

$$Q = (1 - P)$$

Dimana P_1 = proporsi nyeri otot untuk grup I = 45%

P_2 = proporsi nyeri otot untuk grup II = 5%

Z_α = nilai batas penerimaan (tingkat kemaknaan) untuk $P = 0,05$, $\alpha = 1,96$

Power penelitian = 80%, maka $\beta = 0,02$ ($Z_\beta = 0,842$)

$$= \frac{(1,96 \sqrt{2(0,25 \cdot 0,75)} + 0,842 \sqrt{0,45 \cdot 0,55 + 0,05 \cdot 0,95})^2}{(0,45 - 0,05)^2}$$

$$n = 23,125 \rightarrow 25 \quad n_{\text{total}} = 50$$

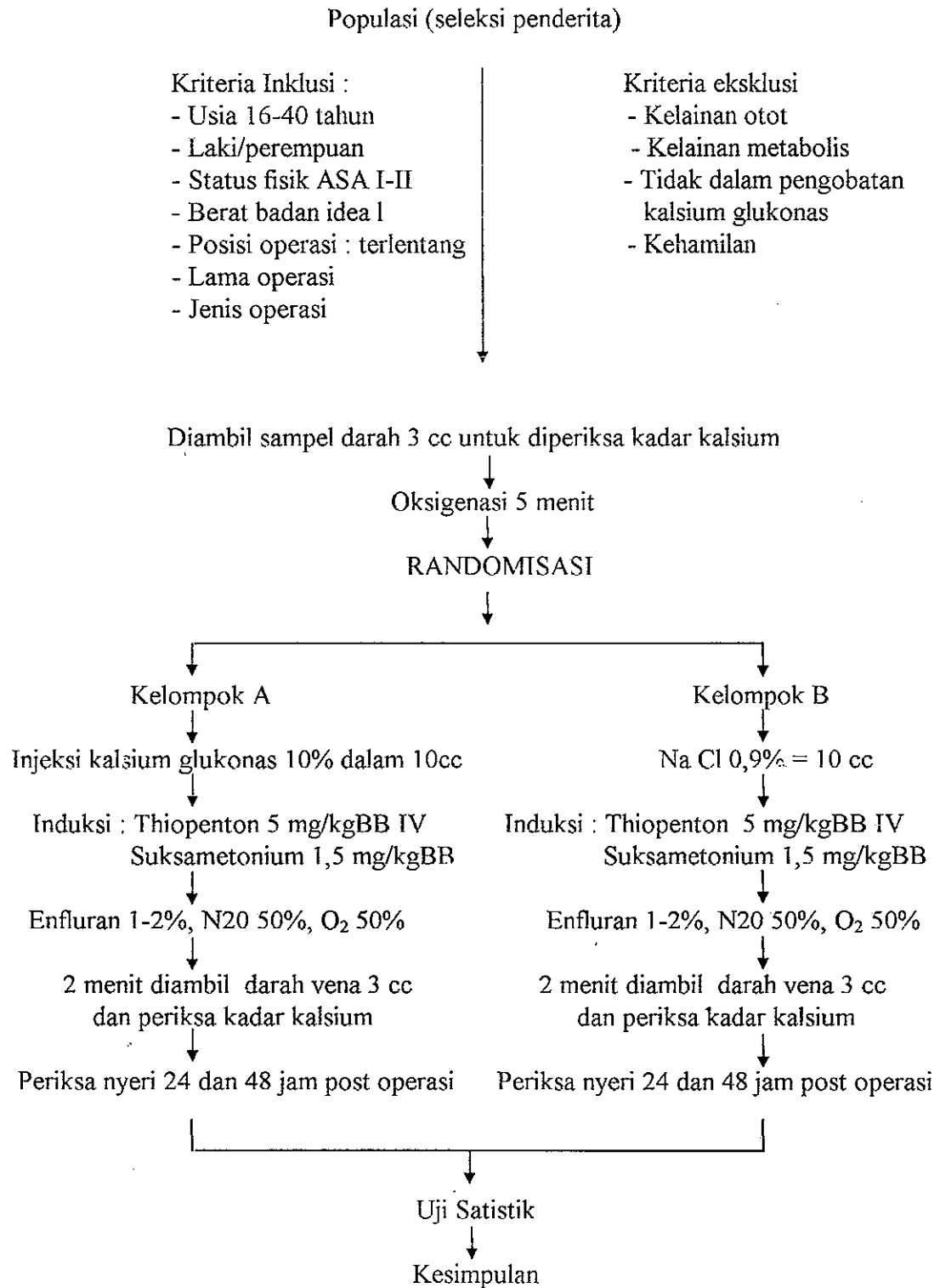
Jadi jumlah sample yang diambil 50

IV.4. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan pra bedah. Tekanan darah dan nadi diukur. 50 pasien yang memenuhi kriteria sampel, secara acak atau random ditentukan untuk diberi tambahan kalsium glukonas atau tidak. Semua penderita mendapat kesempatan dan perlakuan yang sama. Teknik anestesi adalah dengan anestesi umum dengan pipa endotrakeal, respirasi terkontrol, cairan puasa telah dipenuhi sebelum operasi yaitu dengan NaCl fisiologis 0,9%. Pasien dipilih yang akan menjalani operasi pada perut bagian bawah. Saat kunjungan prabedah masing-masing penderita diambil sampel darah 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar kalsium darah.

Induksi dilakukan dengan thiopenton 5 mg/kgBB dan suksametonium 1,5 mg/kgBB untuk fasilitas intubasi. Kemudian diberi enfluran 1-2% dan N2O 50% dan O₂ 50%. Setelah 2 menit diambil darah sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kalsium darah. Skor nyeri diukur 24 dan 48 jam setelah operasi selama 1 kali

IV.5. KERANGKA KERJA PENELITIAN



IV.6. ALAT-ALAT DAN OBAT YANG DIGUNAKAN

IV.6.1. ALAT-ALAT

- Pengukur kadar kalsium darah dengan spektrofotometer
- *Sphyomanometer Criticone Dinamap* untuk mengukur tekanan darah dan laju jantung
- *Stopwatch* dan semprit 5 cc
- Kateter IV 18G dan infus set
- Semprit 10 cc
- Monitor EKG

IV.6.2. OBAT-OBAT

- Injeksi kalsium glukonas 10%
- Infus NaCl 0,9%
- Thiopenton
- Suksametonium

IV.7. ANALISA DATA

1. Data karakteristik pasien dianalisis secara univariat dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar.

2. Perubahan kadar kalsium sebelum dan sesudah operasi di uji dengan pair t-test, apabila kurva kadar kalsium tidak normal maka diuji dengan Wilcoxon Matched Sigma Ranks Test (non parametrik).
3. Perbedaan skor nyeri antara kedua kelompok A dan B di uji dengan independet t-test, apabila kurva skor nyeri tidak normal, digunakan uji Mann-Whitney (non parametrik)
4. Korelasi antara kenaikan kadar kalsium darah dengan skor nyeri otot di uji dengan korelasi Pearson atau Kendall (Non Parametrik).

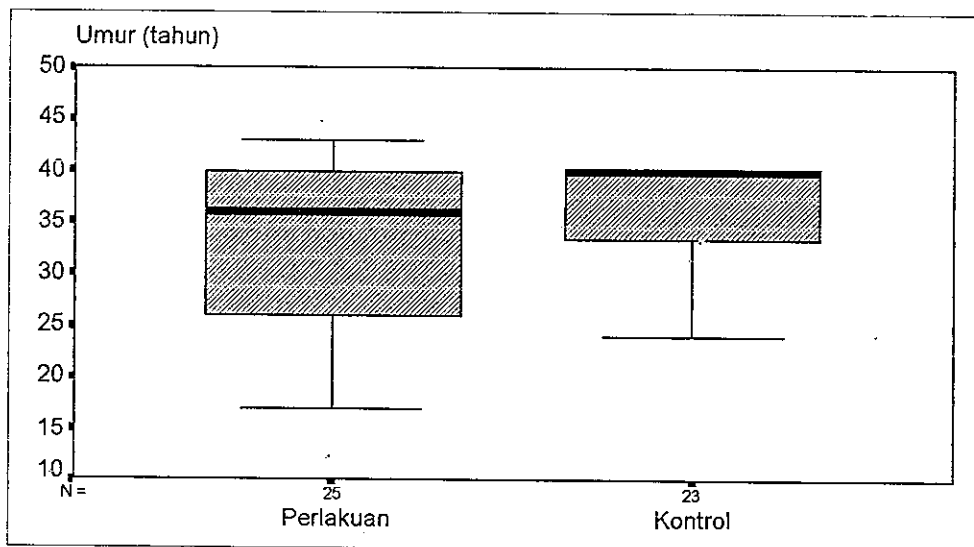
Semua uji statistik menggunakan batas kemaknaan atau tingkat signifikansi 5% atau $p=0,05$. Pengelolaan dan analisis data menggunakan perangkat program SPSS/PC

BAB V

HASIL PENELITIAN

Dipilih 50 penderita yang akan di operasi, secara acak dan buta ganda (*double blind*) penderita terbagi menjadi dua kelompok dan mendapat perlakuan. Ke lima puluh penderita diberi injeksi Suksametanium, dan kelompok yang satu di beri tambahan kalsium glukonas sedangkan kelompok lain sebagai kontrol. Selama penelitian di *dropout* dua penderita yaitu keduanya dari kelompok kontrol oleh karena telah minum analgetika pasca operasi. Gambaran karakteristik responden akan disajikan dalam bentuk gambar atau tabel sebagai berikut.

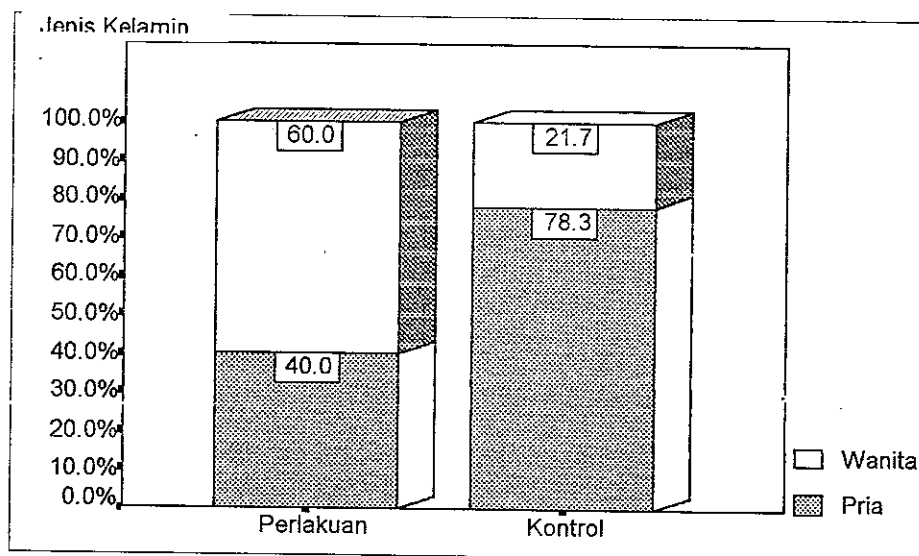
1. Umur penderita.



Gambar 1. Rata-rata umur penderita menurut kelompok perlakuan

Rata-rata umur kelompok perlakuan adalah sedikit lebih muda yaitu 33.2 ± 8.3 tahun dibanding kelompok kontrol yaitu 35.3 ± 6.6 tahun. Namun demikian secara statistik kedua rata-rata umur diatas berbeda tidak bermakna. Sehingga bisa dikatakan bahwa faktor umur tersebar secara merata di dua kelompok. Dengan demikian faktor umur bisa dikendalikan pengaruhnya terhadap variabel keluaran.

2. Jenis kelamin.

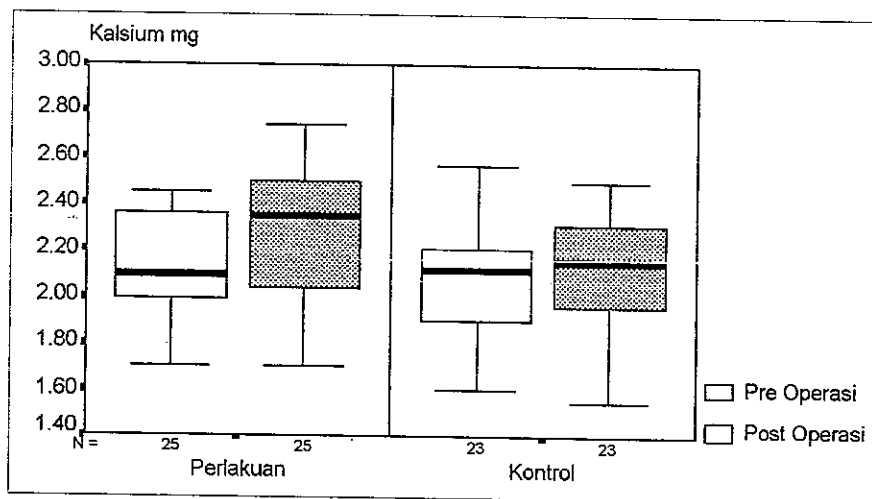


Gambar 2. Distribusi jenis kelamin menurut kelompok perlakuan

Diantara 48 penderita yang ikut didalam penelitian ini, 28 (58.3%) terdiri pria dan 20 (41.7%) diantaranya wanita.

Pada kelompok perlakuan jumlah wanita lebih banyak (60.0%) dibanding jumlah pria (40.0%). Sedangkan pada kelompok kontrol jumlah pria lebih banyak (78.3%) dibanding jumlah wanita (21.7%). Perbedaan distribusi jenis kelamin tersebut nampaknya berbeda secara significant (Yate's correction 4.1766 $p = 0.017$). Dengan demikian faktor jenis kelamin belum bisa dikontrol pengaruhnya terhadap variabel keluaran.

3. Kalsium darah



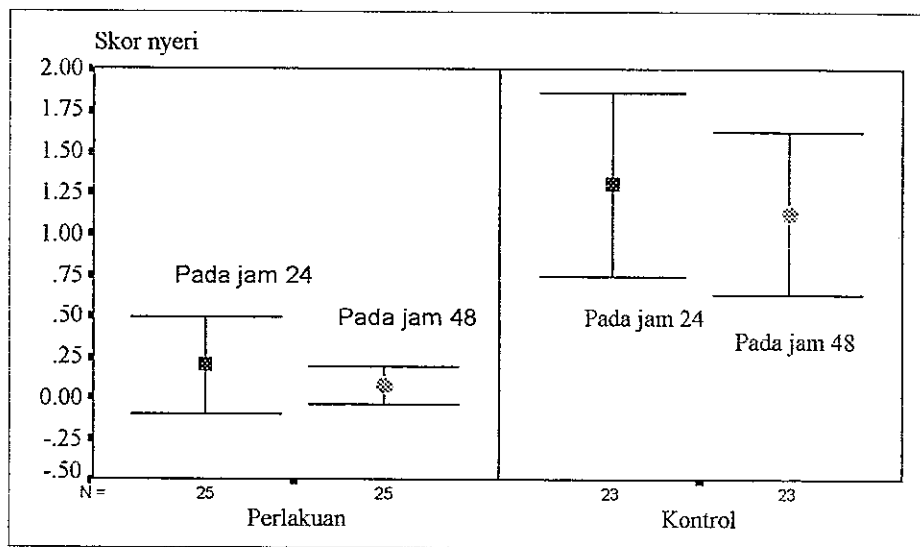
Gambar 3. Kadar kalsium darah sebelum dan sesudah operasi menurut perlakuan

Pada keadaan pre operasi, kadar kalsium darah kelompok perlakuan (2.14 ± 0.20 mg) dibanding kelompok kontrol (2.10 ± 0.20 mg). Namun demikian secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0.512$). Oleh karena itu sebelum adanya intervensi kalsium glukonas, kadar kalsium darah kedua kelompok tersebar secara merata sehingga pengaruhnya terhadap skor nyeri dapat di kontrol.

Pada keadaan post operasi kadar kalsium darah kelompok perlakuan (yaitu adanya tambahan kalsium glukonas), maka terjadi peningkatan 0.14 ± 0.20 mg atau menjadi 2.14 ± 0.30 mg pada keadaan post operasi. Sedangkan pada kelompok kontrol kenaikan kadar kalsium darah hanya sedikit yaitu 0.04 ± 0.20 . Kenaikan kadar kalsium akibat pemberian kalsium glukonas, tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna diantara kelompok perlakuan dan kontrol.

Dengan demikian pemberian kalsium glukonas meningkatkan kalsium darah, meskipun kenaikannya kurang bermakna.

Skor nyeri



Gambar 4. Skor nyeri pada jam 24 dan 48 setelah operasi

Rata-rata skor nyeri berdasarkan skor dari White pada jam ke 24 setelah operasi, pada kelompok kontrol adalah lebih tinggi yaitu 1.30 ± 1.3 dibanding kelompok perlakuan yaitu 0.20 ± 0.7 . Perbedaan skor nyeri pada jam ke 24 setelah operasi antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut berbeda secara bermakna ($p = 0.001$). Bahkan perbedaan tersebut lebih nyata lagi ($p = 0.0001$) pada jam ke 48 setelah operasi. Rata-rata skor nyeri kelompok kontrol pada jam ke 48 setelah operasi adalah 1.13 ± 1.1 , sedangkan kelompok perlakuan rata-rata skor nyerinya adalah 0.20 ± 0.7 .

Dengan demikian pemberian kalsium glukonas setelah pemberian suksametonium, mengakibatkan skor nyeri otot yang lebih rendah dibanding bila tidak

di beri kalsium glukonas. Hal ini terjadi baik pada jam ke 24 setelah operasi maupun pada jam ke 48 setelah operasi. Tidak terdapat korelasi yang cukup bermakna antara kenaikan kadar kalsium dalam darah dengan skor nyeri otot pada jam ke 24 pasca operasi ($r = -0,2077$ nilai $p = 0,075$). Kenaikan kadar kalsium darah, skor nyeri otot pada jam ke 24 pasca operasi semakin kurang. Sebaliknya hubungan antara kenaikan kadar kalsium darah dengan skor nyeri otot pada jam ke 48 pasca operasi adalah sangat bermakna ($r = -0,2669$ nilai $p = 0,022$). Kenaikan kadar kalsium darah diikuti oleh penurunan skor nyeri otot pada jam ke 48 pasca operasi.

Pada kelompok perlakuan skor nyeri pada jam ke 24 setelah operasi adalah 0.20 ± 0.7 dan mengalami penurunan pada jam ke 48 setelah operasi yaitu menjadi 0.08 ± 0.3 . Penurunan ini tak cukup kuat secara statistik ($p = 0.185$). Sedangkan pada kelompok kontrol yang skor nyerinya lebih tinggi di banding kelompok perlakuan, pada jam ke 24 setelah operasi rata-rata skor nyerinya adalah 1.30 ± 1.3 dan hanya menurun sedikit pada jam ke 48 setelah operasi yaitu menjadi 1.13 ± 1.1 . Penurunan ini juga tidak cukup kuat secara statistik ($p = 0.103$).

BAB VI

P E M B A H A S A N

Suksametonium adalah obat pelumpuh otot yang banyak digunakan untuk intubasi di mana salah satu efek sampingnya adalah nyeri otot. Penambahan injeksi kalsium glukonas 10% pada penderita yang diberikan suksametonium dengan tujuan untuk mengurangi nyeri otot telah diteliti dan dibuktikan oleh beberapa ahli, meskipun teori mengenai nyeri otot itu sendiri masih banyak dibicarakan ^(1,5).

Penelitian ini membandingkan kelompok kontrol dan perlakuan sebelum diberi suksametonium pada masing-masing penderita (25 penderita). Dari data karakteristik antara dua kelompok ternyata tidak terdapat perbedaan yang bermakna sehingga kedua kelompok layak dibandingkan

Umur penderita dari kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, secara statistik tidak berbeda bermakna, walaupun pada kelompok perlakuan sedikit lebih muda ($33,2 \pm 8,3$ tahun) dibanding kelompok kontrol ($35,3 \pm 6,6$ tahun). Pada penelitian Shirvastava dkk memakai umur 16-60 tahun ^(1,2).

Jenis kelamin pada kelompok perlakuan lebih banyak wanita sedangkan kelompok kontrol lebih banyak pria, perbedaan jenis kelamin ini berbeda secara bermakna ($p = 0,017$) jadi faktor jenis kelamin belum bisa dikontrol pengaruhnya terhadap variabel. Menurut penelitian Cyesis dkk disebutkan bahwa insiden nyeri otot

pada pria lebih rendah dibandingkan wanita ⁽⁴⁾. Penelitian Coxon dkk hanya meneliti pada pasien pria.

Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran sampel darah serum yaitu kalsium, di mana menurut Shrivastava dkk disebutkan bahwa semakin naik hasil kalsium darah setelah pemberian injeksi suksametonium maka semakin berkurang nyerinya, sedangkan semakin rendah hasil kalsium darah maka nyeri otot semakin bertambah. Penelitian Shrivastava pasien yang mendapatkan kalsium glukonas 10% yang tidak mengalami nyeri didapatkan kenaikan kadar kalsium darah sebesar 0,28 mg%, sedangkan pada pasien yang mengalami nyeri ringan kadar kalsium darah turun 0,01 mg%. Perubahan ini tidak signifikan secara statistik. Penelitian ini didapatkan kenaikan kadar kalsium sebesar $2,14 \pm 0,30$ mg pada pasien yang mendapatkan injeksi kalsium glukonas yang tidak mengalami nyeri otot, sedangkan pada kelompok kontrol dan yang mengalami nyeri otot didapatkan penurunan kadar kalsium sebesar $0,04 \pm 0,20$ mg%. Hal ini tidak berbeda secara bermakna dalam statistik.

Menurut Shrivastava dkk kadar kalsium serum turun secara signifikan ($P < 0,05$) pada pasien yang mengalami nyeri otot post-operasi, walaupun terdapat kenaikan yang tidak signifikan ($P > 0,08$) pada pasien yang tidak mengalami nyeri otot post-operatif. Sedangkan kadar kalsium serum turun secara tidak signifikan ($P > 0,6$) pada pasien yang mengalami nyeri dan naik secara tidak signifikan ($P > 0,3$) pada pasien yang tanpa nyeri. Pada penelitian kami didapatkan bahwa kadar kalsium darah

pre-operasi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,512$). Sedangkan kadar kalsium darah post-operasi terjadi peningkatan pada penderita kelompok perlakuan yaitu dari ($0,14 \pm 0,20$ mg) menjadi ($2,14 \pm 0,30$ mg), dibanding kelompok kontrol ($0,40 \pm 0,20$). Di sini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar kalsium pada kelompok perlakuan pada saat post operasi meningkat secara signifikan sesuai dengan Shrivastava⁽¹⁾ tetapi dalam perhitungan statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Meskipun demikian terdapat korelasi yang bermakna antara kenaikan kadar kalsium darah dengan skor nyeri pada jam ke 48 pasca operasi. Dimana kenaikan kadar kalsium tersebut, skor nyeri menjadi rendah ($r = - 0,2269$ nilai $p = 0,022$).

Pada kelompok kontrol secara statistik menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p = 0,512$).

Mengenai nyeri otot pada penelitian ini didapatkan bahwa dari 50 sampel didapatkan 25 sampel pada pasien perlakuan didapatkan 23 penderita tidak mengalami nyeri otot, 2 penderita masih mengalami nyeri otot jam ke 24 (merasakan nyeri otot di punggung) dan 2 penderita tersebut mengalami pengurangan nyeri yang nyata pada jam ke 48 (hanya didapatkan nyeri di daerah leher pada kedua penderita). Sedangkan pada kelompok kontrol dari 25 sampel yang diambil, dua diantaranya di drop out karena diberikan analgetik pada saat di ruangan, 23 diantaranya mengalami nyeri otot yang berbeda-beda pada jam ke 24 dan nyeri otot yang menetap pada jam ke 48.

Perbedaan skor nyeri pada jam ke 24 setelah operasi antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berbeda secara bermakna ($p = 0,001$) perbedaan lebih nyata lagi pada jam ke 48 post operasi ($p = 0,0001$). Penelitian kami menggunakan skor nyeri dari White yaitu :

0 = tak mengalami nyeri

1 = nyeri pada satu sisi, tanpa mengganggu aktivitas.

2 = nyeri otot di beberapa tempat atau di satu tempat tapi cukup berat tanpa terganggunya aktivitas.

3 = nyeri lebih lebih dari satu tempat dan mengakibatkan terganggunya aktivitas, misalnya kesulitan bangun dari tempat tidur, sulit menekuk kepala.

Shrivastava dkk ⁽¹⁾ pada penelitiannya menggunakan skor nyeri menurut Hegarty dkk, yaitu skor nyeri berdasar : tak ada nyeri, nyeri ringan, sedang, berat.

Shrivastava dkk menilai skor nyeri otot pada jam ke 24 dan jam ke 48 dan didapatkan pengurangan nyeri otot sebesar 45% pada pasien yang mendapatkan injeksi dengan kalsium glukonas 10% dan pada kelompok kontrol dikatakan bahwa pengurangan nyeri hanya 5% ^(2,3,4).

Hasil penelitian dari Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa penderita pada kelompok perlakuan mengalami pengurangan nyeri sebesar 18% sedangkan kelompok kontrol mengalami pengurangan nyeri hanya 6% ⁽¹⁰⁾.

Hasil penelitian kami diantara 25 penderita pada kelompok perlakuan, 23 penderita (92,0%) tidak mengalami nyeri pada jam ke 24 setelah operasi, dan 2 penderita (8,0%) yang mengalami nyeri punggung, leher dan bahu. Nyeri tersebut berkurang pada jam ke 48 setelah operasi sehingga hanya ada nyeri leher dan bahu. Sedangkan di antara 23 penderita pada kelompok kontrol, 10 penderita (43,5%) tidak mengalami nyeri dan 13 penderita (56,5%) mengalami nyeri pada jam ke 24 setelah operasi. Keadaan nyeri tersebut 3 penderita (13,0%) mengalami pengurangan nyeri pada jam ke 48 setelah operasi, sedangkan 10 penderita (43,5%) masih tetap mengalami nyeri hingga jam ke 48 setelah operasi.

Di antara 50 penderita didapatkan efek samping yaitu 3 penderita mengalami bradikardi (pada kelompok perlakuan) dan 3 penderita mengalami hipertensi (pada kelompok kontrol). Penelitian Shrivastava dan Kruskal-Wallis tidak didapatkan adanya efek samping^(1,10).

BAB VII

KESIMPULAN

1. Berdasarkan skor White, penderita yang diberi suksametonium dan tambahan kalsium glukonas 10%, skor nyeri pada jam ke 24 dan ke 48 lebih rendah bila di banding tidak diberi tambahan kalsium glukonas.
2. Kadar kalsium darah meningkat setelah pemberian kalsium glukonas 10%.
3. Pada kalsium darah yang meningkat terdapat skor nyeri yang rendah.
4. Pemberian tambahan kalsium glukonas 10% pada pasien yang mendapat injeksi suksametonium akan mengurangi skor nyeri otot.

BAB VIII

S A R A N

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dengan melakukan pengontrolan terhadap jenis kelamin, dengan uji regresi (jika didapatkan hasil yang kecil maka dapat diabaikan).

DAFTAR PUSTAKA

1. Shrivastava O.P et.al. Calcium gluconate pretreatment for prevention of succinylcholine-induced myalgia. In : Cook Dr ed. Anesthesia and analgesia. 1983; 62 : 92-5
2. Stacey, MRW, Barclay K, Asai T, Vaughan RS. Effects of magnesium sulphate on of suxamethonium-induced complications during rapid-sequence induction of anaesthesia. In : Anaesthesia. 1995; 50 : 933-36.
3. Naguib H, Farag H, Magbagbeola J.A.O. effect of pre-treatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. In : General issues W. Fitch ed. British journal of anaesthesia. 1987; 59 : 606 - 10.
4. Kahraman S, Ercan S, Aypar V, Erdan K. Effect of pre-operative. In: Administration of diclofenac on suxamethonium-induced myalgia. In : British journal of Anaesthesia. 1993; 71 : 238-41.
5. Houghton IT, Aunt CST, Lau JTF. Suxamethonium myalgia : an ethnic comparison with and without pancuronium pretreatment. In : The association of anaesthetists of Gt Britian and ireland ed. Anaesthesia. 1993 : 48 : 377-81.
6. Oxorn DC, Whatley GS, Knox JWD, Hooper J. The importance of activity and pretreatment in the prevention of suxamethonium myalgias. In : Graham Smith ed. British journal of anaesthesia. 1992; 69 : 200-01.
7. Maddineni VR, Mirakhur RK, Cooper AR. Myalgia and biochemical changes following suxamethonium after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. In : The association of anaesthetits of Gt Britian and Ireland ed. Anaesthesia. 1993; 48 : 626-28.
8. Leeson-Payne CG, Nicoll JMV, Hobbs GJ. Use ketorolac in the prevention of suxamethonium myalgia. In : Graham Smith ed. British journal of anaesthesia. 1994; 73 : 788-90.
9. Raman KS, San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinycholine with atracurium and lidocain preteament. In : Departement of anaesthesia Tan Tock Seng Hospital Singapore ed. Can J. Anaesthesia, 1997 : 498-502.

10. Mc Loughlin CC, Mirakhur KR, McCarthy JG. Neuromuscular effects of succinylcholin following different pretreatment. In : Butterworth- Heinemann ed. J.Clin. Anaesthesia 1993 : 50- 3.
11. Mc Loughlin C, Elliot P, McCarthy JG, Mirakhur KR. Muscle pain and biochemical following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. In : The association of anaesthetists of Gt Britian and Ireland ed. Anaesthesia 1992; 47 : 202-06.
12. Brodsky JB. et. al. Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. In : The American Sociaety of anesthesiologist Inc ed. Anesthesiology 1979; 51:259-61.
13. Loyd K. The physiology of streated muscle. In : British journal anaesthesia. 1983; 52:111-21.
14. Inesi G. Mechanism of calcium transport. In : Departement of biological chemistry ed. Ann. Rev. Physiol. 1985; 47 : 573-601.
15. Guyton CA. Fisiologi Kedokteran. edisi 5. Jakarta : EGC : Penerbit buku kedokteran, 1981 : 175-82.
16. Illingworth JA. Muscle biochemistry. In : General issues : AA Spence ed. British journal of anaesthesia. 1980; 52 : 123-30.
17. Moir D.D, Thorburn J, Obstetric Anaesthesia and Analgesia. Third Edition. Balliere Tindall, London, 1986 : 9-13.
- 18 Reed P.N, Jago R.H. Comparison of the frequency of muscle pain associated with suxamethonium in pre and post ovulatoir women and in those taking a bicombed oral contraceptive pill. British journal of anesthesia 1985; 55: 377-79.
19. Thind SS, Bryson THL. Single dose suxamethonium and muscle pain in pregnancy. British journal of anesthesia 1983; 55:743-45.
20. Brodsky JB, Ehrenwerth J. Post operative muscle pains and suxamethonium. British journal of anesthesia 1980; 52:215-17.
21. Stoetling RK. Minerals. In : pharmacology and physiology in anesthetic practice. 1987 : 536-45.

22. James MFM. Calcium and magnesium in anesthesia. In : Healy TE, Cohen PJ. ed. Wylie and Churchill Davidson. A practice of anaesthesia. 1995 : 316-31.
23. Kendrew SJ. Calcium. In : The encyclopedia of molecular biology. Elanor ed. 1994 : 134-40.
24. Kendrew SJ. Ion channel. In : The encyclopedia of molecular biology. Elanor ed. 1994 : 624-25.
25. Kendrew SJ. Muscle. In : The encyclopedia of molecular biology. Elanor ed. 1994 : 688-91.
26. The pharmaceutical codex. Calcium gluconate. 1979. Eleventh ed. 125-26.
27. Drug information for the health care profesional. USP DI. Calcium gluconate. 1992 : 799-800.
28. Ranakusuma B, Soewondo P. Gangguan metabolisme kalsium. Sjaifoellah Noer. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I edisi ketiga. Balai penerbit FKUI, Jakarta 1996: 843-49.
29. Melfiawati S. Buku saku obat-obatan anestesi. Kalsium glukonas. Penerbit buku kedokteran EGC. 1994 : 39-40.
30. Katz RL. Complications associated with the use of muscle relaxant. In : Orkin FK, Cooperman LH. ed. Complications in Anesthesiology. Philadelphia : JB Lippincot, 1983 : 569-73.
31. Bevan DR, Donati F. Muscle relaxants and clinical monitoring. In : Healy TE, Cohen PJ. ed. Wylie and churchill devidson. A practice of anaesthesia. 1995 : 147-51.
32. Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. In : Miller RD, Norman J ed. British journal of anesthesia. February 1982 ; 54:195-205.
33. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian ilmu kesehatan anak fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta 1995 : 187-97.
34. Kristina TN. Metoda pengambilan sampel penelitian. Dalam : Pelatihan metodologi penelitian. 1999 : 65-72