

**PERBANDINGAN PENGARUH
SEVOFLURAN DAN ISOFLURAN TERHADAP JUMLAH
NEUTROFIL POLIMORFONUKLEAR DARAH TEPI**

*COMPARISON OF THE EFFECT OF SEVOFLURANE AND ISOFLURANE
ON THE NUMBER OF PERIPHERAL POLIMORPHONUCLEAR
NEUTROPHIL*



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar derajat Sarjana S-2
dan Dokter Spesialis I Anestesiologi**

Bob Firman

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

TESIS

**PERBANDINGAN PENGARUH
SEVOFLURAN DAN ISOFLURAN TERHADAP JUMLAH
NEUTROFIL POLIMORFONUKLEAR DARAH TEPI**

disusun oleh:

Bob Firman

Telah dipertahankan dihadapan tim penguji pada tanggal 10 Juli 2007 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Komisi Pembimbing:

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn(K)
NIP. 140 241 328

Prof.dr.Edi Dharmana, MSc,PhD,SpParK
NIP. 130 529 451

Mengetahui:

Ketua Program Studi
Anesthesiologi FK UNDIP

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP

dr. Uripno Budiono, SpAn(K)
NIP. 140 098 893

Prof.dr.H. Soebowo, SpPA(K)
NIP. 130 352 549

QUOTATION

... Sesungguhnya dibalik kesukaran ada kemudahan. Aku mohon pertolonganmu Ya ALLAH, semoga Engkau memberikan kemudahan kepadaku, dari segala sesuatu yang menyulitkan aku dengan kemudahan dari-Mu Ya ALLAH.....

Surat Al-Insyiraah + doa

... Secercah harapan itu penting karena ia mampu meredakan beban yang kita hadapi saat ini. Bila kita yakin hari esok akan lebih baik, tentu kita mampu mengatasi kesulitan hari ini.....

Thich Nhat Hanh, Aktivist Vietnam

... Hadapilah setiap tantangan yang menghadang dengan lapang dada, seakan anda telah tersentuh gairah kemenangan.....

George S Patton, Jendral AS Perang Dunia I dan II

... Waktu terkadang terlalu lambat bagi mereka yang menunggu, terlalu cepat bagi yang takut, terlalu panjang bagi yang gundah, dan terlalu pendek bagi yang bahagia. Tapi bagi yang selalu mencintai, waktu adalah keabadian.....

Henry van Dyke, Pujangga AS

... Dimana ada kebesaran cinta, disanalah selalu terbentang harapan-harapan

Willa Cather, Novelis

... Kesuksesan itu guru terburuk. Ia menggoda banyak orang cerdas untuk berpikir bahwa mereka tidak dapat gagal.....

Bill Gates, Pendiri microsoft

PERNYATAAN

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

Semarang, Juli 2007

Penulis

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Bob Firman
Tempat / tanggal lahir : Bukittinggi, 25 April 1973
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD 27 Padang, Sumatera Barat : Lulus tahun 1986
2. SMP 1 Padang, Sumatera Barat : Lulus tahun 1989
3. SMA 1 Padang, Sumatera Barat : Lulus tahun 1992
4. FK UNAND Padang, Sumatera Barat : Lulus tahun 1999
5. PPDS I Anestesiologi UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang, Jawa Tengah

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua, Ayah : H. Bachtiar
Ibu : H. Asna
2. Anak keempat dari lima bersaudara.
2. Nama Istri : Febby Thahari
3. Nama Anak : Keisha Tahnia

KATA PENGANTAR

Rasa syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhannahuwataala atas segala limpahan rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “PERBANDINGAN PENGARUH SEVOFLURAN DAN ISOFLURAN TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL POLIMORFONUKLEAR DARAH TEPI”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat Sarjana S₂ Ilmu Biomedik dan Dokter Spesialis I Anestesiologi Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Kepada **dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn(K)**, sebagai pembimbing utama dan **Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK**, sebagai pembimbing kedua, penulis mengucapkan terima kasih atas segala bimbingan, sumbangan pikiran serta dorongan semangat dalam penulisan tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS Med, SpAnd**, Rektor Universitas Diponegoro.
2. **dr. Soejoto, SpKK (K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. **dr. Budi Riyanto, MsC, SpPD, KPTI**, Direktur Utama RS. Dr. Kariadi Semarang.
4. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. **dr. Hariyo Satoto, SpAn(K)**, Kepala Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang.
6. **dr. Uripno Budiono, SpAn(K)** Ketua Program Studi PPDS I Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

7. Tim penguji dan nara sumber yang telah berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
8. Tidak pernah lupa kepada guru-guruku lainnya di bagian anesthesiologi: Prof.dr. Soenarjo SpAn KIC, Prof.dr. Marwoto SpAn KIC, dr. Witjaksono SpAn K, MKes, dr. Abdul Lian SpAn KNA, dr. Ery Leksana SpAn KIC, dr. Sofyan Harahap SpAn KNA, dr. Widya Istanto SpAn K, dr. Jati Listyanto SpAn, dan dr. Johan Arifin SpAn, yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dorongan selama melaksanakan pendidikan.
9. Ucapan terima kasih khusus dan tak berhingga kepada kedua orang tua yang telah memberikan dukungan moril dan materiil untuk keberhasilan studi penulis, semoga ALLAH membukakan pintu syurga yang selebar-lebarnya bagi keduanya. Begitu juga kepada kakak-kakak dan adik penulis atas segala dukungannya.
10. Juga kepada seluruh keluarga besar penulis, ayah dan ibu mertua, dan saudara-saudaraku lainnya, terima kasih atas bantuannya.

Pada kesempatan ini pula dengan segenap perasaan yang dalam, kepada istriku tercinta, terima kasih atas pengertian dan sayangmu yang tak tergantikan... *thanks for unconditional love*. Kepada anakku-bidadariku kecilku, senyum dan sapamu yang selalu ceria merupakan motivasiku yang luar biasa, *thanks GOD*.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
<i>Quotation</i>	iii
Lembar Pernyataan	iv
Daftar Riwayat Hidup	v
Kata Pengantar	vi
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xii
Abstrak	xiii
<i>Abstract</i>	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Anestesi Umum	5
2.1.1. Sevofluran	6
2.1.2. Isofluran	7
2.2. Neutrofil Polimorfonuklear	8
2.3. Neutrofil dan <i>Agent</i> Inhalasi Anestesi	11
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	15
3.1. Kerangka Teori	15
3.2. Kerangka Konsep	16
3.3. Hipotesis	16

BAB 4	METODOLOGI PENELITIAN	17
4.1.	Ruang Lingkup Penelitian	17
4.2.	Rancangan Penelitian	17
4.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	17
4.4.	Variabel Penelitian	20
4.5.	Difinisi Operasional	20
4.6.	Bahan dan Cara Kerja Penelitian	22
4.7.	Alur Penelitian	24
4.8.	Etika Penelitian	25
4.9.	Analisis Data	25
BAB 5	HASIL PENELITIAN	27
BAB 6	PEMBAHASAN	35
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN	40
7.1.	SIMPULAN	40
7.2.	SARAN	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian	28
Tabel 2. Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik, Tekanan Arteri Rerata, Laju Jantung, dan Lama Operasi pada Kedua Kelompok	29
Tabel 3. Rerata Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Sevofluran	30
Tabel 4. Uji Beda Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Sevofluran	30
Tabel 5. Rerata Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Isofluran	31
Tabel 6. Uji Beda Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Isofluran	31
Tabel 7. Perbedaan Rerata Jumlah Lekosit pada Kedua Kelompok	32
Tabel 8. Perbedaan Rerata Jumlah Neutrofil pada Kedua Kelompok	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Neutrofil segmen dan neutrofil batang	8
Gambar 2. Aktivasi neutrofil terhadap jaringan luka dan infeksi	11
Gambar 3. Grafik Perbedaan Rerata Jumlah Leukosit pada Kedua Kelompok	33
Gambar 4. Grafik Perbedaan Rerata Jumlah Neutrofil pada Kedua Kelompok	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik

Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian dari RS. Dr. Kariadi Semarang, Jawa Tengah.

Lampiran 3. Persetujuan *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi.

Lampiran 4. Contoh Protokol Penelitian

Lampiran 5. Contoh Lembar *Informed Consent* bagi Responden

ABSTRAK

Latar Belakang: Neutrofil polimorfonuklear berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri. Pada jaringan luka, neutrofil aktif menghancurkan kuman dalam beberapa tingkat, yaitu kemotaksis, adhesi endotel, menangkap, fagosit, dan membunuh. Jumlah polimorf yang menurun sering disertai dengan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi. *Agent* anestesi inhalasi seperti sevofluran dan isofluran diketahui dapat menyebabkan dinamisasi jumlah neutrofil dalam sirkulasi.

Tujuan: Membandingkan pengaruh anestesi dengan sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear.

Metode: Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda terhadap 36 orang pasien yang menjalani operasi elektif di RS.Dr.Kariadi Semarang, dengan umur 16-55 tahun, IMT 20-25 kg/m², lama operasi 1-3 jam, dan ASA I. Sampel darah dari kedua kelompok diambil sebelum anestesi, menit 15, menit 60, dan setelah sadar. Jumlah leukosit dan neutrofil dihitung. Tekanan darah dan laju jantung dicatat. Uji statistik menggunakan Chi square dan t test dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Karakteristik subyek penelitian menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Variabel tekanan darah, laju jantung, dan lama operasi juga tidak bermakna. Jumlah leukosit pada masing-masing kelompok tidak berbeda, begitu juga perbandingannya antar kedua kelompok. Jumlah neutrofil pada kelompok sevofluran menurun secara bermakna pada menit ke 15 dan menit ke 60, tetapi tidak demikian pada saat sadar. Pada kelompok isofluran jumlah neutrofil tidak berbeda bermakna. Pada uji beda antara kedua kelompok, terdapat perbedaan yang signifikan jumlah neutrofil pada menit ke 60.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna pengaruh sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear, yaitu pada menit ke 60.

Kata kunci: Anestesi, sevofluran, isofluran, neutrofil

ABSTRACT

Background: Polymorphonuclear neutrophils are important components of the immunological defence system which protect the human organism from invading bacteria. Following injury, neutrophils are activated resulting in chemotaxis, endothelial adhesion, diapedesis, binding and phagocytosis of foreign material and intra-cellular killing. Reducing number of neutrophils will be followed by increasing risk of infection. Inhaled anaesthesia such as sevoflurane and isoflurane are known to imply neutrophil circulation dinamization during surgery.

Object: To compare the effect of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane on the number of peripheral polymorphonuclear neutrophil .

Methods: The study was designed as double blind randomly clinical trial on 36 patients underwent elective surgery at Dr Kariadi Hospital Semarang, 16-55 age, 20-25 kg/m² BMI, 1-3 hours surgery time, ASA I. Blood sample from sevoflurane and isoflurane groups were taken before anaesthesia, 15, 60 minutes, and after conscious stage. The absolute number of leucocytes and neutrophils were counted while blood pressure and heart rate recorded. In assessing the result, statistical significancy was tested by the Chi-square test and t-test with considered significant $p < 0.05$.

Result: The characteristic data of the patients was not significantly different between the two groups, either blood pressure, heart rate, and time of surgery. There was no significant difference change on leucocytes number in each group and neither between the two groups. Neutrophils in sevoflurane group significantly reduced at 15 and 60 minutes, but not after conscious stage. In isoflurane group, neutrophils was not significantly different. And between two groups, significantly difference on neutrophils number found at 60 minutes.

Conclusions: There is significant difference of the effect of sevoflurane and isoflurane on the peripheral polimorphonuclear neutrophil number, at 60 minutes.

Keywords: anaesthesia, sevoflurane, isoflurane, neutrophil

B A B 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Neutrofil merupakan sel fagosit pertama yang berperan pada reaksi akut terhadap suatu inflamasi. Sel ini dengan proses kemotaksis akan bermigrasi untuk berfungsi sebagai fagosit yang mengontrol kontaminasi lokal dan mencegah infeksi. Neutrofil sebagai bagian dari leukosit yang berbentuk polimorfonuklear, atau lazim juga disebut neutrofil polimorfonuklear, berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri.^{1,2}

Neutrofil polimorfonuklear sebagai sistem imun non spesifik, adalah pertahanan tubuh terdepan dalam menghadapi berbagai serangan mikroorganisme, oleh karena dapat memberikan respons langsung. Disebut sistem imun non spesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroorganisme tertentu.²

Tindakan pembedahan merupakan tindakan perlukaan jaringan yang akan menyebabkan inflamasi dan berisiko untuk mengalami infeksi. Neutrofil polimorfonuklear sebagai sel fagosit sangat berperan pada *injury* yang terjadi untuk berkontribusi mencegah infeksi bakteri pada luka operasi.^{1,2}

Hampir semua tindakan pembedahan dilakukan dibawah pengaruh anestesi, dan diantaranya dilakukan dengan anestesi umum. Karena berpengaruh secara seluler, anestesi umum perlu mendapat perhatian dalam hal sistem imun. Anestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, yang ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (analgesi), hilangnya memori (amnesi) dan relaksasi.³

Sebagian besar operasi yang dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang dilakukan dengan anestesi umum. Sevofluran dan Isofluran merupakan dua *agent* inhalasi yang sering digunakan sebagai *maintenance* anestesi umum selama operasi, selain enfluran dan halotan.^{3,4}

Inhalasi dengan sevofluran dan isofluran dalam banyak hal mempunyai efek farmakologi yang lebih baik dibanding dengan enfluran dan halothan. Demikian juga dalam hal efek samping, sevofluran dan isofluran mempunyai efek samping yang lebih minimal. Dengan alasan *safety* ini sevofluran dan isofluran lebih sering digunakan, walaupun memakan biaya yang lebih tinggi.

Penelitian *in-vivo* sevofluran dengan konsentrasi 2 vol % yang dinaikkan secara perlahan telah menyebabkan adhesi leukosit dengan endotel mikrovaskular mesenterium tikus melalui mekanisme *cell-dependent endothelial*. Sebagai akibatnya terjadi perubahan dinamisasi leukosit dalam sirkulasi selama anestesi.⁵

Penelitian Morisaki mendapatkan setelah 20 menit pemberian sevofluran dengan konsentrasi 5 vol %, terjadi penurunan jumlah neutrofil dalam sirkulasi secara bermakna.⁶ Tetapi pemakaian sevofluran dengan 5 vol % tidak lazim dalam tindakan anestesi umumnya. Yang biasa digunakan adalah 1-1,5 vol %. Pemakaian dengan konsentrasi tinggi berbahaya terhadap hemodinamik karena dapat menyebabkan hipotensi, bahkan sampai *shock*. Hal ini terjadi karena efek vasodilatasi pembuluh darah yang disebabkan oleh *agent* inhalasi anestesi pada umumnya. Perbedaan konsentrasi ini tentunya juga bisa mempengaruhi hasil yang didapat pada penelitian ini.

Penelitian *in-vitro* pada isofluran ditemukan penghambatan interaksi endotel-neutrofil dan respon inflamasi melalui jalur *adenosin trifosfat sensitive potassium channel*.⁵

Atas dasar ini akan dilakukan penelitian perbandingan pengaruh anestesi dengan sevofluran dan isofluran terhadap pola jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi, dimana diketahui jumlah polimorf yang menurun sering disertai dengan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi.⁵

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, dapat dirumuskan beberapa masalah:

- Apakah anestesi dengan sevofluran dapat menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.
- Apakah anestesi dengan isofluran dapat menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi .
- Apakah terdapat perbedaan pengaruh anestesi dengan sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan perbedaan pengaruh anestesi dengan sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh anestesi dengan sevofluran terhadap penurunan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.

2. Membuktikan pengaruh anestesi dengan isofluran terhadap penurunan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.
3. Membuktikan adanya perbedaan pengaruh anestesi dengan sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan dalam menentukan pilihan *agent* anestesi sevofluran atau isofluran yang tidak mempengaruhi jumlah neutrofil darah tepi apabila hasilnya terbukti berbeda.
2. Sebagai masukan dalam ilmu pengetahuan dan bahan pertimbangan dalam melakukan tindakan anestesi umum.
3. Dapat digunakan sebagai acuan untuk studi intervensi selanjutnya dalam mencegah penurunan jumlah neutrofil darah tepi oleh sevofluran dan isofluran bila penelitian ini terbukti menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.

B A B 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anestesi Umum

Anestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (analgesi), hilangnya memori (amnesi) dan relaksasi. Beberapa substansi yang dapat menghasilkan keadaan anestesi umum antara lain bersifat *inert* (xenon), anorganik (nitrous oxide), halogen hidrokarbon (halothan), dan struktur organik kompleks (barbiturat).³

Terdapat beberapa daerah mikroskopik tempat bekerjanya substansi anestesi umum. Pada otak beberapa tempat diketahui dipengaruhi oleh aksi anestesi umum, seperti sistem retikular, kortek serebri, nukleus kuneatus, kortek olfaktori, dan hipokampus.^{3,4}

Dengan bekerjanya substansi anestesi umum, dapat terjadi perubahan-perubahan pada sistem seluler, seperti perubahan pada *ligand gate ion channel*, fungsi *second messenger*, atau reseptor *neurotransmitter*. Sebagai contoh terjadi peningkatan inhibisi pada γ -aminobutyric acid (GABA) pada sistem saraf pusat. Seperti diketahui reseptor agonis GABA akan memperdalam anestesi, sedangkan antagonis GABA akan menghilangkan aksi anestesi.³

Aksi anestesi umum dapat terjadi melalui obat-obat yang diberikan secara intravena dan inhalasi. Obat-obat intravena antara lain golongan barbiturat (pentotal), ketamin, propofol, dan etomidat. Sedangkan *agent* inhalasi antara lain ether (sekarang sudah tidak digunakan), metoksifluran, halotan, enfluran, desfluran, sevofluran dan isofluran.^{3,4}

Agent inhalasi diketahui mempunyai banyak efek samping, antara lain gangguan pada hepar, gangguan pada ginjal, sistem saraf pusat, bahkan depresi pada jantung. Sevofluran dan isofluran dalam banyak hal dinilai merupakan *agent* inhalasi yang

mempunyai efek samping yang lebih rendah disamping desfluran, tetapi desfluran masih jarang digunakan di Indonesia karena pemakaiannya yang boros dan mahal.

2.1.1 Sevofluran

Sevofluran pertama ditemukan oleh Wallin dan Napoli tahun 1971, merupakan fluorinasi *methyl isoprophyl ether*. Tekanan penguapannya menyerupai halotan dan isofluran. Koefisien partisi darah/gas 0,69, menyerupai desfluran termasuk dalam hal induksi anestesi dan pulih sadar setelah pemberian dihentikan.³

Rendahnya kelarutan darah/gas dan kenyamanan pemakaian sevofluran, membuat *agent* ini jadi pilihan utama untuk induksi inhalasi cepat dengan *recovery* yang cepat. Sevofluran sering digunakan untuk induksi pada anak karena berbau enak, tidak merangsang jalan nafas dan tidak meningkatkan sekresi saluran nafas. Sevofluran mungkin paling tidak iritasi pada saluran nafas dibanding *agent* inhalasi lain yang dipakai saat ini.^{3,4}

MAC (*Minimal Alveolar Concentration*) adalah konsentrasi *agent* inhalasi minimal yang dapat mencegah gerakan pada 50% pasien terhadap respon stimulus standar (irisan operasi pertama). MAC sevofluran pada manusia berkisar 1,7-2,05. Bila diberikan dalam 64% N₂O-O₂, MAC menjadi 0,66%, yang menandakan efek N₂O bersifat aditif terhadap sevofluran. *Single breath induction* sevofluran dengan 4-8% dalam 50% N₂O-O₂ dapat terjadi dalam 1-3 menit.³

Kelarutan sevofluran jaringan yang rendah menimbulkan eliminasi yang cepat sehingga terjaga cepat. Depresi ventilasi mencerminkan efek depresi langsung terhadap pusat ventilasi *medulla* dan kemungkinan efek perifer terhadap otot interkostal. Relaksasi otot polos bronkus dapat timbul melalui efek langsung atau

secara tidak langsung melalui reduksi lalu lintas saraf aferen atau depresi secara sentral.⁴

2.1.2 Isofluran

Isofluran adalah agent inhalasi yang sering digunakan di klinik. Pertama kali disintesis oleh Ross Terell pada tahun 1965, dan digunakan di klinik tahun 1971 oleh Dobkin dan Stevens.³

Koefisien partisi gas/darah isofluran adalah 1,4. Ini lebih kecil dibanding *agent* inhalasi lainnya, kecuali desfluran 0,42 dan sevofluran 0,6–0,7, memungkinkan peningkatan konsentrasi isofluran di alveolar terjadi lebih cepat. Penelitian oleh Frink dkk, pasien yang dianestesi dengan isofluran kurang dari 1 jam, dapat membuka mata dengan perintah kira – kira 7 menit setelah anestesi dihentikan. Pemberian yang lebih lama , yaitu selama 5 – 6 jam, munculnya respon dengan perintah relatif cepat, kira – kira 11 menit setelah isofluran dihentikan.⁴

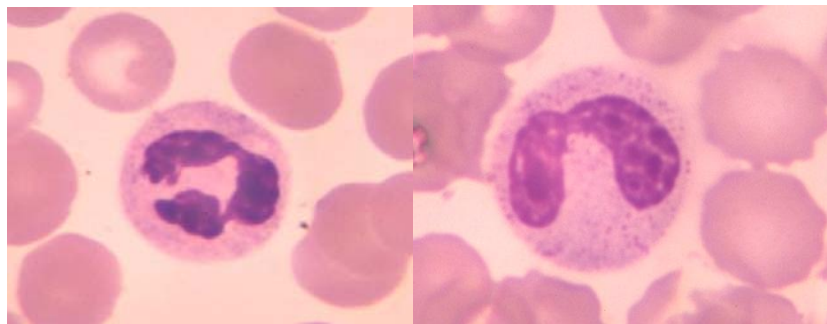
MAC isofluran berkisar 1,2. Induksi dengan isofluran relatif cepat tetapi isofluran dapat mengiritasi jalan nafas bila digunakan pada awal induksi dengan masker pada konsentrasi tinggi. Induksi lambat direkomendasikan untuk mengurangi efek iritatif saluran nafas dan untuk menghindari tahan nafas dan batuk. Dalam praktek barbiturat aksi pendek biasanya diberikan untuk memfasilitasi proses tersebut.^{3,4}

Komplikasi respirasi sangat nyata pada bayi. Friesen dan Lichtor menyatakan bahwa induksi isofluran, dengan konsentrasi inspirasi sampai 3,5 % menyebabkan tingginya frekuensi spasme laring dan batuk yang tidak diinginkan. Pada bayi, induksi isofluran menyebabkan penurunan bermakna pada laju jantung, tekanan darah sistolik, dan tekanan arteri rata–rata. Premedikasi atropin dapat mengurangi bradikardi.⁴

2.2 Neutrofil Polimorfonuklear

Neutrofil (leukosit polimorfonuklear/PMN) adalah granulosit dalam sirkulasi yang berperan dalam inflamasi akut, bermigrasi ke jaringan sebagai respon terhadap invasi mikroba. Dalam kerjanya neutrofil juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik. Penghancuran kuman terjadi dalam beberapa tingkat, yaitu kemotaksis, menangkap, memakan (fagositosis), membunuh, dan mencerna.¹

Meskipun berbagai sel dalam tubuh dapat melakukan fagositosis, tetapi sel utama yang berperan dalam pertahanan non-spesifik adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta sel polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil).^{1,2}



Gambar 1. Neutrofil segmen dan neutrofil batang

Dikutip dari xenia.sote.hu/.../hematology/e/images/p1-35.jpg

Sistem imun non spesifik (alamiah/*natural/innate*) merupakan pertahanan tubuh terdepan dalam menghadapi berbagai serangan mikroorganisme, oleh karena dapat memberikan respon langsung, sedangkan sistem imun spesifik (didapat/*adaptive/acquired*) membutuhkan waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responsnya. Disebut sistem imun non spesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroorganisme tertentu, telah ada pada tubuh kita dan siap berfungsi sejak lahir.²

Fagosit polimorfonuklear atau polimorf atau granulosit dibentuk dalam sumsum tulang dengan kecepatan 8 juta/menit dan hidup selama 2-3 hari. Neutrofil merupakan 70% dari jumlah leukosit dalam sirkulasi . Biasanya hanya berada dalam sirkulasi kurang dari 48 jam sebelum bermigrasi. Neutrofil dan juga granulosit lainnya ditemukan juga diluar pembuluh darah oleh karena dapat menembus dinding pembuluh darah. Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis. Jumlah polimorf yang menurun sering disertai dengan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi.^{2,5}

Neutrofil dengan proses kemotaksis berfungsi sebagai fagosit dan bakterisid yang mengontrol kontaminasi lokal dan mencegah infeksi. Neutrofil melepaskan protease yaitu elastase dan kolagenase yang berfungsi untuk memperbaiki kerusakan sel, merubah *extracellular matrix* dan membersihkan luka dari sel yang rusak. Luka yang bersih, bebas infeksi akan memperbaiki penyembuhan luka.^{2,7,8}

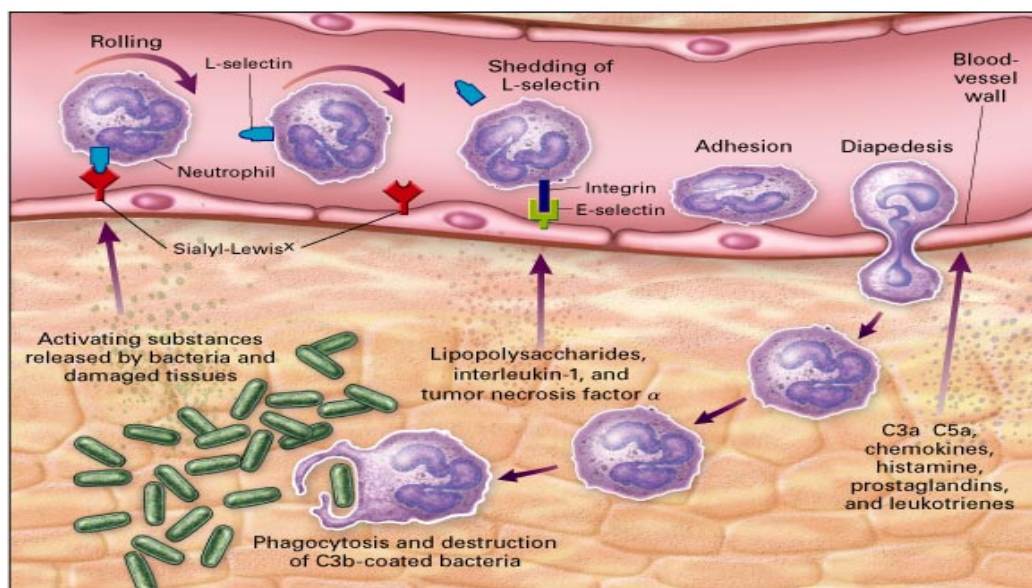
Di jaringan sasaran, neutrofil aktif mematikan dan menghancurkan mikroba. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya dalam 24 – 48 jam. Bila tidak terjadi infeksi, neutrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ke-3.⁹

Neutrofil akan bereaksi terhadap inflamasi dengan berakumulasi mendekati sel endotel dinding venula. Proses ini disebut *marginasi*. Akumulasi dan penempelan neutrofil pada permukaan endotel terjadi karena adanya molekul adhesi yang dilepaskan endotel akibat pengaruh IL-1 yang diproduksi neutrofil. Molekul adhesi tersebut antara lain P-selektin, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Selanjutnya neutrofil bergulir pada permukaan endotel akibat daya dorong aliran plasma. Penempelan neutrofil pada endotel makin kuat dan bergerak aktif secara *diapedesis*, kemudian berhenti dan mengeluarkan *pseudopodia*, mengerutkan diri

menyusup melewati celah antara membran basalis sel endotel dan bermigrasi meninggalkan kapiler menuju jaringan interstitial yang rusak.^{9,10,11,12}

Disamping itu juga akan terjadi aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oxidase, yang akan mengkonversi molekul oksigen menjadi ion superoksida (O_2^-). Peroksida dan anion superoksida akan terbentuk secara spontan dengan proses enzymatic dismutase oleh O_2^- .⁹ Substansi yang toksik dan tak stabil ini diketahui berguna untuk membunuh mikroorganisme.¹³ *Agent* inhalasi anestesi diketahui menekan produksi peroksida dan anion superoksida.^{10,13,14,15}

Akhir dari proses ini akan terjadi apoptosis, yaitu suatu proses yang merupakan regulasi dari bunuh diri sel. Selanjutnya neutrofil yang melakukan apoptosis akan terisolasi dari daerah infeksi. Berbeda dengan kematian sel secara degeneratif atau nekrosis, apoptosis mempunyai karakteristik seperti sel yang menyusut, mengendap, kondensasi kromatin, dan kondensasi intranukleosomal DNA. Apoptosis akan melimitasi risiko kerusakan jaringan dengan melepaskan oksigen reaktif dan meningkatkan perbaikan terhadap respon infeksi.^{7,10,16,17}



Gambar 2. Aktivasi neutrofil terhadap jaringan luka dan infeksi
Dikutip dari www.chronicprostatitis.com/images/f3.jpg

2.3 Neutrofil dan *Agent* Inhalasi Anestesi

Mekanisme yang penting dari pembunuhan bakteri oleh neutrofil adalah terbentuknya oksigen reaktif. Mekanisme ini menggunakan *uptake* oksigen yang tinggi, yang disebut juga *respiratory burst*. Mekanisme pertahanan dengan produksi oksigen reaktif ini bisa terganggu seperti pada pengaruh obat-obatan atau karena penyakit. Beberapa studi telah menunjukkan penekanan fungsi neutrofil dengan pemaparan oleh *agent* inhalasi anestesi. Produksi H_2O_2 oleh neutrofil setelah stimulasi dengan peptida bakteri, N-Formyl-L-Methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) dan phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) diukur. *Agent* inhalasi halotan, enfluran dan sevofluran meningkatkan ambang aktivasi dari stimulasi FMLP. Hal ini menyebabkan penurunan produksi H_2O_2 . Penurunan produksi H_2O_2 ini menyebabkan penurunan daya bunuh mikroorganisme.^{5,17,18}

Halothan menghambat stimulasi PMA pada konsentrasi 2-3 vol%. Halotan, enfluran dan isofluran menurunkan respon *respiratory burst* terhadap FMLP.^{9,19,20}

Shorten menemukan pemakaian sevofluran pada pasien tanpa trauma operasi menyebabkan penurunan jumlah neutrofil dalam sirkulasi sekitar 6%, tanpa perubahan pada jumlah total leukosit. Jumlah ini kemudian meningkat setelah dilakukan operasi minor ganti verban. Berbeda dengan spinal anestesi, pasien dengan anestesi umum menggunakan halotan dan isofluran pada operasi *hip arthroplasty* ditemukan penurunan kemositotaksis neutrofil, *respiratory burst*, dan fungsi bakterisid.^{7,21}

Pemakaian sevofluran dapat mengaktivasi adhesi leukosit dengan sel endotel pembuluh darah, dimana terjadi penurunan NADPH oksidase. NADPH merupakan

sistem neutrofil yang memproduksi *peroxide* dan *anion superoxide* yang dibutuhkan dalam *bacterial killing*.⁹ *Peroxide* dan *anion superoxide* disamping dibutuhkan untuk fungsi neutrofil sebagai *bacterial killing*, juga dibutuhkan untuk mencegah marginasi dan adhesi leukosit dengan endotel pembuluh darah. Sehingga penekanan terhadap produksi substansi ini (oleh agent inhalasi anestesi) akan mempermudah marginasi dan adhesi leukosit dengan endotel pembuluh darah.^{10,11,12}

Adhesi terjadi karena interaksi IL-1 dari neutrofil dengan molekul adhesi seperti P-selektin dan ICAM-1 dari endotel pembuluh darah. Kejadian ini diperkuat dengan adanya leukosit integrin.^{9,22,23}

Agent inhalasi anestesi mengaktivasi mekanisme *endothelial cell-dependent* hingga terjadinya *leucocyte rolling and adhesion*.^{6,7,9,24}

Sel endotel merupakan pembatas antara darah dan rongga ekstravaskuler. Pada keadaan normal, sel endotel merupakan permukaan yang tidak lengket sehingga dapat mencegah koagulasi, adhesi sel dan kebocoran aliran rongga intravaskuler. Sel endotel juga berpengaruh dalam pengaturan tonus vaskuler dan perfusi jaringan melalui pelepasan komponen vasodilatori (prostasiklin/PGI₂, adenosin dan *Endothelial Cell Derived Relaxing Factor/PDRF*) dan komponen vasokonstriksi (endothelin).^{25,26,27,28}

Bila sel endotel rusak, sifat antikoagulasi akan hilang dan membran basal terpecah, sehingga menimbulkan agregasi trombosit dan leukosit. Perubahan sel endothel dipengaruhi TNF, IL-1 dan endotoksin sehingga sel endotel berpartisipasi aktif dalam respon inflamasi terutama dalam ekspresi molekul adhesi.^{2,10,29,30}

Dalam fungsinya, baik leukosit maupun sel-sel lainnya memerlukan kontak dengan sel lain atau matriks ekstraseluler melalui molekul yang kita sebut molekul adhesi. Molekul adhesi diperlukan dalam berbagai kejadian, seperti:²

- Pematangan leukosit dalam jaringan limfoid

- Resirkulasi limfosit darah perifer melalui organ limfoid
- Adhesi leukosit dengan matriks subendotel atau komponen matriks ekstraseluler
- Interaksi antar sel terutama antara sel T, sel B, monosit satu dengan yang lain dan sasaran yang mengandung antigen

Beberapa molekul adhesi yang berperan dalam migrasi leukosit antara lain P-selektin, E-selektin, L-selektin, *Intercellular Adhesion Molecule-1*(ICAM-1), ICAM-2, ICAM-3, dan lain-lain.^{2,10}

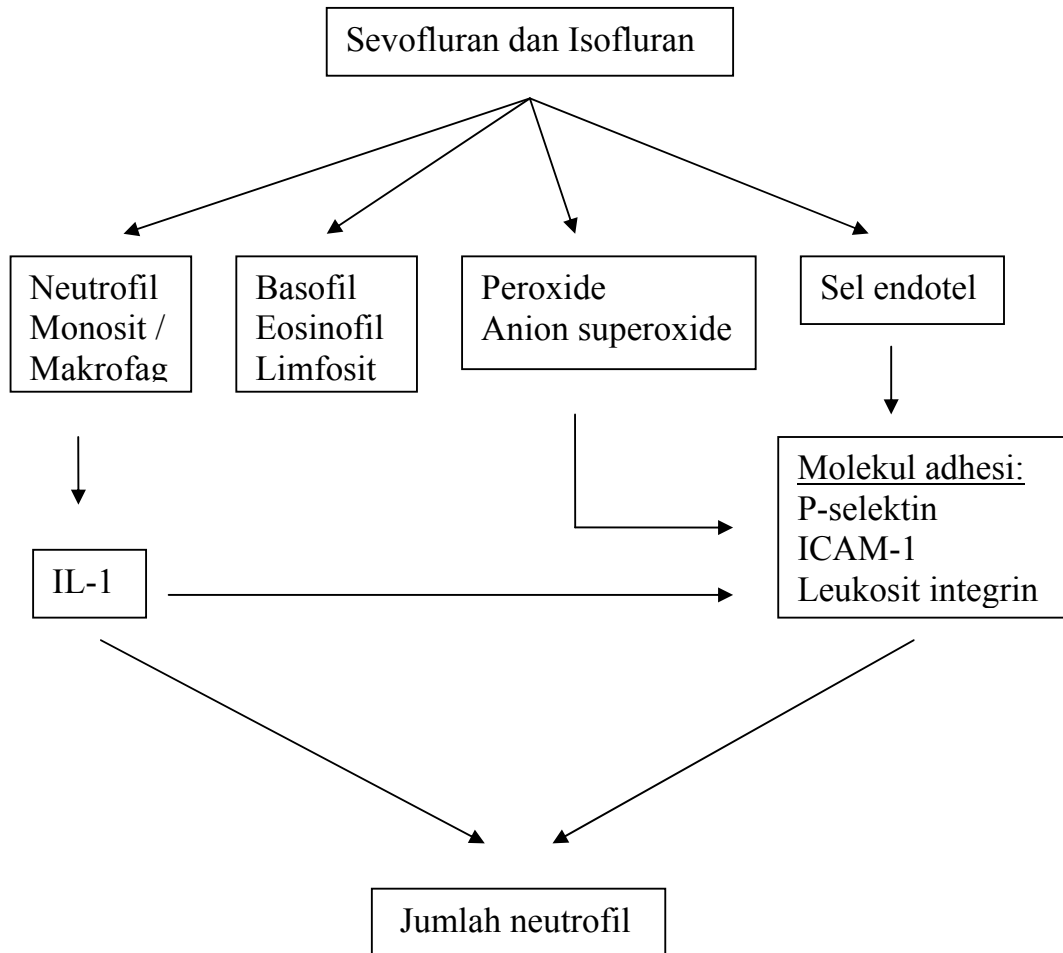
Pada keadaan normal , leukosit hanya sedikit melekat pada sel endotel, tetapi oleh karena suatu rangsangan, adhesi antara leukosit dan sel endotel sangat ditingkatkan. Interaksi adhesi ini diatur oleh ekspresi permukaan sel yaitu molekul adhesi serta *ligand*/reseptor-reseptornya. Ikatan leukosit dan sel endotel diawali oleh ekspresi L-selektin pada permukaan leukosit, P-selektin dan E-selektin pada permukaan sel endotel, dengan reseptornya berupa hidrat arang. Interaksi ini menyebabkan marginasi leukosit sepanjang dinding vaskuler.³¹

Dewasa ini kita mengenal *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM) yang terdiri dari ICAM-1, ICAM-2, dan ICAM-3. ICAM-1 dan ICAM-2 tidak ditemukan pada sel endotel dalam keadaan istirahat, tetapi jumlahnya meningkat pada sel endotel yang diaktifkan. ICAM-1 ditingkatkan atas pengaruh IL-1, TNF- α dan endotoksin.^{2,10}

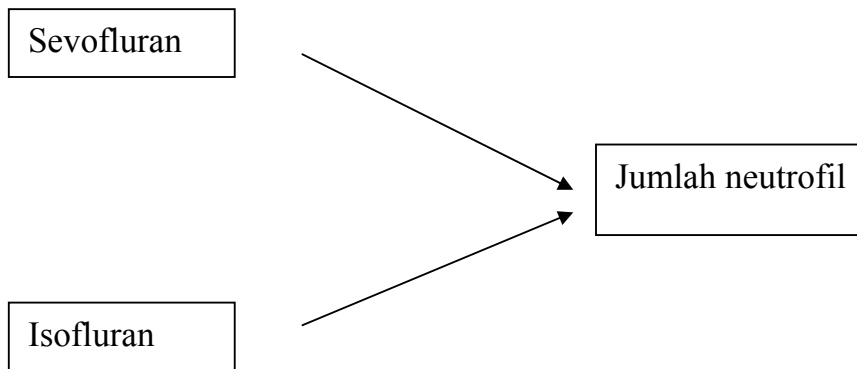
B A B 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

1. Anestesi dengan sevofluran menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear.
2. Anestesi dengan isofluran menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear
3. Ada perbedaan jumlah neutrofil polimorfonuklear pada kelompok yang diberi sevofluran dengan yang diberi isofluran.

B A B 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

IV.1.1. Subyek penelitian

Semua penderita yang menjalani operasi atau tindakan bedah elektif dengan anestesi umum.

IV.1.2. Tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

IV.1.3. Waktu penelitian

Penelitian dimulai setelah usulan penelitian disetujui dan berlangsung dalam waktu 10 – 12 minggu.

4.2 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik tahap II dan dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda (*double blind randomized controlled trial*) yang membandingkan 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok sevofluran (S) dan isofluran (I). Penelitian ini dilakukan dengan rancangan *pre test- post test control group design*.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah semua penderita yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang, menggunakan teknik anestesi umum dengan inhalasi sevofluran atau isofluran.

4.3.1 Kriteria inklusi

- Jenis kelamin laki-laki dan perempuan
- Umur 16-55 tahun
- *BMI (Body Mass Index)* 20-25 kg/m²
- Status fisik *ASA* I (pasien tanpa penyakit sistemik)

- Tanda vital dalam batas normal
- Hasil pemeriksaan darah rutin dan gambaran darah tepi dalam batas normal
- Penderita yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian

4.3.2 Kriteria eksklusi

- Penderita dengan penyakit keganasan
- Operasi <1jam atau >3jam atau perdarahan >20% *Estimate Blood Volume*
- Penderita yang menerima transfusi darah sebelum atau sewaktu operasi

4.3.3 Metoda sampling dan randomisasi :

Pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling* dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria seperti yang telah disebut diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Alokasi penderita untuk kedua kelompok penelitian dilakukan secara randomisasi sederhana dan apabila diperlukan, peneliti mungkin harus menyeimbangkan beberapa variabel perancu yaitu jenis kelamin, umur dan lama operasi.

Secara stastitik jumlah sampel minimal (*minimally sample size*) yang diperlukan dalam penelitian ini agar sifatnya representatif atau bisa digeneralisasikan dengan menggunakan rumus sbb:

$$N_1 = N_2 = N_X = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta) S}{d} \right]^2$$

Pada penelitian ini diasumsikan distribusi data adalah normal. Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan α dan β yang ditentukan secara apriori (dimana $\alpha = 0,05$ Z_{α} (2 arah) =1,96 dan $\beta = 0,10$ Z_{β} =1,282)

Z_{α} / β = deviat Z yang berhubungan dengan tingkat kesalahan α / β (Pada penelitian ini ditetapkan tk kesalahan tipe I (α) = 0,05 berarti tingkat kemaknaannya 95% ($p < 0,05$) sedangkan tingkat kesalahan tipe II (β) = 0,10 berarti tingkat ketajamannya (power) 90% Dimana N = jumlah sample tiap kelompok

$$\alpha = 0,05 \quad z_{\alpha} = 1,960$$

$$\beta = 0,10 \quad z_{\beta} = 1,28$$

$$d = \text{selisih rerata kedua kelompok} = 25$$

$$S = \text{simpang baku untuk kedua kelompok} = 23$$

Maka akan didapatkan angka : $N_1 = N_2 = N_x = 17,79 \rightarrow \mathbf{18}$

Jumlah sampel untuk tiap kelompok adalah 18 orang. Jadi jumlah sampel untuk 2 kelompok adalah 36 orang.

Pengelompokan penderita / cara alokasi sampel penelitian dilakukan dengan teknik randomisasi blok dan dijadikan 2 kelompok, masing-masing 18 penderita untuk kelompok sevofluran, dan 18 penderita untuk kelompok isofluran.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel bebas

Pemberian anestesi inhalasi dengan sevofluran dan isofluran

4.4.2 Variabel Tergantung

Jumlah neutrofil polimorfonuklear

4.5 Definisi Operasional

- Sevofluran dan isofluran adalah *agent* anestesi yang digunakan untuk *maintenance* agar pasien tetap dalam keadaan teranestesi selama pembedahan berlangsung, dengan konsentrasi 1-1,5 MAC.
- Jumlah neutrofil adalah jumlah neutrofil absolut dari sampel darah tepi yang dihitung secara manual dengan mikroskop, meliputi pra anestesi, menit ke 15 setelah anestesi, menit ke 60 durante operasi, dan setelah selesai operasi sewaktu subjek sudah sadar penuh dengan kriteria *Aldrette Score* ≥ 8 . *Aldrette Score* adalah kriteria yang menyatakan subjek sudah stabil dari pengaruh anestesi dan layak dipindahkan keruangan perawatan biasa, meliputi:

1. Aktivitas motorik:

- Mampu menggerakkan ke-4 ekstremitas atas perintah atau secara sadar
2
- Mampu menggerakkan 2 ekstremitas atas perintah atau secara sadar
1
- Tidak mampu menggerakkan ekstremitas atas perintah atau secara sadar
0

2. Respirasi:

- Nafas adekuat dan dapat batuk
2

- Nafas kurang adekuat/distres/hipoventilasi
1
- Apnea / tidak bernafas
0

3. Sirkulasi:

- Tekanan darah berbeda \pm 20% dari semula
2
- Tekanan darah berbeda \pm 20-50% dari semula
1
- Tekanan darah berbeda $>$ 50% dari semula
0

4. Kesadaran:

- Sadar penuh
2
- Bangun jika dipanggil
1
- Tidak ada respons atau belum sadar
0

5. Warna kulit

- Kemerahan atau seperti semula
2
- Pucat
1
- Sianosis
0

4.6 Bahan dan Cara Kerja Penelitian

- 4.6.1 Alat** :
- Mesin anestesi : FABIUS DRAGER.
 - Vaporizer sevofluran dan isofluran
 - Monitor Siemens SC 7000.
 - Semprit *disposable* 5 ml.
 - Tabung reaksi dengan kandungan EDTA.
 - Laringoskopi dan *endotracheal tube* nomor 7 dan 7,5.
 - Kaca objek, pipet leukosit, kamar hitung leukosit, mikroskop.
 - Reagen *methanol*, *giemsa* dan *turk*.

- 4.6.2 Obat-obatan** :
- Diazepam 5 mg oral
 - Pentotal (pentotal abbott)
 - Atracrium (Tracrium, Glaxo Smith Kline)
 - Fentanyl citrat (Fentanyl, Harsen)
 - Cairan Ringer Laktat
 - O₂ dan N₂O
 - Sevofluran dan isofluran

4.6.3 Cara kerja :

- Subyek dipuasakan 6 jam sebelum operasi, dipasang infus sejak puasa.
- Diberikan premedikasi dengan diazepam oral 5 mg diruangan 2 jam sebelum operasi.

- Setelah sampai di kamar operasi dilakukan pengambilan sampel darah pertama sebanyak 3ml dan dimasukkan kedalam tabung reaksi yang mengandung EDTA.
- Induksi anestesi secara intravena dengan menggunakan pentotal 5 mg/kg BB (larutan dibuat baru) yang disuntikkan lebih dari 30 detik sampai kesadaran dan refleks bulu mata hilang. Kemudian diberikan obat pelumpuh otot tracrium 0,5 mg/kg BB dan fentanyl 1,5µg/kgBB. Ventilasi menggunakan O₂ dan N₂O konsentrasi 50%:50%, dilanjutkan kemudian pemberian *agent* inhalasi sevofluran atau isofluran konsentrasi 1-1,5 MAC (mulai dihitung menit 0). Intubasi endotrakea dilakukan setelah menit ke-3. Pada menit ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah kedua.
- Kemudian operasi dimulai dan setelah menit ke-60 dilakukan pengambilan sampel darah ketiga.
- Setelah operasi selesai dilakukan ekstubasi, dan diruang pemulihan setelah sadar penuh (dengan kriteria *Aldrette Score*) diambil sampel darah keempat.
- Tabung reaksi yang berisi sampel darah diperiksa jumlah neutrofil, leukosit, dan sel-sel leukosit lainnya secara manual oleh tenaga yang berpengalaman.

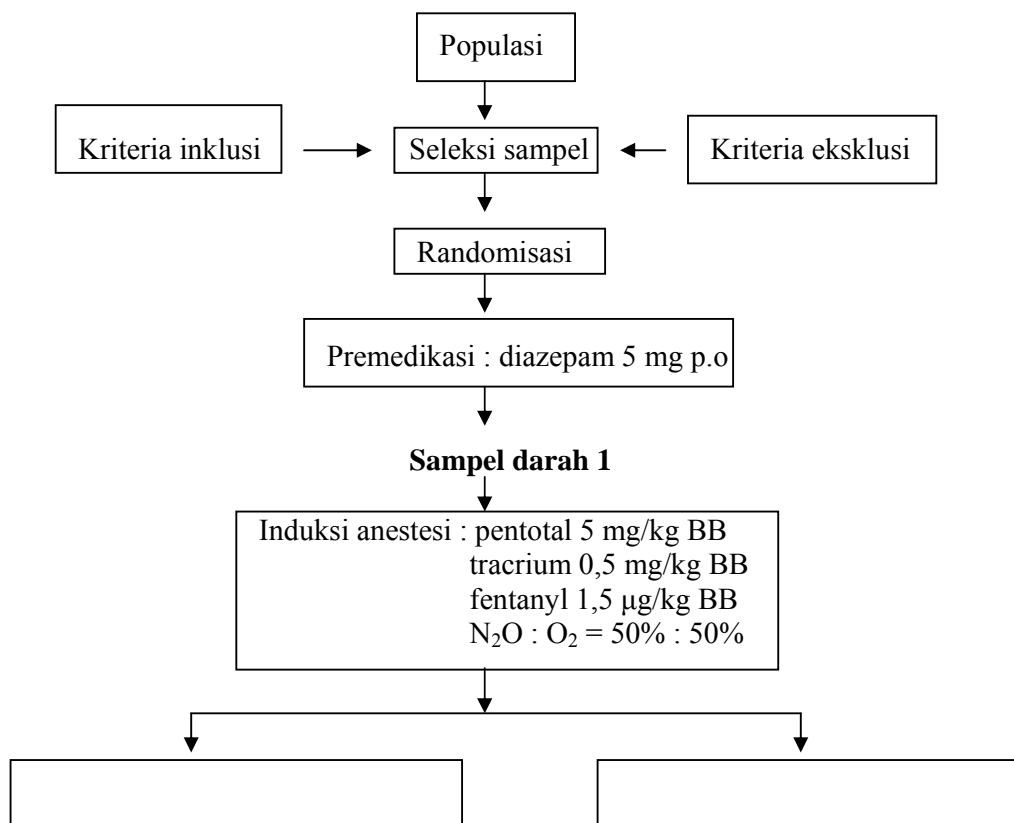
4.6.3.1 Cara Pemeriksaan Neutrofil

- Dibuat sediaan apus pada kaca objek dari sampel darah. Setelah kering difiksasi dengan *methanol*, ditetesi dengan *giemsa* untuk pewarnaan, dan dilihat dibawah mikroskop. Dibuat hitung jenis darah tepi. Jumlah neutrofil adalah persentase neutrofil dari hitung jenis dikali jumlah total leukosit.

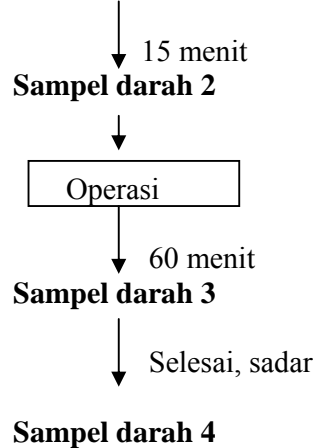
4.6.3.2 Cara Pemeriksaan Leukosit

- Dengan menggunakan pipet leukosit, sampel darah dihisap dan dicampur dengan reagen *turk*, diteteskan pada kamar hitung leukosit, dan dilihat dibawah mikroskop. Jumlah total leukosit adalah jumlah leukosit pada kamar hitung dikalikan 50.

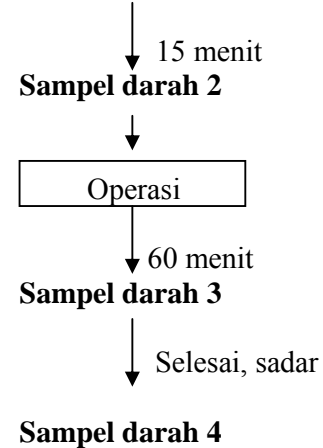
4.7 Alur Penelitian



Sevofluran 1-1,5 MAC (menit 0)



Isofluran 1-1,5 MAC (menit 0)



4.8 Etika Penelitian

Sebelumnya penderita mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan dijalani serta menyatakan secara tertulis kesediaannya dalam lembar *informed consent*.

4.9 Analisis Data

- Data yang terkumpul akan di-edit, di-koding dan di-entry kedalam file komputer. Setelah itu dilakukan cleaning data.
- Dilakukan uji normalitas jumlah neutrofil polimorfonuklear sebelum dan sesudah perlakuan dengan *Shapiro-Wilk test*.
- Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (kelompok sevofluran dan isofluran). Hasilnya akan ditampilkan dalam tabel silang. Juga akan dihitung mean \pm SD jumlah neutrofil polimorfonuklear sebelum dan sesudah perlakuan menurut kelompok perlakuan (kelompok sevofluran dan isofluran)

- Analisis analitik untuk menguji perbedaan jumlah neutrofil polimorfonuklear sebelum dan sesudah perlakuan dengan menggunakan uji *paired t-test* (bila distribusi normal) atau uji *Wilcoxon Signed Rank Test* (bila distribusi tidak normal) pada masing-masing kelompok perlakuan.
- Kemudian dilakukan uji perbedaan jumlah neutrofil polimorfonuklear sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok sevofluran dan isofluran dengan menggunakan *independent t test* (bila distribusi normal) atau dengan uji *Mann-Whitney U test* (bila distribusi tidak normal). Semua uji menggunakan kriteria $\alpha = 0,05$.
- Hasil statistik akan disajikan dalam bentuk tabel.
- Penghitungan statistik menggunakan *software* SPSS 15

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah penderita yang menjalani operasi atau tindakan bedah elektif dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Jumlah subyek penelitian 36 orang, yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok sevofluran dan kelompok isofluran, dengan masing-masing 18 orang tiap kelompok.

Subyek penelitian terdiri dari 17 laki-laki dan 19 perempuan. Pada kelompok sevofluran subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 10 laki-laki dibanding 8 perempuan. Sebaliknya, pada kelompok isofluran, subyek perempuan ada 11 orang dan laki-laki hanya 7 orang.

Rerata umur kelompok sevofluran adalah 32,33 tahun ($\pm 13,23$) sedangkan kelompok isofluran 40,89 tahun ($\pm 13,62$). Selisih umur ini, tidak menyebabkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,064$).

Rerata *Body Mass Index (BMI)* kelompok sevofluran adalah 22,34 ($\pm 1,54$). Sementara itu rerata IMT kelompok isofluran adalah 22,54 ($\pm 1,78$). Selisih *BMI*

yang kurang lebih hanya sebesar 0,2 tersebut, setelah diuji beda ternyata tidak menunjukkan adanya perbedaan *BMI* yang bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p = 0,721$).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Kelompok Penelitian		p
	Sevofluran	Isofluran	
Jenis kelamin (orang)			
Laki-laki	10	7	0,317 ¹
Perempuan	8	11	
Umur (tahun)	32,33 ± 13,23	40,89 ± 13,62	0,064 ²
<i>BMI</i> (kg/m ²)	22,34 ± 1,54	22,54 ± 1,78	0,721 ²

Ket : ¹ = chi square test
² = independent t-test

5.2 Tekanan Darah, Tekanan Arteri Rerata, Laju Jantung, dan Lama Operasi

Untuk variabel tekanan darah sistolik dan diastolik, tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap reratanya antara kelompok sevofluran dan isofluran.

Begitu juga dengan variabel Tekanan Arteri Rerata (TAR) dan laju jantung antara kelompok sevofluran dengan isofluran juga tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna.

Keempat variabel ini diperbandingkan nilai reratanya yang diambil pada pra anestesi, menit ke15, menit ke60, dan setelah sadar. Tapi tak satupun uji beda yang menunjukkan perbedaan bermakna. (tabel 2)

Rerata lama operasi pada kedua kelompok juga menunjukkan angka yang tidak bermakna ($p=0,410$)

Tabel 2. Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik, Tekanan Arteri Rerata, Laju Jantung, dan Lama Operasi pada Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok Perlakuan		P
	Sevofluran	Isofluran	
Sistolik (mm Hg)			
Pra	127,72 ± 18,23	131,22 ± 25,70	1,000 ¹
Menit 15	122,11 ± 17,97	119,28 ± 26,04	0,706 ²
Menit 60	124,39 ± 20,14	108,89 ± 29,41	0,085 ¹
Sadar	125,17 ± 17,99	124,56 ± 21,52	0,584 ¹
Diastolik (mm Hg)			
Pra	72,78 ± 11,95	76,61 ± 15,36	0,409 ²
Menit 15	72,17 ± 14,35	71,89 ± 15,17	0,955 ²
Menit 60	72,78 ± 16,55	70,50 ± 13,72	0,656 ²
Sadar	75,28 ± 14,25	75,50 ± 10,34	0,938 ¹
Tekanan Arteri Rerata (mm Hg)			
Pra	91,11 ± 13,71	91,78 ± 15,29	0,873 ²
Menit 15	89,78 ± 12,81	86,17 ± 18,38	0,492 ²
Menit 60	90,78 ± 16,97	80,67 ± 16,97	0,079 ¹
Sadar	92,39 ± 13,77	87,89 ± 12,46	0,306 ²
Laju jantung (kali/menit)			
Pra	83,78 ± 10,58	87,61 ± 9,94	0,270 ²
Menit 15	78,56 ± 13,19	80,78 ± 11,14	0,293 ¹
Menit 60	80,33 ± 13,03	78,17 ± 11,73	0,603 ²
Sadar	80,94 ± 9,69	85,50 ± 11,29	0,203 ²
Lama Operasi (menit)	111,11 ± 28,62	120,56 ± 38,53	0,410 ²

Ket : ¹ = Mann Whitney U-test

² = Independent t-test

5.3 Jumlah Leukosit dan Neutrofil Pada masing-masing Kelompok

5.3.1 Pada Kelompok Sevofluran

Rerata jumlah leukosit pada kelompok sevofluran menunjukkan penurunan pada menit ke15 dibanding awal, lalu meningkat pada menit ke 60, dan kembali menurun setelah sadar.(tabel 3)

Sedangkan rerata jumlah neutrofil pada kelompok sevofluran menunjukkan penurunan juga pada menit ke 15 dibanding menit awal, dan tetap menurun pada menit ke 60, untuk kemudian naik setelah sadar. (tabel 3)

Tabel 3. Rerata Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Sevofluran

	Leukosit	Neutrofil
Pra anestesi	7861,11 ± 2578,67	5575,50 ± 1385,59
Menit 15	7655,56 ± 2498,05	4625,56 ± 1748,03
Menit 60	7838,89 ± 2709,49	4508,00 ± 1758,39
Sadar	7616,67 ± 2703,86	5053,89 ± 2087,56

Tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah leukosit menit ke 15, menit ke 60, dan pada saat sadar dengan leukosit pra anestesi pada kelompok sevofluran ($p > 0,05$).

Pada uji beda neutrofil kelompok sevofluran terdapat perbedaan bermakna jumlah neutrofil pra anestesi dengan menit 1, dan pra anestesi dengan menit ke 60 ($p < 0,05$). Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah neutrofil pada saat sadar dengan pra anestesi ($p = 0,286$). (tabel 4)

Tabel 4. Uji Beda Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Sevofluran

Uji beda	Leukosit	Neutrofil
Pra dengan menit 15	$p = 0,527^1$	$0,029^2$
Pra dengan menit 60	$p = 0,695^1$	$0,034^2$
Pra dengan sadar	$p = 0,395^1$	$0,286^1$

Ket : ¹ = Wilcoxon signed ranks test ² = Paired t-test

5.3.2 Pada Kelompok Isofluran

Rerata jumlah leukosit pada kelompok isofluran menunjukkan penurunan pada menit ke 15, lalu meningkat pada menit ke 60, dan kembali menurun setelah sadar.

Sedangkan rerata jumlah neutrofil pada kelompok isofluran juga terjadi penurunan juga pada menit ke 15 dibanding menit awal, lalu meningkat pada menit ke 60, dan meningkat lagi setelah sadar. (tabel 5)

Tabel 5. Rerata Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Isofluran

	Leukosit	Neutrofil
Pra anestesi	6983,33 ± 2042,33	5850,33 ± 2606,61
Menit 15	6927,78 ± 2556,37	5348,11 ± 2088,30
Menit 60	7127,78 ± 3206,94	5970,28 ± 2077,35
Sadar	6911,11 ± 2771,56	6009,33 ± 2215,79

Tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah leukosit menit ke 15, menit ke 60, dan sadar dengan leukosit pra anestesi pada kelompok isofluran ($p > 0,05$). (tabel 6)

Uji beda jumlah neutrofil pada kelompok isofluran juga tidak ada yang berbeda antara menit ke 15, menit ke 60, sadar dibanding pra anestesi ($p > 0,05$). (tabel 6)

Tabel 6. Uji Beda Jumlah Leukosit dan Neutrofil pada Kelompok Isofluran

Uji beda	Leukosit	Neutrofil
Pra dengan menit 15	$p = 0,601^1$	0,215 ¹
Pra dengan menit 60	$p = 0,663^1$	0,711 ¹
Pra dengan sadar	$p = 0,760^1$	0,777 ¹

Ket : ¹ = Wilcoxon signed ranks test ² = Paired t-test

5.4 Jumlah Leukosit dan Neutrofil Pada Kedua Kelompok

5.4.1 Jumlah leukosit

Rerata jumlah leukosit pra anestesi pada kelompok sevofluran adalah 7861,11 (\pm 2578,67) sedangkan pada kelompok isofluran 6983,33 (\pm 2042,56). Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah leukosit pra anestesi di antara ke dua kelompok ($p=0,296$).

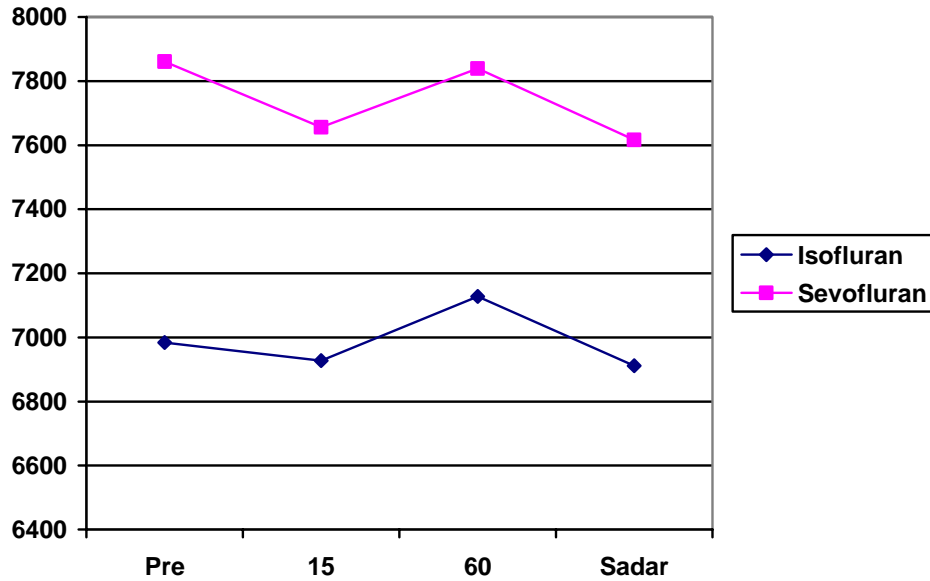
Hal yang sama juga ditemukan pada jumlah leukosit menit ke 15, menit ke 60, dan setelah sadar, dimana tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna rerata jumlah leukosit pada kedua kelompok ($p>0,05$). (Tabel 7)

Tabel 7. Perbedaan Rerata Jumlah Lekosit pada Kedua Kelompok

Kelompok perlakuan	Rerata Jumlah Lekosit			
	Pra	Menit ke 15	Menit ke 60	Sadar
Sevofluran	7861,11 \pm 2578,67	7655,56 \pm 2498,05	7838,89 \pm 2709,49	7616,67 \pm 2703,86
Isofluran	6983,33 \pm 2042,56	6927,78 \pm 2556,37	7127,78 \pm 3206,94	6911,11 \pm 2771,56
p	0,296 ¹	0,394 ²	0,280 ²	0,211 ¹

Ket : ¹ = Mann Whitney Test
² = Independent t-test

Perubahan rerata jumlah leukosit pada tiap waktu pengamatan dapat dilihat pada gambar 1. Disini terlihat bahwa perbedaan terbesar rerata jumlah leukosit di antara kedua kelompok adalah pada pra anestesi, namun hasil uji beda (tabel 7) menunjukkan tidak ada perbedaan.



Gambar 3. Grafik Perbedaan Rerata Jumlah Leukosit pada Kedua Kelompok.

5.4.2 Jumlah neutrofil

Rerata jumlah neutrofil pra anestesi pada kelompok sevofluran adalah $5575,50 + 1385,59$ sedangkan pada kelompok isofluran $5850,33 + 2606,61$. Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah neutrofil pra anestesi di antara kedua kelompok ($p=0,580$).

Hal yang sama juga ditemukan pada jumlah neutrofil menit ke 15 dan setelah sadar, dimana tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna rerata jumlah neutrofil pada kedua kelompok ($p>0,05$). (Tabel 8)

Tetapi ditemukan adanya perbedaan bermakna rerata jumlah neutrofil pada kedua kelompok yaitu pada menit ke 60 ($p = 0,029$). (Tabel 8)

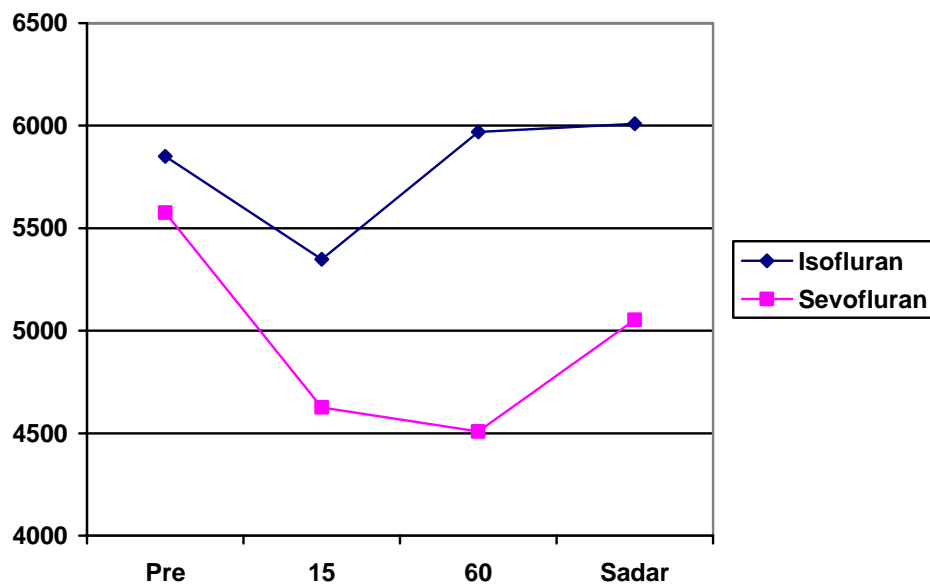
Tabel 8. Perbedaan Rerata Jumlah Neutrofil pada Kedua Kelompok

Kelompok	Jumlah Neutrofil
----------	------------------

perlakuan	Pra	Menit 15	Menit 60	Sadar
Sevofluran	5575,50 + 1385,59	4625,56 + 1748,03	4508,00 + 1758,39	5053,89 + 2087,56
Isofluran	5850,33 + 2606,61	5348,11 + 2088,30	5970,28 + 2077,35	6009,33 + 2215,79
p	0,580 ¹	0,268 ²	0,029 ²	0,146 ¹

Ket : ¹ = Mann Whitney Test
² = Independent t-test

Perubahan rerata jumlah neutrofil pada tiap waktu pengamatan dapat dilihat pada grafik 2. Dimana terlihat bahwa perbedaan terbesar rerata jumlah neutrofil diantara kedua kelompok adalah pada menit ke 60, dan hasil uji beda (tabel 8) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,029$).



Gambar 4. Grafik Perbedaan Rerata Jumlah Neutrofil pada Kedua Kelompok

BAB 6

PEMBAHASAN

Neutrofil polimorfonuklear merupakan bagian dari leukosit yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri. Neutrofil dengan proses kemotaksis berfungsi sebagai fagosit dan bakterisid yang mengontrol kontaminasi lokal dan mencegah infeksi.^{1,2}

Pembedahan merupakan tindakan perlukaan jaringan yang akan menyebabkan inflamasi dan berisiko untuk mengalami infeksi. Neutrofil sebagai bagian dari sistem imunitas tubuh sangat berperan disini. Tetapi anestesi umum yang hampir selalu menyertai tindakan bedah mayor diketahui juga mempunyai pengaruh terhadap sistem imun, karena pengaruhnya yang sampai ke tingkat seluler.^{1,2,3}

Pada penelitian ini yang menggunakan inhalasi sevofluran dan isofluran sebagai *maintenance* anestesi umum selama pembedahan, didapatkan hasil-hasil sebagai berikut. Untuk karakteristik subyek kedua kelompok penelitian, yaitu jenis kelamin, umur, dan *Body Mass Index (BMI)*, setelah diuji beda antara kedua kelompok, tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian. Hal ini menandakan kelompok sevofluran dan isofluran layak diperbandingkan.

Sama seperti halnya data dasar, untuk variabel tekanan darah, baik sistolik maupun diastolik, Tekanan Arteri Rerata (TAR), dan laju jantung, juga didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua kelompok. Data ini berdasarkan pada empat kali pengukuran yaitu pra anestesi, menit ke15, menit ke 60, dan setelah sadar, dimana pada masing-masing waktu pengukuran tidak didapatkan adanya beda antara dua kelompok. Hal ini dapat mendefinisikan bahwa disamping sevofluran dan isofluran tidak menimbulkan perubahan hemodinamik yang berbeda selama perioperatif, status hidrasi dan stress operasi juga dianggap sama, sehingga hasil yang didapatkan pada penelitian ini nantinya dapat meniadakan faktor hemodinamik, status

hidrasi dan stres operasi sebagai faktor perancu untuk membandingkan kedua kelompok.

Rerata lama operasi pada kedua kelompok juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini lebih menegaskan bahwa dengan interval satu sampai tiga jam pada penelitian ini hasil yang didapatkan nantinya tidak dipengaruhi oleh variabel lama operasi.

Jumlah leukosit pada kelompok sevofluran pada pra anestesi, menit ke15, menit ke 60, dan setelah sadar terjadi perubahan nilai rerata. Terjadi penurunan jumlah rerata pada menit ke15, untuk selanjutnya naik pada menit ke 60, dan turun lagi setelah sadar. Tetapi secara statistik perubahan ini tidak bermakna. Penelitian *in-vivo Frochlich et al tahun 1997* mendapatkan terjadi dinamisasi leukosit dalam sirkulasi selama anestesi dengan sevofluran. Hal ini terjadi karena adhesi leukosit dengan endotel mikrovaskular mesenterium tikus melalui mekanisme *cell-dependent endothelial* yang dipengaruhi oleh anestesi sevofluran.⁹ *Shorten tahun 2002* juga mendapatkan tidak berubahnya secara bermakna jumlah total leukosit selama anestesi dengan sevofluran.⁷

Jumlah leukosit pada kelompok isofluran juga menunjukkan hal yang sama dengan kelompok sevofluran, dimana terjadi perubahan nilai rerata, yaitu menurun pada menit ke15, naik pada menit ke 60, dan turun lagi setelah sadar, tetapi dengan grafik yang lebih landai dibanding kelompok sevofluran. Namun perubahan ini secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Tidak berbedanya jumlah leukosit secara bermakna pada pra anestesi dengan menit ke15, menit ke 60, dan setelah sadar terjadi karena penghambatan interaksi endotel-neutrofil dan respon inflamasi melalui jalur *adenosin trifosfat sensitif potassium channel* oleh isofluran.⁵

Samanya grafik perubahan nilai rerata jumlah leukosit pada kelompok sevofluran dan isofluran setelah menit ke15, menit ke 60, dan setelah sadar menunjukkan bahwa anestesi dan operasi mempengaruhi mobilisasi leukosit dalam pembuluh darah. Pada menit ke15 terjadi penurunan jumlah leukosit karena terjadinya adhesi leukosit dengan endotel pembuluh darah yang diperantarai oleh IL-1 dari neutrofil dengan molekul adhesi seperti P-selektin dan ICAM-1 dari endotel pembuluh darah. Pada menit ke15 ini murni terjadi oleh anestesi karena belum ada intervensi operasi. Diketahui *agent* inhalasi anestesi mengaktivasi mekanisme *endothelial cell-dependent* hingga terjadinya *leukocyte rolling and adhesion*.^{6,7,9}

Pada menit ke 60 terjadi peningkatan jumlah leukosit pada kedua kelompok. Hal ini terjadi karena sudah menonjolnya efek dari pembedahan. Pembedahan adalah tindakan perlukaan jaringan yang akan menyebabkan inflamasi. *Injury* dan inflamasi merupakan umpan balik produksi leukosit, sehingga lebih banyak leukosit ditemukan dalam aliran darah.^{9,10,11,12}

Setelah pasien sadar, karena efek anestesi dan pembedahan sudah mulai berkurang, jumlah leukosit kembali turun mendekati nilai awal. Pola ini terjadi karena efek anestesi yang sudah berkurang dan efek inflamasi akibat pembedahan yang juga menurun.

Jumlah neutrofil pada kelompok sevofluran terjadi penurunan pada menit ke15 dibanding awal, secara statistik signifikan . Penurunan ini murni disebabkan oleh anestesi, karena tindakan bedah belum di mulai pada saat ini. *Morisaki tahun 1998* juga mendapatkan penurunan jumlah neutrofil yang bermakna dalam sirkulasi setelah 20 menit pemberian sevofluran. Sedangkan *Shorten tahun 2002* menemukan pemakaian sevofluran pada pasien tanpa trauma operasi menyebabkan penurunan

jumlah neutrofil dalam sirkulasi sekitar 6%, tanpa perubahan pada jumlah total leukosit.

Jumlah neutrofil pada kelompok sevofluran ini pada menit ke 60 juga mengalami penurunan. Penurunan pada menit ke 60 ini bila dibandingkan dengan pra anestesi menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada menit ke 60 ini trauma operasi sudah terjadi, tetapi jumlah sevofluran tetap rendah. Hal ini menyimpulkan bahwa anestesi dengan sevofluran menurunkan jumlah neutrofil dalam sirkulasi selama operasi.

Sedangkan pada saat sadar, dimana penggunaan sevofluran sudah dihentikan, jumlah neutrofil kembali naik, walaupun masih tetap rendah dibanding nilai awal. Secara statistik jumlah neutrofil pada kedua waktu pengukuran ini tidak bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan juga oleh trauma sewaktu ekstubasi setelah operasi selesai yang menyebabkan proses inflamasi, sedangkan penggunaan sevofluran sudah dihentikan. Adanya sedikit peningkatan jumlah neutrofil pada saat sadar, yaitu pada saat penggunaan sevofluran sudah dihentikan, padahal sebelumnya menunjukkan tendensi penurunan, mungkin karena rerata lama operasi yang singkat (< 2 jam). Hal ini mungkin akan berbeda hasilnya bila dilakukan pada operasi yang lebih lama seperti operasi bedah jantung atau bedah saraf yang bisa lebih dari sepuluh jam.

Pada uji beda antara 2 kelompok, yaitu kelompok sevofluran dan isofluran, jumlah leukosit pada semua waktu pengukuran baik pra anestesi, menit ke15, menit ke60, dan setelah sadar, tidak satupun yang menunjukkan perbedaan yang bermakna, walaupun secara rerata jumlah leukosit pada kelompok sevofluran selalu lebih tinggi dari kelompok isofluran. Hal ini mengartikan bahwa pemilihan *agent* inhalasi anestesi sevofluran atau isofluran untuk pembedahan tidak berbeda efeknya terhadap jumlah leukosit dalam sirkulasi.

Pada uji beda neutrofil pada kelompok sevofluran dan isofluran, didapatkan perbedaan yang bermakna yaitu pada pengukuran menit ke 60. Sedangkan pra anestesi, menit ke15, dan setelah sadar tidak berbeda. Dari sini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *agent* anestesi inhalasi sevofluran selama pembedahan dapat menurunkan jumlah neutrofil secara bermakna dibanding penggunaan anestesi inhalasi isofluran, yaitu pada menit ke 60.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Anestesi dengan sevofluran menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear secara bermakna pada menit ke 15 dan menit ke 60, tetapi tidak setelah pasien sadar.
2. Anestesi dengan isofluran tidak menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear secara bermakna.
3. Terdapat perbedaan yang bermakna pengaruh sevofluran dan isofluran terhadap jumlah neutrofil polimorfonuklear, yaitu pada menit ke 60.

7.2 Saran

1. Isofluran baik digunakan untuk *maintenance* anestesi karena isofluran tidak menurunkan jumlah neutrofil polimorfonuklear darah tepi.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada operasi-operasi dengan waktu yang lebih lama terhadap anestesi dengan sevofluran untuk mengetahui apakah penurunan jumlah neutrofil polimorfonuklear oleh sevofluran pada menit 15 dan 60, masih tetap terjadi setelah pasien sadar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stites DP, Terr AT, Parslow TG. Medical Immunology. 9th ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc; 1997; 20-8.
2. Baratawidjaja KG. Imunologi Dasar. Edisi 6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Inhalational Anesthetic. In : Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition; 2002; 127-51.

4. Stoelting RK. Inhaled anesthetics. In: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1999, 35-72.
5. Frohlich D, Schwall B, Taeger K, Hobbhahn J, Rothe G, Schmitz G *et al.* Effect of Volatile Anaesthetics on Human Neutrophil Oxydative Response to the Bacterial Peptide FMLP. *Br J Anaesth* 1997; 78: 718-23.
6. Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J. Leucocyte Distribution During Sevoflurane Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 502-3.
7. Shorten J. Potential Adverse Effect of Volatile Anaesthetic Agents - Immune Function and Chronic Occupational Exposure. Refresher Courses. Department of Anaesthesia Cork University Hospital Ireland, 2002.
8. Salo M. Effect of Anaesthesia and Surgery on the Immune Response. *Acta anesthesiologica Scandinavica* 1992; 36: 201-20.
9. Morisaki, Hiroshi, Suematsu, Makoto, Wakabayashi, Yoshiyuki, *et al.* Leucocyte-Endothelium Interaction in the rat Mesenteric Microcirculation During halothan or Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 591-8.
10. Mobert, Jacqueline, Zahler, Stefan, Becker, Bernhard F, *et al.* Inhibition of Neutrofil Activation by Volatile Anaesthetics Decreases Adhesion to Culture Human Endothelial Cells. Laboratory investigation. *Anesthesiology* 1999; 90: 1372-81.
11. Arriero, Maria M, Alameda, Munoz L, Lopez-Farre, Antonio, *et al.* Sevoflurane Reduces Endothelium - Dependent Vasorelaxation: Role of Superoxide Anion and Endothelin. *General Anesthesia. Can J Anesth* 2002; 49: 471-6.
12. de Rossi, Lothar W, Horn, Nicola A, Buhre, Wolfgang, *et al.* The Effect of Isofluran on Neutrohyl Selectin and B2-Integrin Activation in Vitro. *Anesthetics Pharmacology. Anesthesia & Analgesia* 2002; 95: 583-7.
13. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Pathology Basic of Disease. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Company; 1999; 21-31.
14. Elenkov IJ, Webster E, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, Corticotropine-Releasing Hormone, Glucocorticoids, and the Immune/Inflammatory Response : Acute and Chronic Effects. *Annals of the New York academy of sciences* 1999 ; 876 : 1-13. Available from: URL:<http://annalsnyas.org/cgi/876/1/1>
15. Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropine Releasing Hormone and Inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 840: 21-32. Available from: URL: <http://www.annalsnyas.org/>
16. Galley AF, Nelson LR, Webster NR. Anaesthetic Agents Decrease the Activity of Nitric Oxide Synthase from Human Polymorphonuclear Leucocytes. *Br J Anaesth* 1999; 75: 326-29
17. Udelsman, Holbrook. Acute Inflammation Triggered by Surgery and Anaesthesia. Chapter 2. Review of the Literature. Oulu University; 2002.
18. Heine J, Jaeger K, Osthaus A, Weingaertner N, Munte S, Piepenbrock, et al. Anaesthesia with Propofol Decrease FMLP – Induced Neutrophyl Respiratory Burst but not Phagocytosis Compared with Isoflurane. *Br J Anaesth* 2000; 85: 424-30.
19. Roland H, Doris M, Verena H, Wolfgang S, Stylianosk, Michael F. Neutrophil Transmigration is Significantly Reduced Under Ketamin. *Br J Anaesth* 1999; 82: 127.

20. Ahad B, Shah ZA, Din MU, Salahuddin M. Effect of General Anaesthesia and Surgery on Neutrophil Phagocytic Function. *JK-Practitioner* 2005; 12(3):121-4.
21. Khan FA, Kamal RS, Mithan CH, Khursid M. Effect of General Anaesthesia and Surgery on Neutrophil Function. *Anaesthesia* 2001; 50: 769-75.
22. Theodore HS. Neutrophil Chemotaxis during and after General Anaesthesia and Operation. *Anaesthesia and Analgesia Current Researches* 1996; 55: 668-73.
23. Edwards AE. Anaesthesia, Trauma, Stress, and Leucocytes Migration. Influence of General Anaesthesia and Surgery. *European J of Anaesth* 2000; 7: 185-96.
24. William D Welch. Effect of Enflurane, Isoflurane, and Nitrous Oxide on the Microbicidal activity of Human Polymorphonuclear Leucocytes. *Anaesthesiology* 2004; 61: 188-92.
25. Miwalko N. Inhibition of Superoxide production and Calcium Mobilization in Human Neutrophils by Halothane, Enflurane, and Isoflurane. *Anaesthesiology* 1999; 64: 4-12.
26. Pockkock G. Richards CD. Cellular Mechanisms in General Anaesthesia. *BJA* 1997; 66: 116-23.
27. Wakefield CH, Carey D, Fould S, Monsun JN, Guillou PJ. Polymorphonuclear Leucocytes Activation. *Arch Surg* 1998; 128: 390-95.
28. Stevenson GW, Hall SC. Rudnick S. The effect of Anesthetics Agents on the Human Immune Response. *Anaesthesiology* 2000; 72: 542-52.
29. Malech HL, Gallin JI. Neutrophil in Human Disease. *New England J Med* 1997; 10: 617-94.
30. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil Mediated Tissue Injury and Its Modulation. *Intensive Care Med* 1999; 21: 277-85.
31. Nakagawa M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minakami S. Inhibition of Superoxide Production and Ca^{2+} Mobilization in Human Neutrophils by Halothane, Enflurane, and Isoflurane. *Anaesthesiology J* 1986; 64: 4-12.