

614.36
A11
P a

KARYA AKHIR

**PENGARUH *NITROUS OXIDE* PADA INDUKSI SEVOFLURANE 8%
DENGAN TEHNIK *SINGLE BREATH*
TERHADAP KECEPATAN INDUKSI ANESTESI**



Oleh :
TINON ANINDITA

Pembimbing :
Dr. WITJAKSONO, Sp An, Mkes.

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FK UNDIP / RSUP. DR. KARIADI
SEMARANG**

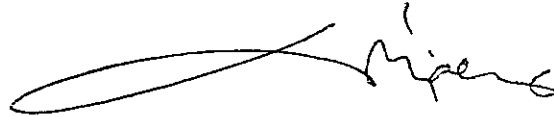
2002

UPT-PUSTAK UNDIP

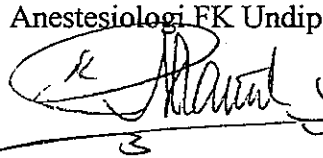
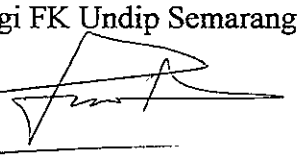
HALAMAN PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :
Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Telah diperiksa dan disetujui,
 Pembimbing :



Dr. Witjaksono, SpAn.Mkes.
 NIP. 130 605 723

Ketua Bagian	Ketua Program Studi
Anestesiologi FK Undip Semarang	Anestesiologi FK Undip Semarang
	
Dr. H. Marwoto, SpAn KIC	Dr. Soenarjo, SpAn. KIC
NIP. 130 516 880	NIP. 130 352 558



URT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	662/KI/FK/01
Tgl.	14/8 03

HALAMAN PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :
Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Telah diperiksa dan disetujui,

Pembimbing :



Dr. Witjaksono, SpAn.Mkes.

NIP. 130 605 723

Ketua Bagian

Anestesiologi FK Undip Semarang

Ketua Program Studi

Anestesiologi FK Undip Semarang

Dr. H. Marwoto, SpAn KIC

NIP. 130 516 880

Dr. Soenarjo, SpAn, KIC

NIP. 130 352 558

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrohmaanirrohiim.

Puji syukur Alhamdulillahirobbil'aalamin kami panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.

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

Atas kesempatan, bantuan, dorongan dan bimbingan yang diberikan kepada kami selama melakukan penelitian dan menyelesaikan karya akhir ini, maka kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Dr. M. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM & H
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.
2. Dr. Gatot Soeharto, MKes, MMR.
Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. H. Marwoto, SpAn KIC.
Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi. Semarang.
4. Dr. Soenarjo, SpAn. KIC.
Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi. Semarang
5. Dr, Witjaksono, Sp An, Mkes.
Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang selaku pembimbing karya akhir.
6. Dr, Helmia Farida, Mkes
Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FK UNDIP selaku pembimbing statistik.
7. Seluruh staf Pengajar / dokter spesialis Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
8. Sejawat Residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. Seluruh staf dan karyawan / Karyawati SMF Anestesiologi FK UNDIP dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. Seluruh penderita yang secara sukarela telah bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

11. Semua pihak yang telah membantu penelitian kami, yang tidak mungkin kami sebutkan satu persatu disini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karenan itu kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu anestesi.

Pada kesempatan ini pula kami ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua, istri dan anak-anak kami tercinta yang telah 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 yang kami sengaja maupun tidak sengaja selama kami menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi FK Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Semarang, Oktober 2002

Hormat kami,

Tinon Anindita

DAFTAR ISI

BAB	ISI	HAL
	LEMBAR JUDUL	
	LEMBAR PENGESAHAN	ii
	KATA PENGANTAR.....	iii
	DAFTAR ISI	v
	ABSTRACT.....	vii
I	PENDAHULUAN	
	I.1.Latar Belakang Masalah	1
	I.2.Perumusan Masalah	2
	I.3.Tujuan Penelitian	3
	I.4.Manfaat Penelitian	3
II	DASAR TEORI	
	II.1. Tinjauan Pustaka.....	4
	II.1.1 .Sevoflurane	4
	II.1.2. N ₂ O	8
	II.1.3. Induksi Anestesi... ..	12
	II.2. Kerangka Teori Penelitian.....	14.
	II.3. Kerangka Penelitian.....	15
	II.4. Hipotesa.....	15.
III	METODOLOGI PENELITIAN	
	III.1. Ruang lingkup penelitian	16
	III.2. Rancangan penelitian	16
	III.3. Populasi dan sampel penelitian	16
	III.4. Hubungan antar variabel.....	17
	III.5. Cara kerja penelitian	18
	III.6. Alat dan obat	18
	III.7. Data dan analisa data	19

	III.8. Definisi Operasional.....	20
	III.9. Kerangka kerja penelitian	20
IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
	IV.1. Hasil Penelitian	21
	IV.2. Pembahasan	28
V	KESIMPULAN dan SARAN	34
	DAFTAR PUSTAKA	35
	LAMPIRAN.....	

ABSTRACT

Background : The addition of Nitrous Oxide increase induction time of anesthesia agent, because of second gas effect and concentration effect. The aims of this study is to compare induction time of 8% sevoflurane with and without Nitrous Oxide using a single-breath vital capacity induction.

Methods : Seventy two healthy unpremedicated patients were randomized to inhale a single-breath, one of three gas mixture : 8% sevoflurane in Oksigen (group I), 8% sevoflurane in 50% Nitrous Oxide (group II) and 8% sevoflurane in 66 2/3% Nitrous Oxide (group III). The time to absent of the eyelash reflex and induction-related complications, if present, were noted by independent observer. Blood pressure (systolic, diastolic and mean arterial pressure/MAP), and heart rate were measured pre and post induction. Data was analyzed using student t-test and ANOVA at significance level of 0,05.

Result : Three groups had similar distribution on sex, age, body weight, and early clinical state. The time to absent of the eyelash reflex with 8% sevoflurane in 50% Nitrous Oxide, $24,96 \pm 4,14$ second, and for 8% sevoflurane in 66 2/3% Nitrous Oxide, $24,81 \pm 3,85$ second, were less than that with 8% sevoflurane in Oksigen, $27,21 \pm 4,14$ second, but this was no significant ($p = 0,098$). Changes in blood pressure (systolic, diastolic, mean arterial pressure), heart rate and oksigen saturation were no significant different on three groups. The induction-related complications in the sevoflurane with Nitrous Oxide groups were less than that in the sevoflurane without Nitrous Oxide group, but this was no significant different.

Conclusion : The addition of Nitrous Oxide do not increase induction time of anesthesia with a single-breath of 8% sevoflurane.

Keywords : sevoflurane, nitrous oxide, induction time.

ABSTRAK

Latar Belakang : Penambahan *Nitrous Oxide* pada induksi anestesi akan mempercepat waktu induksi, oleh karena adanya *second gas effect* dan *concentration effect*. Maksud penelitian ini adalah membandingkan kecepatan induksi anestesi sevoflurane 8% dengan atau tanpa *Nitrous Oxide*, dengan menggunakan tehnik *single breath vital capacity induction*.

Metode : Tujuh puluh dua pasien tanpa diberikan premedikasi, dibagi dalam 3 kelompok secara random dan diminta untuk menghirup salah satu dari tiga campuran gas dengan tehnik *single breath vital capacity* : kelompok I diberikan sevoflurane 8% + Oksigen, kelompok II diberikan sevoflurane 8% + 50% *Nitrous Oxide* dan kelompok III diberikan sevoflurane 8% + 66 2/3% *Nitrous Oxide*. Dicatat waktu saat hilangnya reflek bulu mata dan komplikasi yang terjadi. Tekanan darah (sistolik,diastolik, tekanan arteri rerata), laju jantung dan saturasi oksigen diukur sebelum dan sesudah induksi. Data diuji dengan *student t-test* dan *ANOVA* dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil : Karakteristik penderita (umur,usia,berat badan dan lain-lain) pada ketiga kelompok berbeda tidak bermakna. Waktu saat hilangnya reflek bulu mata untuk kelompok sevoflurane 8% + 50% *Nitrous Oxide* ($24,96 \pm 4,14$ detik), dan untuk kelompok sevoflurane 8% + 66 2/3% *NitrousOxide* ($24,81 \pm 3,85$ detik) lebih sepat dibandingkan dengan kelompok sevoflurane 8% + Oksigen ($27,21 \pm 4,14$ detik), tetapi perbedaan ini tidak bermakna ($p=0,098$),Perubahan tekanan darah (sistolik,diastolik,tekanan arteri rerata), laju jantung dan saturasi oksigen yang terjadi pada ketiga kelompok berbeda tidak bermakna. Komplikasi induksi anestesi yang terjadi pada kelompok sevoflurane 8% dengan *Nitrous Oxide* lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok sevoflurane 8% tanpa *Nitrous Oxide*, tetapi perbedaan ini tidak bermakna.

Kesimpulan : Penambahan *Nitrous Oxide* pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single-breath*, tidak mempercepat waktu induksi anestesi..

BAB I PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Sejak ditemukan obat anestesi intravena pada tahun 1935, induksi dengan obat anestesi inhalasi atau induksi inhalasi mulai ditinggalkan. Hal ini disebabkan karena obat anestesi inhalasi bersifat merangsang / bau kurang enak dan mengiritasi saluran pernafasan sehingga bila digunakan untuk induksi anestesi, tidak menyenangkan bagi pasien dan ahli anestesi karena sifat-sifat tersebut sering menyebabkan pasien batuk, menahan napas, spasme laring dan waktu induksi yang lama ^(1,2).

Penemuan halotan pada tahun 1951, yang bersifat tidak merangsang saluran pernafasan serta mempunyai koefisien partisi darah/gas yang rendah, memungkinkan untuk dilakukan kembali induksi inhalasi dan berhasil baik terutama pada pasien anak-anak⁽²⁾.

Pada tahun 1968, ditemukan obat anestesi inhalasi baru, yaitu sevoflurane. Sevoflurane mempunyai sifat-sifat : bau enak, koefisien partisi darag/gas rendah (lebih rendah dari halotan, enflurane dan isoflurane), dan tidak mengiritasi saluran pernapasan, sehingga mendorong para ahli anestesi untuk mengembangkan kembali induksi inhalasi pada semua pasien ^(1,2).

Induksi inhalasi dapat dilakukan dengan berbagai teknik, yaitu : teknik *gradual induction*, teknik *single-breath vital capacity induction* dan teknik *triple-breath (multiple-breath) vital capacity induction*. Teknik *triple-breath vital capacity* merupakan variasi dari teknik *single-breath vital capacity induction* ^(1,3).

Teknik *single-breath vital capacity induction* diperkenalkan oleh Broune pada tahun 1954⁽⁴⁾. Teknik ini membutuhkan sifat kooperatif dari pasien dan obat anestesi inhalasi yang bersifat : bau tidak menyengat, iritasi saluran pernapasan minimal, koefisien partisi darah/gas rendah dan dapat digunakan dengan konsentrasi tinggi⁽¹⁾. Sevoflurane memenuhi persyaratan tersebut, sehingga dapat digunakan untuk induksi inhalasi dengan teknik ini. Teknik *single-breath vital capacity induction* menggunakan sevoflurane konsentrasi tinggi 8% dan setelah napas dalam sesuai dengan *vital capacity*, pasien diminta menahan napas

selama mungkin (lebih 20 detik), hal ini menyebabkan konsentrasi sevoflurane di alveoli menjadi lebih tinggi, dibandingkan bila pasien langsung mengeluarkan napasnya lagi. Konsentrasi sevoflurane di alveoli yang tinggi, menyebabkan konsentrasi obat dalam darah juga akan makin tinggi, sehingga efek terhadap organ tubuh seperti otak dan sistem kardiovaskuler akan makin besar, tetapi konsentrasi dalam darah dibutuhkan hanya untuk menidurkan pasien (sampai reflek bulu mata negatif)^(4,5,6,7,8).

N₂O (*Nitrous Oxide*) adalah obat anestesi inhalasi yang mempunyai sifat-sifat : kelarutan dalam darah dan jaringan rendah dan tidak mengiritasi saluran pernapasan sehingga ditoleransi baik untuk induksi dengan masker. Pemberian N₂O pada saat induksi akan menyebabkan peningkatan konsentrasi alveolar dari suatu obat anestesi inhalasi, oleh karena sifat *second gas effect* dan *concentration effect* dari N₂O, sehingga pemberian N₂O pada saat induksi anestesi dapat mempercepat induksi anestesi. Seorang penderita menerima 70%-75% N₂O, akan menyerap sampai 1000 ml/menit N₂O saat fase awal induksi, sehingga menghasilkan perubahan signifikan pada laju penyerapan gas lain. Seorang penderita menerima 10%-25% N₂O, akan menyerap hanya 150 ml/menit N₂O, hal ini tidak menghasilkan perubahan signifikan pada laju penyerapan gas lain^(3,9,10,11).

N₂O menurunkan koefisien partisi darah/gas halotan dan isoflurane, sehingga akan mempercepat pengambilan halotan dan isoflurane⁽¹³⁾. Penelitian menggunakan halotan⁽¹⁴⁾ dan isoflurane⁽¹³⁾ dengan teknik *single-breath* membuktikan bahwa pemberian N₂O pada saat induksi anestesi, akan mempercepat induksi anestesi. Laporan-laporan penelitian tentang pemberian N₂O pada induksi dengan sevoflurane bersifat kontroversial. Pada orang dewasa, pemberian N₂O : O₂ ; 2 : 1 pada induksi sevoflurane 8% dengan teknik *single-breath* ternyata tidak mempercepat induksi anestesi. Begitu pula pada anak-anak, pemberian 66% N₂O pada induksi sevoflurane 8% dengan teknik *single-breath* tidak mempercepat induksi anestesi.^(2,4,14)

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka kami akan meneliti pengaruh pemberian 50% N₂O, 66 2/3% N₂O dan O₂ saja ,terhadap kecepatan induksi anestesi, pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8%, dengan tehnik *single-breath vital capacity induction*.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian diatas, maka timbul pertanyaan :

Apakah pemberian N₂O pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8%, dengan tehnik *single-breath vital capacity induction* akan mempercepat induksi anestesi.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mencari bukti obyektif pengaruh pemberian 50% N₂O, 66 2/3% N₂O dan O₂ saja, terhadap kecepatan induksi anestesi, pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8%, dengan tehnik *single-breath vital capacity induction*.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Pada penelitian ini akan dapat diketahui apakah *second gas effect* dan *concentration effect* dari *Nitrous Oxide* masih dapat bekerja secara optimal untuk mempercepat induksi anestesi ,pada induksi anestesi dengan sevoflurane.
2. Memberikan dasar pemikiran untuk penelitian berikutnya, mengenai pemberian N₂O untuk mempercepat induksi anestesi , pada induksi anestesi dengan sevoflurane.

BAB II

DASAR TEORI

II.1. TINJAUAN PUSTAKA.

II.1.1. SEVOFLURANE

Sevoflurane ditemukan pada tahun 1968. Sevoflurane merupakan hasil fluorisasi *isopropil metil eter* dengan nama kimia *1-1-1-3-3-3-hexa fluoro 2-propil fluoro-metil-eter* atau *fluorometil 2-2-2 trifluoro-1-(trifluorometil) eter-eter* dan mempunyai berat molekul 200,053^(1,15,16,17).

II.1.1.A. Sifat Fisik

Sevoflurane merupakan suatu cairan jernih, tidak berwarna, baunya enak, tidak iritatif, mempunyai titik didih : 58,5⁰C dan tekanan uap jenuh 21,3 kPa (160 mmHg) pada suhu 20⁰C. Obat ini tidak bersifat korosif terhadap *stainless steel*, kuning maupun aluminium, tidak mudah terbakar, *non-explosive*, stabil disimpan di tempat biasa (tidak perlu tempat gelap) dan tidak terlihat adanya degradasi sevoflurane dengan asam kuat atau panas^(1,16,17).

II.1.1.B. Farmakokinetik

Pada setiap inspirasi, sejumlah zat anestesi akan masuk ke dalam paru-paru (alveolus) sampai tercapai suatu tekanan parsial tertentu, kemudian berdifusi melalui membran alveolus ke dalam darah. Anestesi tercapai jika tekanan parsial obat anestesi dalam pembuluh darah arteri sama dengan tekanan parsial di otak. Kedalaman anestesi berbanding langsung dengan tekanan parsial di otak, sedangkan kecepatan induksi dan pemulihan tergantung dari kecepatan perubahan tekanan parsial tersebut. Faktor-faktor yang menentukan tekanan parsial zat anestesi dalam arteri dan otak antara lain adalah^(5,6,18) :

1. Konsentrasi zat anestesi yang dihirup / di inhalasi.
2. Ventilasi alveolus.
3. Pemindahan zat anestesi dari alveoli ke aliran darah, dipengaruhi oleh koefisien partisi darah / gas zat anestesi dan aliran darah.

4. Pemindahan zat anestesi dari darah ke seluruh jaringan tubuh, dipengaruhi oleh koefisien partisi darah / jaringan zat anestesi dan aliran darah.

Konsentrasi zat anestesi yang tinggi, ventilasi alveolus yang meningkat, serta koefisien partisi darah / gas dan koefisien partisi darah / jaringan yang rendah dari suatu zat anestesi, akan menyebabkan peningkatan tekanan parsial zat anestesi dalam alveolus, darah dan jaringan. Otak merupakan organ yang banyak mendapat aliran darah, sehingga tekanan parsial zat anestesi dalam otak akan cepat meningkat dan pasien cepat kehilangan kesadaran^(5,6,18). Keempat faktor diatas dapat berfungsi baik, apabila fungsi paru-paru baik. Fungsi paru-paru dapat diketahui antara lain dengan mengukur volume paru-paru. Dalam klinis, pengukuran yang sering dilakukan dan berguna adalah *vital capacity (VC)*, *total lung capacity (TLC)*, *functional residual capacity (FRC)* dan *residual volume (RV)*. Nilai normal volume-volume tersebut bisa berbeda-beda, tergantung oleh umur, tinggi badan, berat badan, jenis kelamin, posisi dan fisik seseorang. Laki-laki dewasa muda (kira-kira 4,6 L) mempunyai *vital capacity* lebih besar dibandingkan wanita dewasa muda (kira-kira 3,1 L), orang tinggi biasanya mempunyai *vital capacity* yang lebih besar dibanding orang pendek, seorang atlet terlatih mempunyai VC yang lebih besar daripada orang biasa, pada obesitas terjadi penurunan VC, FRC dan TLC. Penderita penyakit paru-paru, volume-volume tersebut dapat menurun maupun meningkat^(5,18,19,20,21).

Sevoflurane mempunyai koefisien partisi darah / gas : 0,63 ; sedikit lebih besar daripada desflurane (0,42), menyebabkan peningkatan konsentrasi alveolar lebih lambat dibanding dengan desflurane, tetapi masih lebih cepat daripada enflurane (1,91), isoflurane (1,4) dan halotan (2,35). Koefisien partisi darah / gas (0,63) dan darah / jaringan (1,7) yang rendah dari sevoflurane menyebabkan induksi berlangsung dengan cepat dan waktu pulih sadar juga cepat setelah pemberian sevoflurane dihentikan^(1,17).

Kecepatan induksi anestesi dipengaruhi pula oleh potensi dari masing-masing zat anestesi. Derajat potensi ini ditentukan oleh MAC (*Minimum Alveolar Concentration*), yaitu konsentrasi terendah zat anestesi dalam alveolus yang masih mampu mencegah terjadinya respon terhadap rangsang sakit. Makin tinggi MAC, maka makin rendah potensi zat anestesi

tersebut. Nilai MAC sevoflurane dipengaruhi oleh umur (18 tahun = 2,8 ; 40 tahun = 0,5), pemberian N₂O, opioid, barbiturat dan benzodiazepin⁽¹⁾.

Elminiasi sevoflurane oleh paru-paru kurang cepat dibanding desflurane, tetapi masih lebih cepat dibanding isoflurane, enflurane dan halotan. Sevoflurane mengalami metabolisme dihati (defluronisasi) kurang dari 5%, membentuk senyawa *fluorine*, kemudian oleh enzim *glucuronyl transferase* diubah menjadi fluoride inorganik dan fluoride organik (*hexafluoro isopropanol*), dan dapat dideteksi dalam darah serta urin. *Hexafluoro isopropanol* akan terkonjugasi menjadi produk tidak aktif, kemudian diekskresi lewat urin. Tidak ada pengaruh nyata pada fungsi ginjal dan tidak bersifat nephrotoksik^(1,15,17,22).

II.1.1.C.Farmakodinamik

a. Sistem Saraf Pusat

Efek sevoflurane pada otak hampir sama dengan obat anestesi inhalasi lain. Sevoflurane memiliki efek terhadap peningkatan darah ke otak, peningkatan tekanan intrakranial dan penurunan kecepatan metabolisme otak sebanding dengan insoflurane. Tidak pernah dilaporkan kejadian kejang akibat sevoflurane^(1,16,23).

b. Sistem Respirasi

Sevoflurane menyebabkan depresi pernafasan. Pada manusia, 1,1 MAC sevoflurane menyebabkan tingkat depresi hampir sama dengan halotan dan pada 1,4 MAC tingkat depresi pernafasannya lebih dalam daripada halotan. Sevoflurane menyebabkan relaksasi otot polos bronkhus, tetapi tidak sebaik halotan^(1,15,16,17).

c. Sistem Kardiovaskuler

Sevoflurane menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata melalui penurunan tahanan vaskuler sistemik⁽¹⁵⁾. Pada 1,2-2 MAC sevoflurane menyebabkan penurunan tahanan vaskuler sistemik kira-kira 20% dan tekanan darah arteri kira-kira 20%-40%. Curah jantung akan menurun 20% pada pemakaian sevoflurane lebih dari 2 MAC⁽¹⁷⁾. Dibanding isoflurane, sevoflurane menyebabkan penurunan tekanan darah lebih sedikit⁽¹⁶⁾. Sevoflurane tidak atau

sedikit menyebabkan perubahan pada aliran darah koroner⁽¹⁷⁾. Dilatasi arteri koroner yang terjadi akibat sevoflurane lebih kecil dibanding isoflurane dan tidak menimbulkan efek *coronary steal*, sehingga sevoflurane aman dipakai untuk penderita penyakit jantung koroner atau mempunyai resiko penyakit jantung iskemik, tetapi penelitian pada orang tua diatas 60 tahun, disebutkan bahwa sebaiknya berhati-hati dalam memberikan sevoflurane konsentrasi tinggi (8%) pada penderita dengan hipertensi dan riwayat penyakit jantung (penyakit jantung koroner dan iskemik)^(1,14,15). Sevoflurane menyebabkan penurunan laju jantung. Mekanisme ini belum jelas, kemungkinan disebabkan oleh karena penurunan aktifitas simpatis tanpa perubahan aktifitas parasimpatis^(1,15,16). Penelitian-penelitian menyebutkan bahwa penurunan laju jantung tidak sampai menyebabkan bradikardi^(7,23,26), tetapi kejadian bradikardi pernah dilaporkan pada bayi⁽²⁷⁾. Kejadian aritmia akibat sevoflurane jarang. Nilai ambang arimogenik epinefrin terhadap sevoflurane terletak antara isoflurane dan enflurane^(1,15,16).

d. Hepar dan Ginjal

Tidak ada laporan tentang hepatotoksisitas klinis pada manusia setelah penggunaan sevoflurane oleh lebih dari dua juta orang sejak tahun 1988^(1,16). Sevoflurane menurunkan aliran darah ke hepar paling kecil dibandingkan enflurane dan halotan⁽¹⁶⁾.

Ada beberapa bukti, sevoflurane menurunkan aliran darah ke ginjal dan meningkatkan konsentrasi fluoride plasma, tetapi tidak ada bukti hal ini menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada manusia^(1,15,16).

e. Uterus

Kontraksi uterus spontan dapat dipertahankan dengan baik dan kehilangan darah minimal. Tidak terjadi efek buruk pada bayi dan ibu. Penelitian Sharma dkk, menunjukkan bahwa efek terhadap bayi, perubahan hemodinamik ibu dan efek samping pasca bedah adalah sebanding antara sevoflurane dan isoflurane^(1,15).

f. Neuromuskuler

Relaksasi otot dapat terjadi pada anestesi yang cukup dalam dengan sevoflurane. Proses induksi, laringoskopi dan intubasi dapat dikerjakan tanpa bantuan obat pelemas otot⁽¹⁷⁾.

II.1.2. NITROUS OXIDE (N₂O)

Nitrous oxide atau N₂O ditemukan pada tahun 1772. N₂O adalah satu-satunya gas inorganik yang masih dipakai dalam praktek anestesi^(3,9,10).

II.1.2.A. Sifat – fisik

N₂O adalah zat tidak berwarna, bau harum, tidak bersifat iritasi, tidak mudah terbakar atau meledak tetapi menyokong terjadinya pembakaran dari zat lain meskipun tidak ada oksigen. N₂O mempunyai berat molekul 44,01, titik didih 89⁰C dan umumnya disimpan dalam bentuk cair. Tidak bereaksi dengan soda lime, obat anestesi lain dan bagian metal peralatan tetapi bisa meresap dan berdifusi melalui peralatan dari karet⁽³⁾. Kelarutan N₂O 15 kali lebih larut dari oksigen, mempunyai koefisien partisi darah / gas 0,47 dan koefisien partisi darah / otak 1,0^(3,9,10).

II.1.2.B. Pembuatan

Di laboratorium, N₂O dibuat dengan cara mereaksikan besi (Fe) dengan asam nitrat, terbentuk *nitric oxide* (NO), kemudian bereaksi kembali dengan besi sehingga terbentuk N₂O⁽³¹⁾. Secara komersial, N₂O dihasilkan dari pemanasan kristal amonium nitrat pada suhu 240⁰ dan akan terurai menjadi N₂O dan H₂O^(3,9).

II.1.2.C. Pemberian

N₂O adalah anestesi lemah dan harus diberikan dengan konsentrasi besar (lebih dari 65%) agar efektif⁽⁵⁾. Paling sedikit 20% atau 30% oksigen harus diberikan sebagai campuran, karena konsentrasi N₂O lebih besar dari 70% - 80% dapat menyebabkan hipoksia. N₂O tidak dapat menghasilkan anestesi yang adekuat kecuali dikombinasikan dengan zat anestesi lain, meskipun demikian, karakteristik tertentu membuatnya menjadi zat anestesi yang menarik,

yaitu koefisien partisi darah / gas yang rendah, efek analgesi pada konsentrasi subanestetik, kecilnya efek kardiovaskuler yang bermakna secara klinis, toksisitasnya minimal dan tidak mengiritasi jalan napas sehingga ditoleransi baik untuk induksi dengan masker^(3,5,9,19).

Efek anestesi N₂O dan zat anestesi lain bersifat *additive*, sehingga pemberian N₂O dapat secara substansial mengurangi jumlah zat anestesi lain yang seharusnya digunakan. Pemberian N₂O akan menyebabkan peningkatan konsentrasi alveolar dari zat anestesi lain dengan cepat, oleh karena sifat *second gas effect* dan *concentration effect* dari N₂O. *Concentration effect* terjadi saat gas diberikan dengan konsentrasi tinggi. Semakin tinggi konsentrasi gas diinhalasi, maka semakin cepat peningkatan tekanan arterial gas tersebut. Seorang pasien menerima 70% - 75% N₂O akan menyerap sampai 1000 ml/menit N₂O saat fase awal induksi. Pemindahan volume N₂O dari paru ke darah, menyebabkan aliran gas segar seperti disedot masuk dari mesin anestesi ke dalam paru-paru, sehingga meningkatkan laju gas lain. Pasien menerima hanya 10% - 25% N₂O, pengambilan N₂O oleh darah hanya 150 ml/menit, hal ini tidak menghasilkan perubahan yang signifikan pada laju penyerapan agen / gas lain. *Second gas effect* terjadi saat agen inhalasi kedua diberikan bersama dengan N₂O. Efek ini berkaitan dengan pengambilan N₂O yang cepat, sekitar 1000 ml/menit saat induksi anestesi. Pengambilan cepat volume N₂O yang besar, menimbulkan suatu keadaan vakum di alveolus, sehingga memaksa lebih banyak gas segar (N₂O bersama dengan agen inhalasi lain) masuk ke dalam paru^(3,9,10,11,12).

MAC bangun N₂O adalah 65%, diatas konsentrasi tersebut pasien tidak sadar atau lupa terhadap tindakan pembedahan. Analgesi yang dihasilkan oleh 50% N₂O kira-kira sama dengan 10 mg morphin^(3,5,9).

II.1.2.D. Farmakodinamik

Total *uptake* N₂O oleh tubuh manusia diteliti oleh Severinghouse. Pada menit pertama, N₂O (75%) dengan cepat akan diabsorpsi kira-kira 1000 ml/menit. Setelah 5 menit, tingkat absorpsi turun menjadi 600 ml/menit, setelah 10 menit turun menjadi 350 ml/menit dan setelah 50 menit tingkat absorpsinya kira-kira 100 ml/menit, kemudian perlahan menurun dan akhirnya mencapai nol. Konsentrasi N₂O yang diabsorpsi tergantung

antara lain oleh konsentrasi inspirasi gas, ventilasi alveolar dan *uptake* oleh sirkulasi, seperti koefisien partisi darah/gas dan aliran darah (curah jantung)^(9,10).

N₂O akan didistribusi keseluruh jaringan tubuh. Konsentrasi di jaringan adalah berbanding lurus dengan perfusi per unit volume dari jaringan, lamanya paparan dan koefisien partisi darah / jaringan zat tersebut. Jaringan dengan aliran darah besar/banyak seperti otak, jantung, hati dan ginjal akan menerima N₂O lebih banyak sehingga akan menyerap volume gas yang lebih besar. Jaringan lain dengan suplai darah sedikit seperti jaringan lemak dan otot menyerap hanya sedikit N₂O, uptake dan penyerapan yang cepat menyebabkan tidak terdapatnya simpanan N₂O dalam jaringan tersebut sehingga tidak menghalangi pulihnya pasien saat pemberian N₂O dihentikan^(9,10).

N₂O tidak / sedikit mengalami biotransformasi dalam tubuh, namun telah ditemukan bakteri anaerob yang memetabolisir N₂O dan menghasilkan radikal-radikal bebas meskipun tidak terdapat bukti bahwa radikal-radikal tersebut menimbulkan kerusakan organ yang spesifik. N₂O dieliminasi melalui paru-paru dan sebagian kecil diekskresikan lewat kulit^(3,9).

Pada saat N₂O dihentikan pemberiannya, N₂O berdifusi keluar dari darah dan masuk ke alveoli secepat difusinya ke dalam darah saat induksi. Pasien dibiarkan menghirup udara atmosfer saja pada saat tersebut akan mengalami hipoksia difusi. Selama beberapa menit pertama pasien menghirup udara atmosfer, sejumlah besar volume N₂O berdifusi melalui darah ke dalam paru-paru dan dikeluarkan lewat paru-paru. Kira-kira sebanyak 1500 ml N₂O dikeluarkan pada menit pertama oleh pasien yang menerima N₂O : O₂ dengan rasio 75% : 25%. Jumlah tersebut menurun menjadi 1200 ml pada menit ke dua dan 1000 ml pada menit ke tiga. Difusi N₂O yang cepat dan dalam jumlah besar kedalam alveoli akan menyebabkan pengenceran dan mendesak O₂ keluar alveoli, sehingga mudah terjadi hipoksia dan juga menyebabkan terjadinya pemindahan volume CO₂ yang lebih besar dari darah, sehingga akan menurunkan tekanan CO₂ dalam darah dan akan memperberat hipoksia. Efek hipoksia difusi dapat dicegah dengan pemberian 100% O₂ selama minimal 3-5 menit pada akhir operasi^(9,10,11).

II.1.2.E. Farmakodinamik

a. Pengaruh pada sistem saraf pusat

Pada konsentrasi 25% N₂O menyebabkan sedasi ringan. Peningkatan konsentrasi menyebabkan penurunan sensasi perasaan khusus seperti ketajaman, penglihatan, pendengaran, rasa, bau dan diikuti penurunan respon sensasi somatik seperti sentuhan, temperatur tekanan dan nyeri. Penurunan perasaan bau membuat agent ini cocok untuk induksi sebelum pemberian agent lain yang lebih iritatif. N₂O menghasilkan analgesi sesuai besarnya dosis. N₂O 50% efek analgesinya sama dengan morphin 10 mg. Bukti menunjukkan bahwa N₂O memiliki efek agonis pada reseptor opioid atau mengaktifkan sistem opioid endogen. Area pusat muntah pada medula tidak dipengaruhi oleh N₂O kecuali jika terdapat hipoksia^(3,9,10).

b. Pengaruh pada sistem kardiovaskuler

Depresi ringan kontraktilitas miokard terjadi pada rasio N₂O - O₂ 80% : 20% . N₂O tidak menyebabkan perubahan laju jantung dan curah jantung secara langsung. Tekanan darah tetap stabil dengan sedikit penurunan yang tidak bermakna^(10,19).

c. Pengaruh pada sistem respirasi

Pengaruh terhadap sistem pernapasan minimal. N₂O tidak mengiritasi epitel paru sehingga dapat diberikan pada pasien dengan asma tanpa meningkatkan resiko terjadinya spasme bronkus. Perubahan laju dan kedalaman pernapasan (menjadi lebih lambat dan dalam) lebih disebabkan karena efek sedasi dan hilangnya ketegangan^(9,10).

d. Pengaruh pada sistem gastrointestinal

N₂O tidak mempengaruhi tonus dan motilitas saluran cerna. Distensi dapat terjadi akibat masuknya N₂O kedalam lumen usus. Pada gangguan fungsi hepar, N₂O tetap dapat digunakan^(9,10).

e. Pengaruh pada ginjal

N₂O tidak mempunyai pengaruh yang signifikan pada ginjal maupun pada komposisi urin^(9,10).

f. Pengaruh pada otot skelet

N₂O tidak menyebabkan relaksasi otot skelet^(3,9).

g. Pengaruh pada uterus dan kehamilan

Kontraksi uterus tidak terpengaruh baik pada kekuatan maupun frekuensinya. N_2O melewati barier plasenta dengan mudah masuk ke dalam sirkulasi fetus yang dapat mengakibatkan konsentrasi O_2 di darah fetus turun dengan drastis bila kurang dari 20% O_2 diberikan bersama dengan N_2O . Kehamilan bukan merupakan kontra indikasi penggunaan $N_2O - O_2$ sebagai sedasi inhalasi^(9,10).

h. Masuknya N_2O kedalam rongga tubuh

Sewaktu anestesi dengan N_2O , terjadi pemindahan gas tersebut ke dalam rongga udara dalam tubuh. Nitrogen adalah gas yang dominan mengisi ruang tersebut dan karena kelarutan dalam darah rendah (0,013) dibanding N_2O (0,47) maka tingkat perpindahan N_2O ke dalam rongga udara adalah 35 kali lebih cepat dari pada tingkat pengeluaran nitrogen. Akibatnya N_2O terakumulasi didalam rongga tersebut, sehingga dapat menyebabkan peningkatan volume dari rongga yang dapat mengembang dan kenaikan tekanan pada rongga yang tidak dapat mengembang, misalnya peningkatan distensi intestinal pada obstruksi usus, peningkatan tekanan pada cavum pleura yang memperberat pneumothorak dan peningkatan rongga udara telinga tengah sampai suatu tingkat tertentu sehingga dapat menimbulkan pergeseran graft timpanoplasti^(3,9,10).

II.1.3.INDUKSI ANESTESI

Induksi anestesi adalah peralihan dari keadaan seseorang yang sadar dengan reflek perlindungan masih utuh sampai hilangnya kesadaran akibat pemberian obat anestesi atau upaya untuk membuat pasien tertidur (ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata), akibat pemberian obat-obat anestesi^(28,29). Saat induksi anestesi, jalan napas dan keadaan hemodinamik harus selalu diperhatikan^(24,28,29). Perubahan hemodinamik diharapkan tidak terjadi penurunan tekanan darah lebih dari 20% antara sebelum induksi dan pada saat induksi^(24,28,29). Induksi dengan obat-obat anestesi inhalasi sering menimbulkan komplikasi-komplikasi sebagai berikut, berdasarkan kriteria Lambert dan Wilson, yaitu : batuk, menahan napas, gerakan-gerakan anggota tubuh, spasme laring dan sekresi lendir yang berlebihan^(1,14,29).

II.1.3.A. Induksi anestesi dengan sevoflurane

Induksi anestesi dengan sevoflurane tidak menyebabkan sekresi lendir yang berlebihan, sehingga penderita tidak memerlukan premedikasi obat antikolinergik.^(1,15) Terdapat 3 tehnik dasar untuk induksi inhalasi yaitu⁽³⁾ :

1. Tehnik *gradual induction*

Tehnik *gradual induction* merupakan metode klasik, Tehnik ini dilakukan dengan cara menaikkan konsentrasi obat anestesi inhalasi secara bertahap. Alasan tehnik ini adalah untuk mengurangi iritasi jalan napas dan sensasi tidak menyenangkan akibat obat anestesi inhalasi, sehingga komplikasi induksi inhalasi dapat dikurangi. Peningkatan konsentrasi obat secara bertahap juga dimaksudkan agar konsentrasi obat dalam darah tidak begitu besar, sehingga pada waktu kesadaran menghilang (reflek bulu mata negatif), efek obat terhadap kardiovaskuler tidak besar^(1,2,4,25). Tehnik *gradual induction* dengan sevoflurane dilakukan sebagai berikut, pasien dipreoksigenasi dengan O₂ selama beberapa menit dan dilakukan priming sirkuit untuk mengisi sirkuit anestesi dengan N₂O / O₂ atau O₂ saja, selama kira-kira 30 – 45 detik, kemudian masker (*face mask*) ditempelkan dimuka pasien dan konsentrasi sevoflurane dibuka mulai dari 0% dan dinaikkan 0,5% - 1,5% setiap 2 sampai 3 kali napas biasa / napas tidal, sampai kesadaran menghilang (ditandai dengan reflek bulu mata negatif), kemudian dilanjutkan rumatan anestesi (*maintenance*) dengan sevoflurane 0,5% - 3% + N₂O / O₂ atau sevoflurane 1,5% - 3% + O₂ tanpa N₂O^(1,2,4,7,25).

2. Tehnik *single-breath vital capacity induction*.

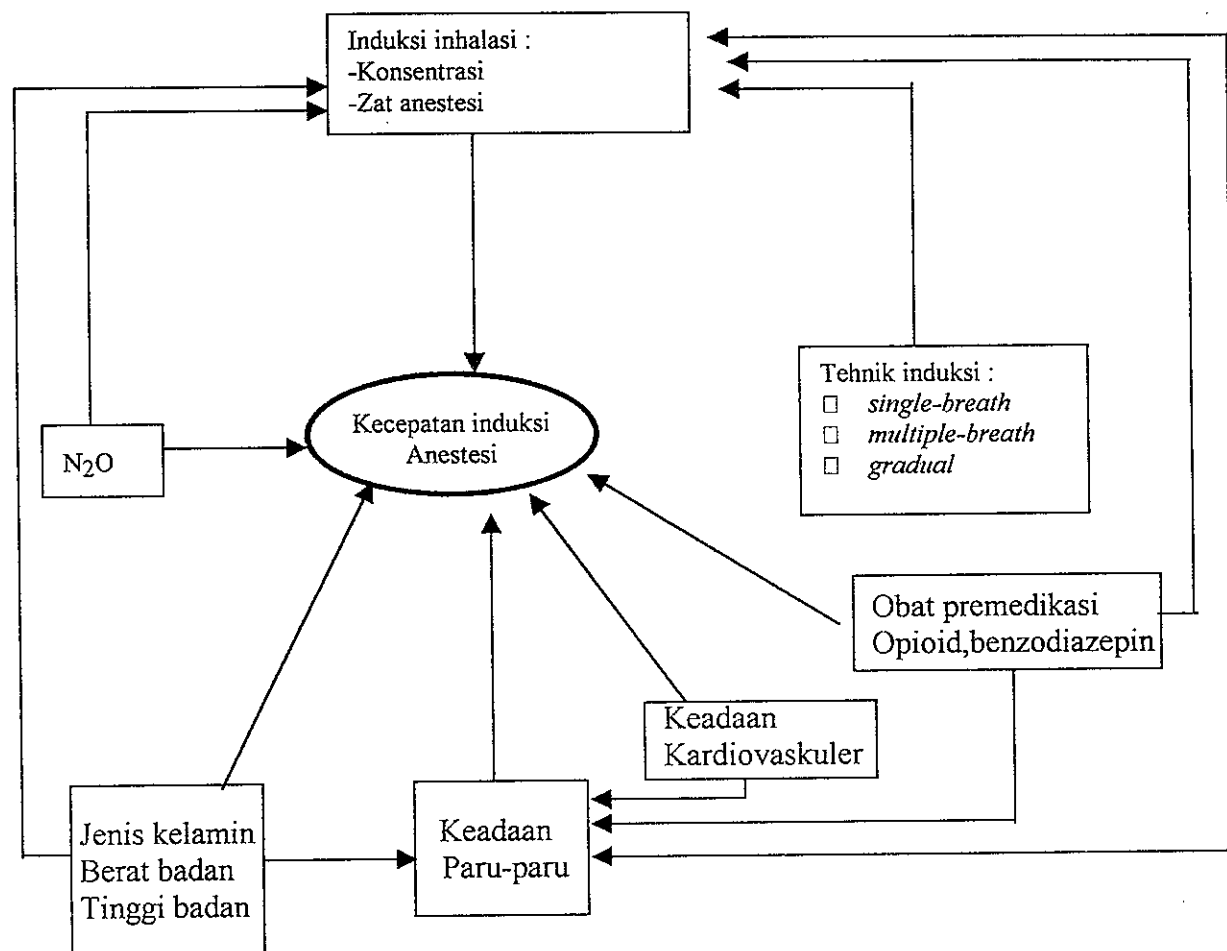
Tehnik *single-breath vital capacity induction* diperkenalkan oleh Broune pada tahun 1954⁽⁴⁾. Tehnik ini memerlukan sikap kooperatif dari pasien dan obat anestesi inhalasi yang bersifat : bau enak dan tidak menyengat, iritasi saluran pernapasan minimal, kelarutan dalam darah / gas rendah dan dapat digunakan dengan konsentrasi tinggi. Sevoflurane mempunyai sifat-sifat tersebut, sehingga tehnik ini memungkinkan dilakukan dengan sevoflurane^(1,4). Tehnik *single breath* dilakukan sebagai berikut : pasien dipreoksigenasi dengan O₂ selama beberapa menit, kemudian dilakukan priming sirkuit dengan sevoflurane 8% + O₂ dengan atau tanpa N₂O selama kira-kira 30 – 45 detik,

dengan maksud agar sirkuit anestesi terisi sevoflurane. Setelah priming sirkuit, pasien diminta ekspirasi maksimal, kemudian masker ditempelkan pada muka pasien, dan pasien diminta untuk napas dalam sesuai dengan *vital capacity* (*vital capacity* adalah jumlah udara maksimal yang dapat diekspirasi sesudah inspirasi maksimal), serta menahannya selama mungkin (lebih 20 detik), kemudian diikuti napas biasa sampai kesadaran menghilang (reflek bulu mata negatif), dilanjutkan rumatan anestesi dengan sevoflurane 0,5% - 3% + N₂O / O₂ atau sevoflurane 1,5% - 3% + O₂ tanpa N₂O^(1,4,7,24,30,31).

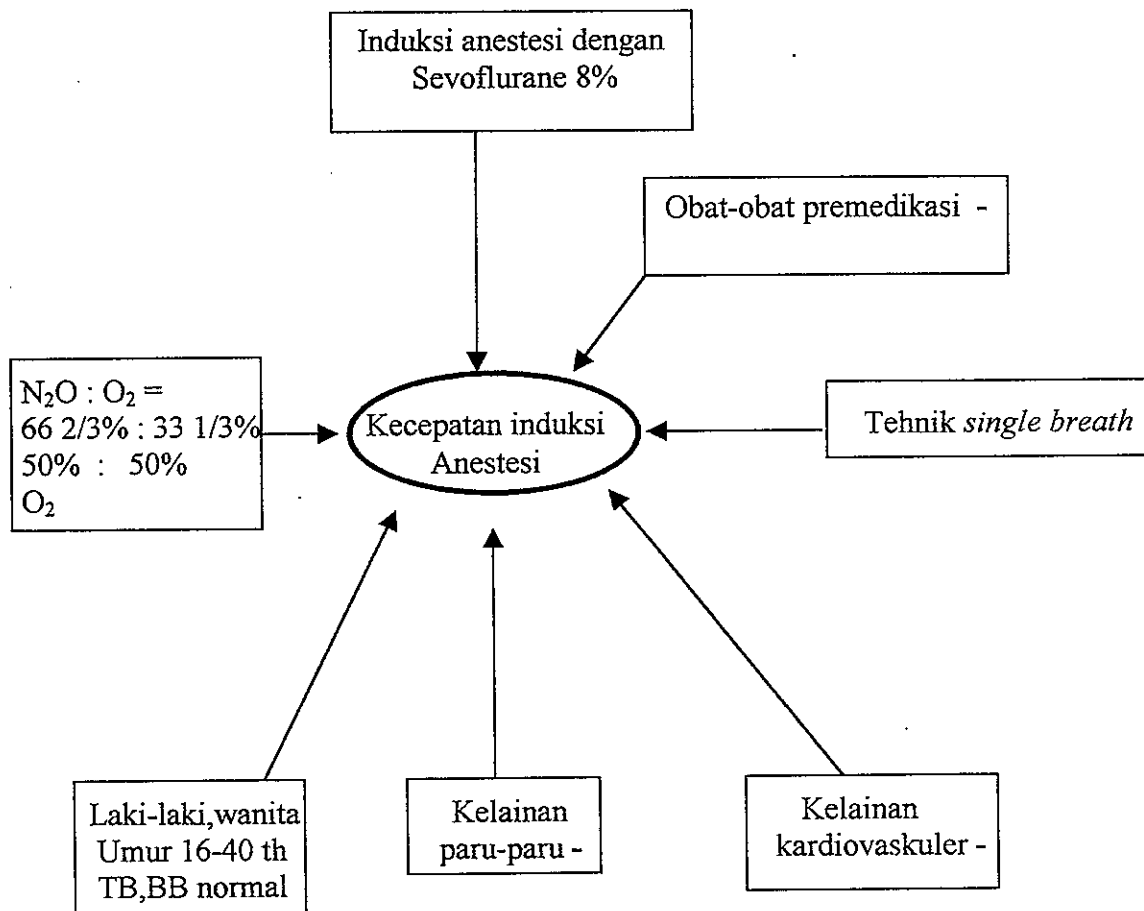
3. Teknik *triple-breath (multiple-breath) vital capacity induction*

Teknik ini merupakan variasi dari teknik *single-breath vital capacity induction*. Perbedaan kedua teknik ini adalah , pada teknik *triple breath*, pasien tidak menahan napas tetapi terus melakukan napas dalam sesuai dengan *vital capacity*, 3 kali atau lebih^(1,24,30).

II.2. KERANGKA TEORI



II.3. KERANGKA PENELITIAN



II.4. HIPOTESIS

Pemberian N₂O pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single-breath vital capacity induction* akan mempercepat induksi anestesi dibandingkan tanpa pemberian N₂O.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

III.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dalam ruang lingkup anestesiologi

III.2. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinik tahap 2 . Rancangan penelitian yang digunakan adalah eksperimental sederhana (*post test only control group design*) untuk variabel waktu induksi dan eksperimental ulang (*pretest-posttest control group design*) untuk variabel tekanan darah, laju jantung dan saturasi oksigen^(32,33).

III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi pada penelitian ini adalah penderita yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP dr Kariadi Semarang dengan anestesi umum, ASA I-II, setelah penderita terseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive random sampling* dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Untuk menentukan besar sampel minimal agar memenuhi syarat representatif, digunakan rumus sebagai berikut^(32,33) :

$$n = \left| \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{X1 - X2} \right|^2$$

Keterangan :

$Z\alpha$ dan $Z\beta$ = deviat baku normal untuk α (kesalahan tipe 1) dan β (kesalahan tipe II).

Pada penelitian ini ditetapkan $\alpha = 0,05$ atau tingkat kemaknaannya 95% dan $\beta = 0,10$ atau tingkat ketajamannya 90%. Nilai $Z\alpha$ untuk $\alpha = 0,05$ adalah 1,960 dan $Z\beta$ untuk $\beta = 0,10$ adalah 1,282 (dari tabel).

S = simpang baku yang diharapkan

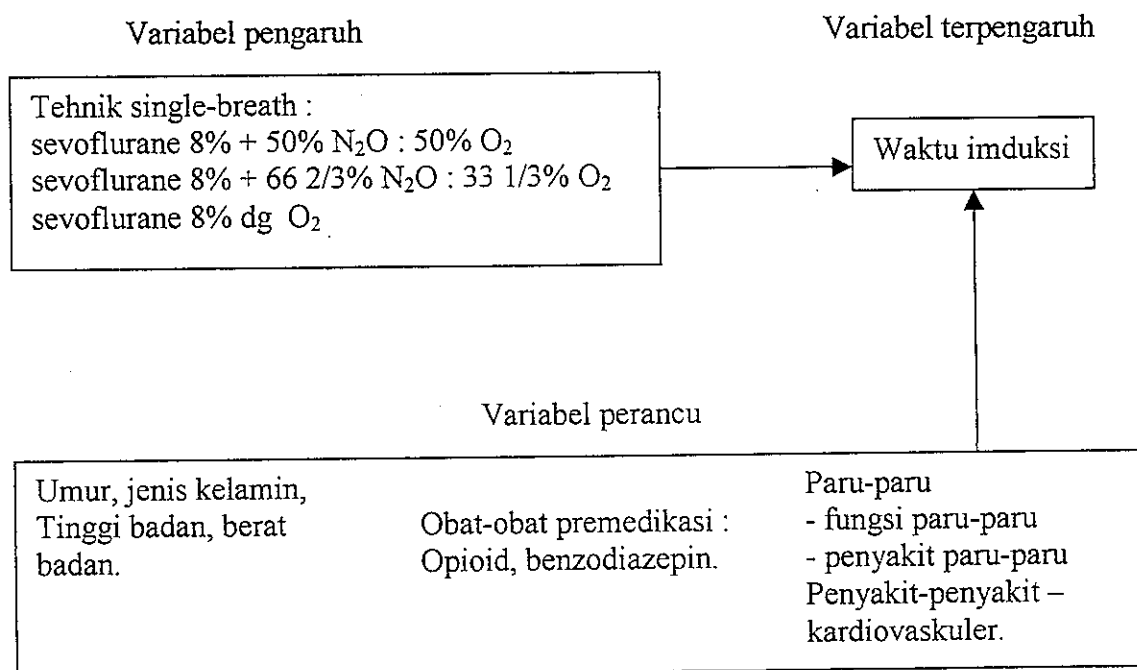
$X_2 - X_1$ = perbedaan klinis waktu induksi yang diinginkan

Berdasarkan penelitian Yurino dan Kimura⁽¹⁴⁾ didapatkan waktu induksi sevoflurane 8% + O₂ saja = 41 ± 16 detik dan sevoflurane 8% + O₂ : N₂O ; 1 : 2 = 48 ± 16 detik dan dengan mempertimbangkan waktu, dana dan sarana yang terbatas, maka dapat dihitung besar sampel sebagai berikut :

$$n = \left| \frac{(1,960 + 1,282) \times 16}{15} \right|^2 = 23,91 = 24$$

jadi besar sampel yang diperlukan : 24 x 3 = 72 sampel

III.4. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.5. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi dilakukan pada penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum berdasar kriteria tertentu. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang berhubungan dengan prosedur penelitian serta bersedia untuk mengikuti penelitian.

Semua penderita tidak mendapatkan obat-obat premedikasi. Kebutuhan cairan puasa dipenuhi sebelum tindakan, dengan menggunakan cairan Na Cl 0,9%. Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), laju jantung (LJ) dan saturasi oksigen (SaO_2) diukur sebelum induksi. Penderita dibagi secara random menjadi 3 kelompok dan masing-masing dilakukan induksi anestesi dengan sevoflurane 8% + O_2 , sevoflurane 8% + 50% O_2 : 50% N_2O , dan sevoflurane 8% + 33 1/3% O_2 : 66 2/3% N_2O , dengan *teknik single breath vital capacity induction* dan aliran gas segar (*FGF*) sesuai dengan volume semenit, serta dicatat waktu induksi anestesi. Pada saat reflek bulu mata negatif, dicatat tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), laju jantung (LJ), saturasi oksigen (SaO_2) dan komplikasi induksi anestesi yang terjadi, seperti batuk kurang 3 kali, menahan napas, laringospasme, gerakan-gerakan anggota tubuh dan sekresi lendir yang berlebihan (mengenai masker). Pentotal 3 – 5 mg/kg BB atau succinylcholin 1 mg/kg BB intravena dapat diberikan bila terjadi batuk terus menerus atau terjadi laringospasme, dan penderita tersebut dikeluarkan dari penelitian. .

III.6. ALAT-ALAT DAN OBAT-OBAT YANG DIGUNAKAN

- Monitor Siemens SC 7000, untuk mengukur tekanan darah, laju jantung dan saturasi oksigen
- Stopwatch untuk mengukur waktu induksi anestesi
- Kateter IV 18 G dan set infus
- Na Cl 0,9%
- Sevoflurane, N_2O , O_2

III.7. DATA DAN ANALISA DATA

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

III.8. DEFINISI OPERASIONAL

1. Induksi anestesi dengan sevoflurane :

Upaya membuat pasien tertidur yang ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata dengan menggunakan obat anestesi inhalasi sevoflurane.

2. Waktu induksi :

Waktu yang dicatat pada saat mulai napas dalam (sesuai dengan *vital capacity*) sampai hilangnya reflek bulu mata.

3. Tehnik *single-breath vital capacity induction* :

- Pre Oksigenasi dengan O₂ 2-3/menit kira-kira 5 – 10 menit.
- Priming sirkuit dengan sevoflurane 8% (aliran gas segar sesuai volume semenit) dengan 50% N₂O, atau 66 2/3% N₂O atau O₂ murni selama kira-kira 30 – 45 detik.
- Setelah dilakukan priming sirkuit, pasien diminta untuk ekspirasi maksimal, kemudian masker (*face mask*) ditempelkan pada muka pasien dan diminta untuk napas dalam sesuai dengan *vital capacity* dan menahannya selama mungkin, umumnya 20 detik atau lebih. Setelah itu diikuti napas biasa sampai hilangnya reflek bulu mata. Dilanjutkan rumatan anestesi dengan sevoflurane + O₂ dengan / tanpa N₂O.

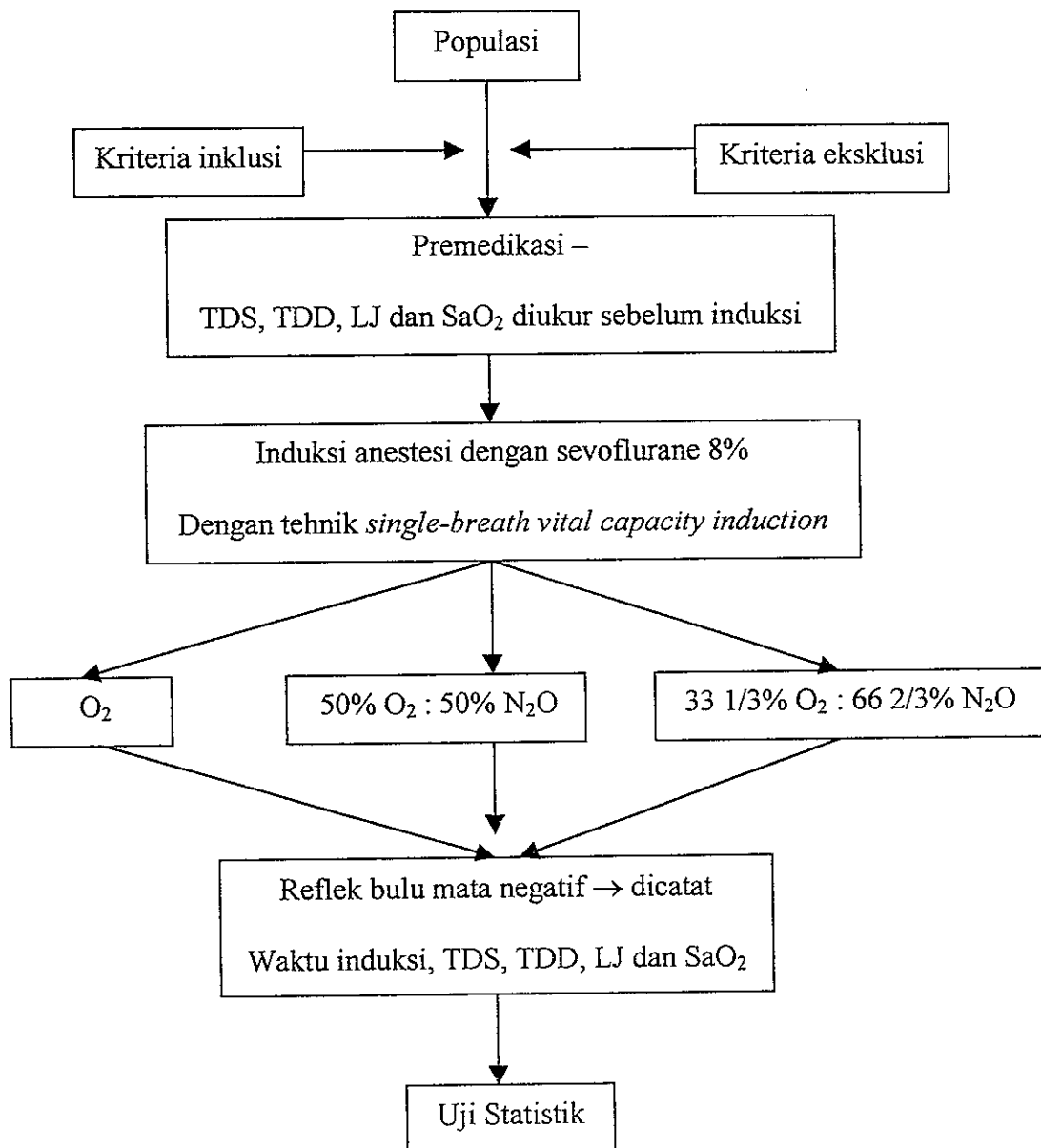
4. Parameter lain yang dinilai adalah tekanan darah, laju jantung, saturasi oksigen sebelum induksi dan pada saat kesadaran menghilang (reflek bulu mata negatif), serta dicatat komplikasi induksi inhalasi yang terjadi.

5. Kriteria inklusi dan eksklusi :

-Kriteria inklusi : Pasien RSUP Dr. Kariadi yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, laki-laki dan wanita, umur 16-40 tahun, BMI (*Body Mass Index*) 20-25 kg/m², dan tanpa pemberian obat-obat premedikasi.

-Kriteria eksklusi : Kelainan paru-paru -, kelainan kardovaskuler -.

III.9. ALUR PENELITIAN



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

IV.1. HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 72 sampel yang terbagi menjadi 3 kelompok, masing - masing kelompok dilakukan induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* (aliran gas segar sesuai dengan volume semenit), dimana kelompok I (n = 24) diberikan O₂ murni, kelompok II (n=24) diberikan 50% N₂O + 50% O₂ dan kelompok III (n= 24) diberikan 66 2/3% N₂O + 33 1/3% O₂. Penelitian ini membandingkan waktu induksi anestesi antara kelompok I dengan kelompok II, kelompok II dengan kelompok III dan kelompok III dengan kelompok I. Uji statistik dengan *ANOVA* dan *t test* , dengan uji kemaknaan digunakan *p* dua ekor (*two tail significance*), dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Karakteristik penderita seperti umur, jenis kelamin, berat badan ,tinggi badan, BMI (body mass index), TDSP (tekanan darah sistolik premedikasi), TDDP (tekanan darah diastolik premedikasi) , LJP (laju jantung premedikasi), LNP (laju napas premedikasi) dan status ASA penderita pada ketiga kelompok ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Penderita pada Kelompok I, II dan III.

Variabel	kelompok I (n = 24)	kelompok II (n = 24)	kelompok III (n = 24)	p
Umur (tahun)	26,79 ± 6,79	27,58 ± 7,29	26,04 ± 6,86	0,747
Jenis kelamin				0,346*
laki-laki	11	10	11	
perempuan	13	14	13	
BB (kg)	55,79 ± 7,19	58,71 ± 5,52	57,25 ± 5,67	0,269
TB (cm)	160,71 ± 7,36	163,21 ± 5,09	161,63 ± 5,62	0,362
BMI (kg/m ²)	21,55 ± 1,26	21,75 ± 1,32	22,08 ± 1,45	0,400
TDSP (mmHg)	122,29 ± 5,71	122,08 ± 5,50	121,88 ± 7,04	0,973
TDDP (mmHg)	76,88 ± 4,62	75,63 ± 4,73	76,67 ± 4,58	0,610
LJP (x/menit)	85,79 ± 6,04	84,63 ± 7,11	85,00 ± 6,23	0,817
LNP (x/menit)	14,13 ± 1,45	14,64 ± 1,33	14,00 ± 1,29	0,949
FGF (L/menit)	7,83 ± 0,76	8,17 ± 0,82	8,00 ± 0,82	0,378
ASA				0,949*
I	18	19	18	
II	6	5	6	

Keterangan : BB = berat badan , TB = tinggi badan ,BMI = *body mass index*, TDSP = tekanan darah sistolik premedikasi, TDDP = tekanan darah diastolik premedikasi , LJP=laju jantung premedikasi dan LNP = laju napas premedikasi,FGF =*fress gas flow*.. Uji statistik dengan *ANOVA* dan *Chi square* * .

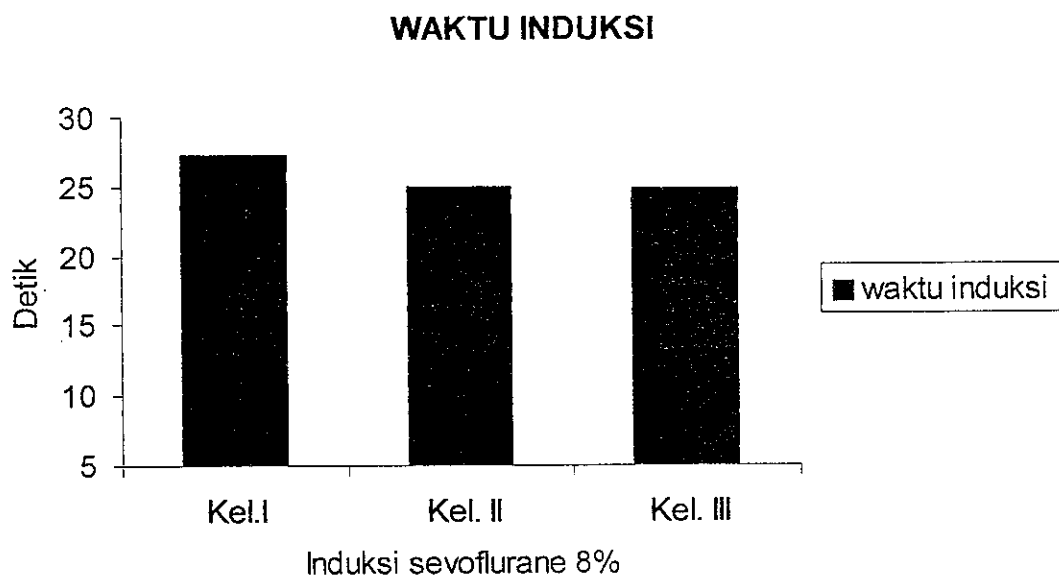
Karakteristik penderita pada ketiga kelompok berdasarkan statistik berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kecepatan waktu induksi kelompok III lebih cepat dibandingkan dengan kelompok II dan I. Sedangkan kelompok II lebih cepat dibandingkan kelompok I, tetapi secara statistik menunjukkan berbeda tidak bermakna di antara ketiga kelompok tersebut ($p = 0,098$). Berdasarkan uji korelasi, hubungan konsentrasi N_2O dengan waktu induksi menunjukkan hubungan linier negatif, dengan koefisien korelasi = $r = -0,553$ (Tabel 2)

Tabel 2. Waktu Induksi pada Kelompok I, II dan III.

Variabel	kelompok. I	kelompok. II	kelompok III	p^*
WI	$27,21 \pm 4,71$	$24,96 \pm 4,14$	$24,81 \pm 3,85$	0,098

Keterangan : WI = waktu induksi (dalam detik), p^* = uji statistik dengan ANOVA



Grafik 1. Waktu Induksi Anestesi pada Kelompok I, II, dan III.

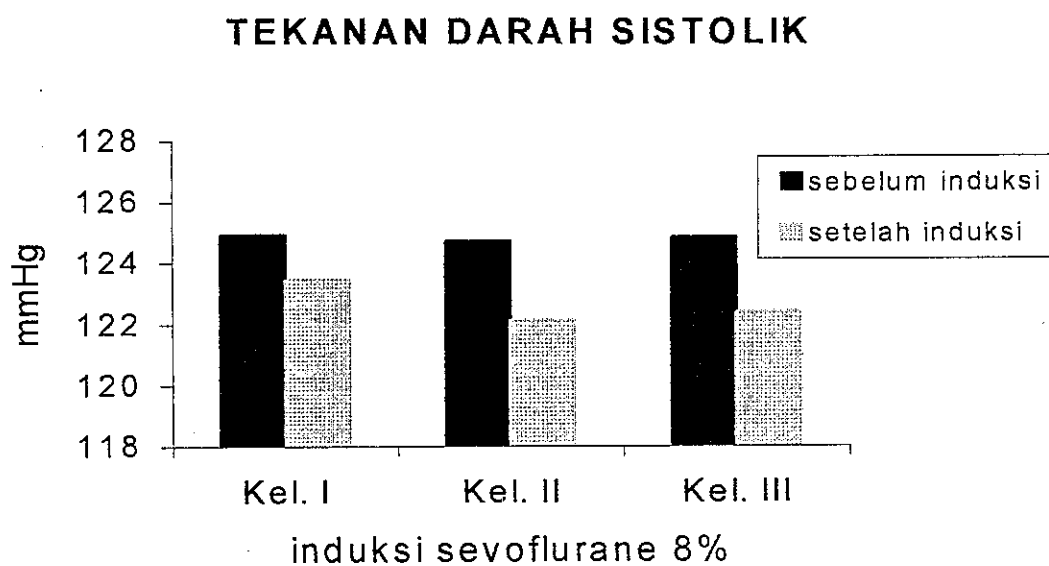
Grafik 1 menunjukkan waktu induksi kelompok III lebih cepat dibanding kelompok II dan kelompok I, serta kelompok II lebih cepat dibanding kelompok I, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna.

Pada ketiga kelompok terjadi penurunan tekanan darah sistolik, tekanan darah distolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung sesudah induksi dibandingkan dengan sebelum induksi, tetapi perbandingan uji statistik antara ketiga kelompok menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$), begitu pula pada masing-masing kelompok juga menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). (Tabel 3)

Tabel 3. Tekanan Darah Sistolik, Tekanan Darah Diastolik, Tekanan arteri Rerata dan Laju jantung Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

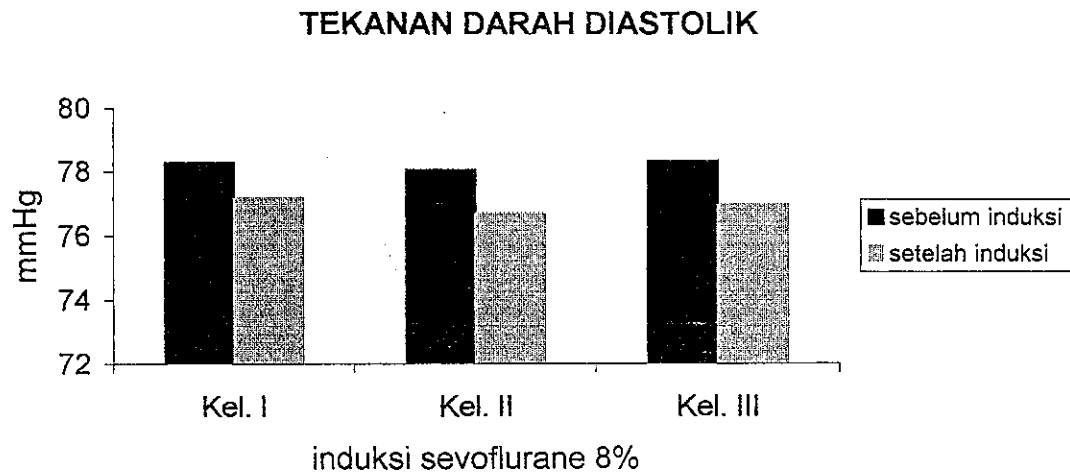
Variabel	kelompok. I	kelompok. II	kelompok III	p^*
TDS :				
-Sebelum induksi	124,92 ± 6,95	124,71 ± 7,39	124,83 ± 7,09	0,995
-Setelah induksi	123,42 ± 4,49	123,13 ± 4,70	122,38 ± 5,27	0,636
p'	0,382	0,089	0,115	
TDD :				
-Sebelum induksi	78,29 ± 5,42	78,04 ± 6,05	78,33 ± 5,91	0,982
-Setelah induksi	77,17 ± 4,10	76,67 ± 3,51	76,96 ± 4,58	0,914
p'	0,444	0,258	0,207	
TAR :				
-Sebelum induksi	92,42 ± 5,69	92,25 ± 6,32	92,50 ± 6,17	0,989
-Setelah induksi	91,29 ± 4,19	90,46 ± 3,49	90,75 ± 4,59	0,777
p'	0,460	0,156	0,134	
LJ				
-Sebelum induksi	86,04 ± 6,96	86,38 ± 5,24	86,29 ± 4,80	0,978
-Setelah induksi	84,67 ± 9,41	83,46 ± 6,98	83,29 ± 8,46	0,824
p'	0,615	0,179	0,208	

Keterangan : TDS = tekanan darah sistolik, TDD = tekanan darah diastolik, TAR = tekanan arteri rerata, : LJ = Laju jantung, p^* = uji statistik dengan ANOVA, p' = uji statistik dengan *t test*.



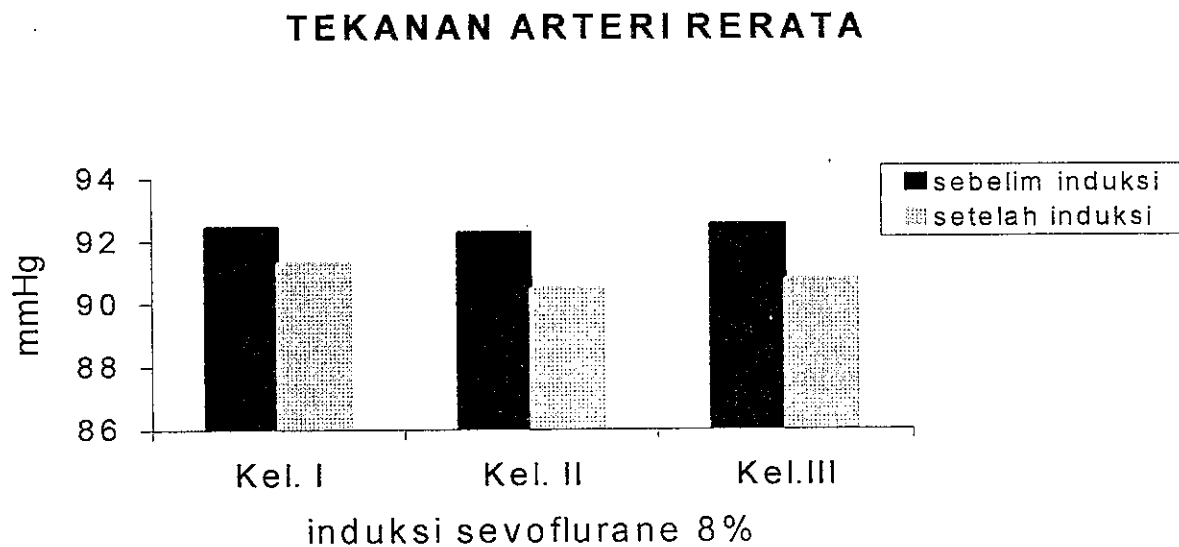
Grafik 2. Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

Grafik 2 menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik antara sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna



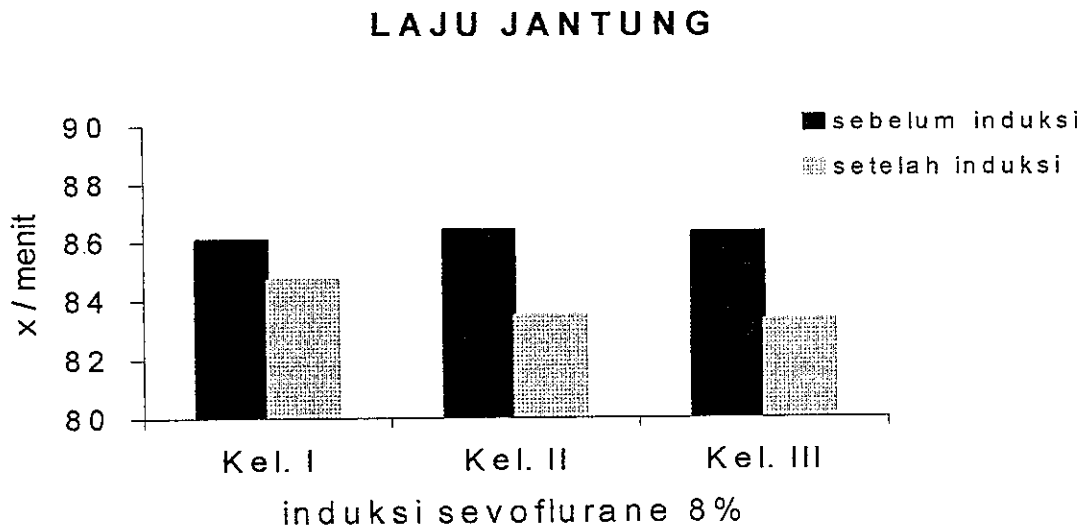
Grafik 3. Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

Grafik 3 menunjukkan penurunan tekanan darah diastolik antara sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna



Grafik 4. Tekanan Arteri Rerata Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kel. I, II dan III.

Grafik 4 menunjukkan penurunan tekanan arteri rerata antara sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna



Grafik 5. Laju jantung Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

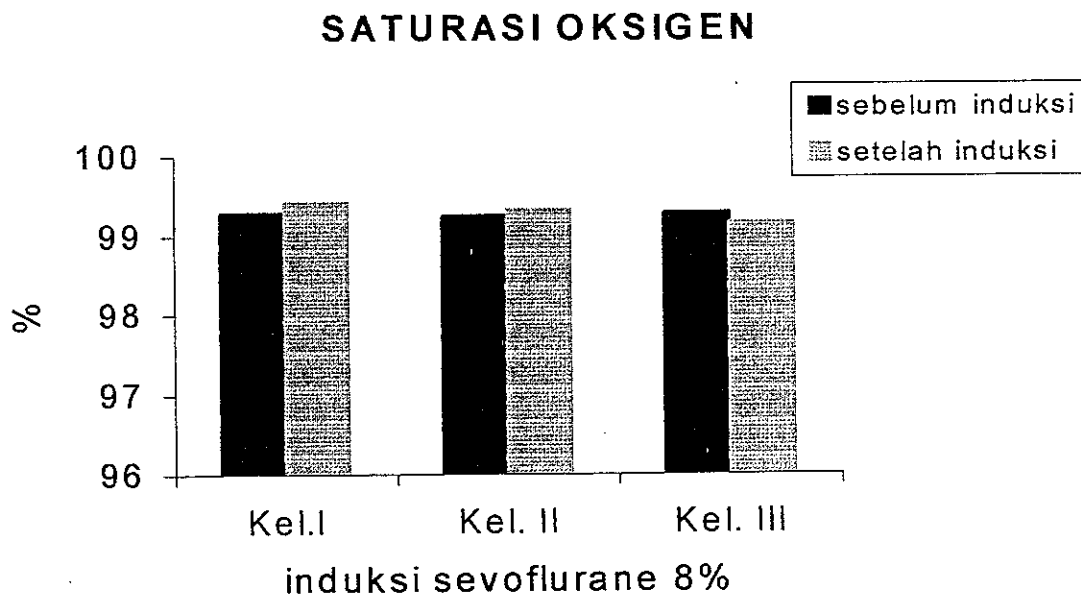
Grafik 5 menunjukkan penurunan laju jantung antara sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna

Perubahan saturasi oksigen antara sebelum dan sesudah induksi, berdasarkan perbandingan uji statistik antara ketiga kelompok menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$), begitu pula pada masing-masing kelompok juga menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). (Tabel 4)

Tabel 4. Saturasi Oksigen Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

Variabel	kelompok. I	kelompok. II	kelompok III	p^*
SaO ₂				
-Sebelum induksi	99,29 ± 0,62	99,25 ± 0,79	99,29 ± 0,69	0,973
-Setelah induksi	99,42 ± 0,58	99,33 ± 0,64	99,17 ± 0,56	0,340
p'	0,450	0,604	0,417	

Keterangan : SaO₂ = saturasi oksigen, p^* = uji statistik dengan ANOVA, p' = uji statistik dengan *t test*.

**Grafik 6.** Saturasi Oksigen Sebelum dan Sesudah Induksi pada Kelompok I, II dan III.

Grafik 6 menunjukkan perubahan saturasi oksigen antara sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna

Komplikasi induksi anestesi menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna antara ketiga kelompok ($p = 0,259$). Komplikasi yang timbul adalah batuk, yaitu, 3 orang pada kelompok yang diberikan O_2 , 1 orang pada kelompok yang diberikan $50\% N_2O + 50\% O_2$ dan 1 orang pada kelompok diberikan $66 \frac{2}{3}\% N_2O + 33 \frac{1}{3}\% O_2$.

IV.2.PEMBAHASAN

Karakteristik sampel seperti umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan BMI (body mass index), tekanan darah sistolik premedikasi, tekanan darah diastolik premedikasi, laju jantung premedikasi, laju napas premedikasi dan status ASA berdasarkan uji statistik berbeda tidak bermakna, sehingga ketiga kelompok cukup homogen dan layak diperbandingkan.

Induksi Anestesi adalah peralihan dari keadaan sadar dengan reflek perlindungan masih utuh sampai dengan hilangnya kesadaran (ditandai dengan hilangnya reflek bulu mata) akibat pemberian obat-obat anestesi^(28,29). Penelitian ini induksi anestesi menggunakan sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath vital capacity induction*, yaitu sampel diberikan sevoflurane konsentrasi tinggi (8%) dan setelah napas dalam (sesuai dengan *vital capacity*), sampel diminta menahan napas selama mungkin (kira-kira 20 detik), hal ini akan menyebabkan konsentrasi sevoflurane di alveoli menjadi lebih tinggi, dibandingkan bila sampel mengeluarkan napasnya lagi. Konsentrasi sevoflurane di alveoli yang tinggi, menyebabkan konsentrasi obat dalam darah juga

makin tinggi, sehingga akan mempercepat waktu induksi anestesi^(5,6,7,8). Waktu induksi anestesi juga akan dipercepat dengan pemberian N₂O, oleh karena sifat *second gas effect* dan *concentration effect*^(3,9,10,11).

Waktu induksi pada kelompok yang diberikan N₂O (kelompok 50% N₂O = 24,96 ± 4,14 detik dan kelompok 66 2/3% N₂O = 24,81 ± 3,85 detik) lebih cepat dibandingkan kelompok tanpa pemberian N₂O (kelompok O₂ saja = 27,20 ± 4,71 detik) dan makin besar konsentrasi N₂O yang diberikan akan makin mempercepat waktu induksi (kelompok 66 2/3% N₂O = 24,81 ± 3,85 detik, sedangkan kelompok 50% N₂O = 24,96 ± 4,14 detik), tetapi berdasarkan uji statistik didapatkan hasil berbeda tidak bermakna sehingga pemberian N₂O pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* tidak mempercepat induksi anestesi dan semakin besar konsentrasi N₂O tidak semakin mempercepat induksi anestesi. Hasil ini sama dengan penelitian-penelitian induksi sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* yang dilakukan oleh Yurino dan Kimura (kelompok N₂O : O₂ (2 : 1) = 41 ± 16 detik sedangkan kelompok tanpa N₂O = 48 ± 16 detik), Ross dkk (kelompok 66 % N₂O = 34 ± 12 detik sedangkan kelompok tanpa N₂O = 38 ± 8 detik) dan penelitian Tatang Bisri pada wanita hamil (kelompok 60% N₂O = 24,25 detik sedangkan kelompok tanpa N₂O = 25,08 detik), dimana penelitian-penelitian tersebut menyimpulkan bahwa pemberian N₂O pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* tidak mempercepat induksi anestesi (berbeda tidak bermakna)^(2,4,14). Penelitian lain menyimpulkan bahwa N₂O tidak potensiasi dengan sevoflurane tetapi potensiasi dengan halotan dan isoflurane (Lerman dkk), serta pemberian N₂O akan menurunkan koefisien partisi darah/gas

halotan dan isofluran. (Gou dkk)^(2,12). Penelitian induksi anestesi menggunakan halotan dan isoflurane membuktikan bahwa pemberian N₂O akan mempercepat induksi anestesi secara bermakna^(7,12,13,14).

Kecepatan induksi anestesi antara lain dipengaruhi oleh konsentrasi zat anestesi dan pemindahan zat anestesi dari alveoli ke darah. Pemindahan zat anestesi dari alveoli ke darah dipengaruhi oleh koefisien partisi darah/gas dan aliran darah^(5,6,18). Pada penelitian ini digunakan sevoflurane konsentrasi tinggi yaitu 8% dan sevoflurane sendiri mempunyai koefisien partisi darah/gas 0,63, sedikit lebih tinggi dibanding N₂O (0,47) tetapi lebih rendah dibanding halotan (2,35), isoflurane (1,4) dan enflurane (1,91), sehingga menyebabkan induksi anestesi berlangsung dengan cepat. Konsentrasi sevoflurane yang tinggi dan koefisien partisi darah/gas yang rendah tersebut seakan-akan menutup efek N₂O (*second gas effect* dan *concentration effect*), sehingga N₂O tidak dapat bekerja optimal untuk mempercepat peningkatan konsentrasi sevoflurane di alveoli dan darah. Hal tersebut mungkin yang menyebabkan mengapa pemberian N₂O tidak mempercepat induksi anestesi dengan sevoflurane^(7,14,34,35,37). Meskipun pemberian N₂O tidak mempercepat induksi sevoflurane, tetapi berdasarkan uji korelasi, ternyata hubungan konsentrasi N₂O dengan waktu induksi menunjukkan hubungan linier negatif (koefisien korelasi = $r = - 0,553$), berarti terdapat kecenderungan makin tinggi konsentrasi N₂O yang diberikan, maka akan makin mempercepat waktu induksi anestesi sevoflurane.

Penelitian ini menunjukkan bahwa sevoflurane dapat menjamin stabilitas kardiovaskuler. Ini terlihat dari hasil pengukuran tekanan darah (sistolik dan diastolik),

tekanan arteri rerata dan laju jantung menunjukkan perubahan berbeda tidak bermakna antara keadaan sebelum dengan setelah induksi pada masing-masing kelompok dan antara ketiga kelompok.. Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa induksi sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* memberikan kestabilan hemodinamik yang baik^(4,7,14,36) dan pemberian N₂O akan menyebabkan efek klinis yang signifikan terhadap tekanan darah dan laju jantung apabila diberikan lebih 80%^(10,19,37). Penurunan tekanan darah (sistolik dan diastolik), tekanan arteri rerata dan laju jantung yang terjadi diakibatkan pemberian sevoflurane konsentrasi tinggi yaitu 8% sehingga efek terhadap kardiovaskuler akan makin besar , tetapi konsentrasi sevoflurane yang tinggi ini dibutuhkan hanya untuk menidurkan pasien sampai hilangnya reflek bulu mata. Penelitian terdahulu menyimpulkan bahwa pemberian sevoflurane 4% dan sevoflurane 8% mempunyai pengaruh penurunan tekanan darah dan laju jantung yang sama pada saat reflek bulu mata negatif, yang berbeda adalah waktu induksinya^(7,8,14,36).

Perubahan saturasi oksigen menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna antara ketiga kelompok dan antara sebelum dengan sesudah induksi pada masing-masing kelompok. Sehingga penambahan N₂O sampai konsentrasi 662/3% tidak mempengaruhi saturasi oksigen pada saat induksi anestesi. Hal ini mungkin disebabkan oleh waktu induksi sevoflurane yang cepat dan oksigenasi sebelum induksi cukup efektif untuk meningkatkan cadangan oksigen^(4,7,14).

Komplikasi induksi anestesi pada masing-masing kelompok adalah minimal dan menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna. Komplikasi yang terjadi adalah batuk,,yaitu

3 orang pada kelompok O_2 , 1 orang pada kelompok 50% N_2O dan 1 orang pada kelompok 66 2/3% N_2O . Hal ini mungkin disebabkan oleh karena sifat-sifat sevoflurane dan N_2O , yaitu iritasi jalan napas minimal dan koefisien partisi darah/gas yang rendah, sehingga induksi berjalan mulus dan cepat . Kelompok yang diberikan N_2O , komplikasi induksi lebih sedikit dibandingkan tanpa N_2O ., hal ini disebabkan pemberian N_2O akan menyebabkan sedasi ringan (mulai 25%) dan peningkatan konsentrasi akan menyebabkan penurunan sensasi perasaan khusus misalnya bau sehingga mengurangi komplikasi induksi. ^(4,7,14,37).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1.KESIMPULAN

1. Pemberian N₂O pada induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan tehnik *single breath* , tidak mempercepat waktu induksi anestesi.
2. Induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan atau tanpa N₂O , dengan tehnik *single breath* menunjukkan gejala kardiovaskuler yang minimal (tekanan darah,tekanan arteri rerata dan laju jantung).
3. Induksi anestesi dengan sevoflurane 8% dengan atau tanpa N₂O ,dengan tehnik *single breath* berjalan lancar tanpa komplikasi yang berarti.

V.2.SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan bervariasi sehingga akan dapat diketahui dengan tepat pengaruh *Nitrous Oxide* terhadap kecepatan induksi anestesi dengan sevoflurane
2. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian *Nitrous Oxide* pada induksi anestesi ,dengan menggunakan obat anestesi inhalasi yang mempunyai koefisien partisi darah/ gas sama atau lebih rendah dari *Nitrous Oxide*, sehingga dapat diketahui apakah *second gas effect* dan *concentration effect* dari *Nitrous Oxide* masih dapat berefek maksimal atau tidak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bisri T. Konsep VIMA dengan sevoflurane. Bandung, 1998 : 2-22.
2. Bisri T. Sevoflurane untuk VIMA pada pediatrik anestesi. Dalam : Kumpulan Makalah Simposium Anestesi Pediatrik. Bandung : Bagian Anestesiologi FK Unpad / RSUP dr. Hasan Sadikin dan IDSAI Jawa Barat, 1998.
3. Rushman GB, Davies NJH, Cashyman JN. Administration of Volatile anaesthetics and gases. In A Synopsis of Anesthesia. 12th ed. Oxford : Butterworth Co, 1999 ; 152-63.
4. Agnor RC, Sikich NB, Leman J. Single-breath vital capacity rapid inhalation induction in children : 8% sevoflurane versus 5% halothane. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 379 – 84.
5. Handoko T. Anestetik umum. Dalam : Gan S, penyunting. Farmakologi dan Terapi. Edisi III. Jakarta : Bagian Farmakologi FK. UI, 1987 ; 103 – 15.
6. Joenoerham J, Latif SA. Anestesia Umum. Dalam : Muhiman M, Sunatrio, Dahlan R, penyunting. Anestesiologi. Jakarta : CV Infomedia, 1989 ; 80 – 1.
7. Yurino M, Kimura H. Induction of anesthesia with sevoflurane, Nitrous Oxide and Oxygen : A Comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction techniques. *Anesthesia and Analgesia* 1993 ; 76 : 598 – 601.
8. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Haemodynamic and catecholamin changes during rapid sevoflurane induction with tidal volume breathing. *Canadian Journal of Anesthesia* 1997 ; 44 : 1066 – 1070.
9. Baswell MV, Collins VJ. Pharmacology of Inorganic Gas Anesthetics. In : Collins VJ, ed. Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. Chicago : Willim and Wilkins, 1996 ; 712 – 23.
10. Morgan E, Mikhael M. Inhalational Anesthetics. In : Clinical Anesthesiology. 1st ed. Connecticut : Prentice-Hall International Inc, 1992 ; 105 – 07.
11. Korman W, Maplessen WW. Concentration and second gas effect : can the accepted explanation be improved ? *British Journal of Anaesthesia* 1997 ; 78 : 618 – 625.
12. Gou M, Alex M, Rolf L. Nitrous Oxide decrease solubility of Halotan and isoflurane in blood. *Anesthesia and Analgesia* 1993 ; 77 : 761 – 5.

13. Lambert J. Single-breath induction of anesthesia with isoflurane. *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 1214 – 18.
14. Yurino M, Kimura H. Comparison of induction time and characteristics between sevoflurane and sevoflurane / nitrous oxide. *Anaesthesiology* 1995 ; 39 : 356 – 8.
15. Smith I, Nathanson HM, White PF. Sevoflurane – a long-awaited volatile anaesthetic. *British Journal of Anaesthesia* 1996 ; 76 : 435 – 45.
16. Cousins M, Seaton H. Volatile anaesthetic agents and their delivery systems. In : Healy T, Cohen PJ, eds. *A Practise of Anaesthesia* 6th ed. London : Edward Arnold, 1995 ; 117 – 119.
17. Baswell MV, Collins VJ. Fluorinated Ether Anesthetic. In : Collins VJ, ed. *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Chicago : William and Wikins, 1996 ; 700 – 3.
18. Lennon P. Intravenous and Inhalation Anesthetic. In : Davison KJ, Eckhardt WF, Perese DA, eds. *Clinical Anesthesia Procedures of the Masachusetts General Hospital*. 4th ed. Boston : Little, Brown and Company, 1993 ; 143 – 50.
19. Guyton AC. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 5. Jakarta : EGC, 1983 : 6 – 8.
20. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi : Konsep klinis proses-proses penyakit*. Cetakan I. Jakarta : EGC, 1995 : 667 – 77.
21. Colins VJ. Anatomical aspects of respiration. In : *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Chicago : Williams and Wilkins, 1996 ; 2 – 12.
22. Haloday DA. Elimination of inhalation anesthetics. In : Collins VJ, ed. *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Chicago : Williams and Wilkins, 1996 ; 730.
23. Tatang B. *Neuroanestesi*. Edisi 1. Bandung 1996 : 1 – 15.
24. Walpole R, Logan M. Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly. *British Journal of Anaesthesia* 1999 ; 82 : 2 – 24.
25. Baum VC, Yemen TA. Immediate 8% sevoflurane induction in children : A Comparison with incremental sevoflurane anf incremental halothane. *Anaesthesia and analgesia* 1997 ; 85 : 313 – 16.
26. Philip BK, Lombard LL, Roaf ER. Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous with propofol for adult ambulatory anesthesia. *Anesthesi and analgesia*, 1999 ; 89 : 623 – 7.

27. Townsend P, Green DH, Bagshow ON. Nodal rhythm and bradycardia during inhalational induction with sevoflurane in infant : a comparison of incremental and high concentration tehnique. *Brithis Journal of Anaesthesia*, 1999 ; 82 : 155 – 6.
28. Willenkin RL, Menegement of general anesthesia. In : Miller RD, ed. *Anesthesia 3th ed*. New York : Churchill Livingstone, 1990 ; 1338 – 9.
29. Lennon P. Administration of general anesthesia. In : Davison KJ, Eckhardt WF, Perese DA, eds. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*. Boston : Little, Brown and Company, 1993 ; 189 – 91.
30. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in dulst. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 536 – 43.
31. Morgab H. Anesthesia for Pediatric Surgery. In : Davison KJ, Eckhardt WF, Pwerese DA, eds. *Clinical Anesthesia Procedures of the Masachusetts General Hospital*. Boston : Little, Brown and Company, 1993 ; 444.
32. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995 ; 42 – 52.
33. Pratiknyo AW. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian dan Kesehatan*. Edisi 1. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada, 1993 : 146 –51.
34. Andrew,Simon. Nitrous Oxide and Carbon Dioxide Have No Efect on the Blood-gasSolubilities of Sevoflurane and isoflurane. *Anesthesia and Analgesia* 1998 ; 87: 1412-1415.
35. Sikich,Lerman. The Pharmacology of Sevoflurane in infant and Children. *Anesthesiology* 1994;80:814-824.
36. Walpole,Logan. Effect of Sevoflurane Concentration on inhalation induction of Anesthesia in the ederly. *Brithis Journal of Anesthesia* 1999 ; 82: 20-24
37. Malamed SF. *Sedation*. Third edition. Missouri : Mosby-Year Book Inc,1995 : 208 – 13.