

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN  
PROPOFOL DAN PENTHOTAL  
TERHADAP AGREGASI PLATELET**

*THE DIFFERENCE EFFECTS OF PROPOFOL AND  
PENTHOTAL ADMINISTRATION  
ON THROMBOCYTE AGGREGATION*



**Tesis**

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2  
dan memperoleh keahlian dalam bidang Anestesiologi**

**Arliansah**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ANESTESIOLOGI**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2009**

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL DAN  
PENTHOTAL TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT**

Disusun oleh:

**Arliansah**

G4A007013

Telah dipertahankan di depan Tim penguji  
Pada tanggal 13 Juli 2009  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

**dr. Widya Istanto, SpAn KAKV**  
NIP. 140 337 444

**dr. Noor Wijayahadi, Mkes PhD**  
NIP. 132 149 104

Mengetahui :

Ketua  
Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Program Pasca Sarjana  
Universitas Diponegoro

Ketua  
Program Studi PPDS I Anestesiologi  
Universitas Diponegoro

**Dr.dr. Winarto, Sp.MK,Sp.M**  
NIP. 130 675 157

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

## **PERNYATAAN**

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

Semarang, Juli 2009

dr. Arliansah

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Arliansah  
NIM Magister Biomedik : G4A007013  
NIM PPDS I Anestesiologi : G3F006060  
Tempat / tanggal lahir : Pagar Agung, 12 Oktober 1975  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 190, Pagar Agung : Lulus tahun 1989
2. SMPN 3 Prabumulih, Prabumulih Sum-sel : Lulus tahun 1992
3. SMAN 2 Prabumulih, Prabumulih Sum-sel : Lulus tahun 1995
4. FK UNDIP, Semarang : Lulus tahun 2002
5. PPDS I Anestesiologi FK UNDIP Semarang : Juni 2006-sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang

### C. Riwayat Pekerjaan

Dokter jaga UGD RS AR Bunda Prabumulih Sum-sel Februari 2002-Juni 2006

Dokter jaga Poliklinik JOB Pertamina HEDI Pengabuan Februari 2002-Juni 2006

Dokter jaga UGD RS Pertamina Prabumulih November 2002-Maret 2003

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua Ayah : Ahmad Tamin  
Ibu : Soleha
2. Nama Istri : Erika Yuniar, Amd
3. Nama Anak : 1. Afif Fadllullah  
2. Zahirah Fuadiyah  
3. Hasna Luthfiyyah

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.*

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya sehingga tugas dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian / SMF Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah sakit Dr. Kariadi dan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialis Anesthesiologi dan Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah :

### **”PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL DAN PENTHOTAL TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT”**

Dengan tesis ini diharapkan pemakaian obat induksi anestesi (propofol dan penthotal) sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat anestesi induksi untuk operasi-operasi yang memiliki risiko terjadinya perdarahan selama dan sesudah operasi.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, ingin penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Soesilo Wibowo, SpAND** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Prof. Dr. Y. Warella, MPA, PhD** selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.

3. **Dr. Budi Riyanto, SpPD-KPTI** selaku Direktur Utama RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan ijin epada kami untuk melakukan peneliian ini.
4. **Dr.dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro
5. **Dr. Soejoto, PAK, SpKK (K)**; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC** selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS I Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.
7. **Dr. Hariyo Satoto, SpAn (K)**; selaku Kepala Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik.
8. **Dr. Uripno Budiono, SpAn (K)**; selaku Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sekaligus sebagai pembimbing utama yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh Program pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik dan atas segala waktu,

tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.

9. **Dr. Widya Istanto, SpAn KAKV** selaku Pembimbing Utama dalam tesis ini. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan petunjuk, bimbingan serta waktu dan tenaga sehingga tesis ini dapat selesai.
10. **Dr. Noor Wijayahadi, Mkes PhD** selaku Pembimbing Anggota dalam tesis ini. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan petunjuk, bimbingan serta waktu dan tenaga sehingga tesis ini dapat selesai.
11. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang : **Prof. Dr. Soenarjo, SpAn, KIC; Prof Dr. H. Marwoto, SpAn, KIC; Dr. Witjaksono, SpAn(K), Mkes; Dr. Abdul Lian Siregar, SpAn, KNA; Dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn(K); Dr. Ery Laksana, SpAn KIC, Dr. Sofyan Harahap, SpAn, KNA; Dr. Johan Arifin, SpAn, Dr. Doso Sutiyono, SpAn, Dr. Yulia Villyastuti, SpAn, Dr. Danu Susilawati, SpAn, Dr. Himawan, SpAn dan Dr. Aria Dian Primatika, SpAn** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi kepada kami
12. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan menyusun tesis ini.
13. Tim penguji dan narasumber : **Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC ; Prof. Dr. Edi Dharmana, Msc. PhD. Sp Par (K) ; Dr. dr. Imam**

**Budiwiyono, SpPK (K) ; dr Witjaksono SpAn (K), M. Kes ; drg. Hendry Setyawan. Msc : dr. Widya Istanto, SpAn KAKV ; dan dr. Noor Wijayahadi, M. Kes, PhD** yang telah berkenan memberikan masukan dan arahan dalam penelitian tesis ini.

14. Tim review DIKLIT RSUP Dr. Kariadi yang telah berkenan memberikan ijin penelitian.
15. Semua rekan sejawat Residen Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Karyawan-karyawati Bagian Anestesiologi dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang telah yang telah membantu kami selama dalam penelitian ini sehingga tesis ini dapat selesai.
16. Seluruh pasien yang telah turut serta dalam penelitian ini.
17. Semua pihak yang telah membantu yang tidak mungkin disebut satu persatu.

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 dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Akhir kata kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun yang tidak kami sengaja selama kami menyelesaikan tesis ini.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.*

**Penulis**



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. LATAR BELAKANG.....	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	4
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. MANFAAT PENELITIAN.....	6
1.5. ORIGINALITAS.....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
2.1. PROPOFOL.....	8
2.1.1. Farmakokinetik.....	8
2.1.2. Farmakodinamik.....	9
2.1.3. Propofol <i>Invitro</i> dan <i>Invivo</i> .....	10
2.2. PENTHOTAL.....	12
2.2.1. Farmakokinetik.....	12

2.2.2. Farmakodinamik.....	14
2.2.3. Pentotal <i>Invitro</i> dan <i>Invivo</i> .....	15
2.3. TROMBOSIT.....	18
2.3.1. Produksi Trombosit.....	18
2.3.2. Struktur Trombosit.....	19
2.3.3. Fisiologi Trombosit.....	20
2.3.4. Fungsi Trombosit.....	23
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....</b>	<b>28</b>
3.1. KERANGKA TEORI.....	28
3.2. KERANGKA KONSEP.....	29
3.3. HIPOTESIS.....	29
<b>BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
4.1. RANCANGAN PENELITIAN.....	30
4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	30
4.3. SAMPEL PENELITIAN.....	31
4.3.1. Populasi.....	31
4.3.2. Sampel.....	31
4.3.3. Kriteria Inklusi.....	32
4.3.2. Kriteria Eksklusi.....	32
4.3.3. Besar Sampel.....	32
4.4. VARIABEL PENELITIAN.....	34
4.4.1. Variabel Bebas.....	34
4.4.2. Variabel Tergantung.....	34
4.4.3. Variabel perancu.....	34
4.4.3. Definisi Operasional.....	34
4.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN.....	35
4.6. CARA KERJA PENELITIAN.....	37
4.6.1. Pengambilan Sampel.....	37
4.6.2. Persiapan Sampel.....	38

4.6.3. Langkah-langkah Pengukuran.....	39
4.7. ALUR PENELITIAN.....	41
4.8. ANALISA DATA.....	42
<b>BAB. 5 HASIL.....</b>	<b>43</b>
<b>BAB. 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>52</b>
<b>BAB. 7 SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>57</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>58</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>66</b>

## DAFTAR SINGKATAN

1. GA : General anestesi.
2. ADP : Adenosin diphosphat.
3. ATP : Adenosin trifosfat.
4. TAT : Tes Agregasi Trombosit.
5. TXA<sub>2</sub> : Tromboxan A<sub>2</sub>.
6. GABA : Gamma Amino Butyric Acid.
7. SVR : Systemic vascular resisten.
8. CMRO<sub>2</sub> : Oksigen cerebral metabolic rate.
9. PRP : Platelet Rich Plasma.
10. PPP : Platelet Poor Plasma.
11. RBC : Red blood cell.
12. NO : Nitrous oxide.
13. SSP : Susunan saraf pusat.
14. STA<sub>2</sub> : -11-epithia 11-12 methano tromboksane A<sub>2</sub>.
15. GPIa : glikoprotein Ia.
16. VWF : Von Willebrand.
17. PDGF : Platelet Derived Growth Factor.
18. 5-HT : 5-hidroksitriptamin.
19. PIP<sub>2</sub> : Phosphatidilinositol 4,5-biphosphat.
20. IP<sub>3</sub> : Inositol 1,4,5-triphosphat.
21. GP : Glikoprotein.
22. DAG : Diasilgliserol.
23. LIBS : Ligand-Induced Binding Sites.
24. TDGF : Trombosit Derived Growth Factor.
25. CD62P : P-selectin.
26. PLC : Phospholipase C.
27. dt : tubuler densa.
28. PA<sub>2</sub> : Phospholipase A<sub>2</sub>.
29. cy : cyclooksigenase.
30. PAF : Trombosit Activating Factor.
31. PAR-1 : Protease-activated receptor 1.
32. DDAVP : 1-deamino8-D-arginin vasopressin.
33. cAMP : Adenosin monofosfat siklik.
34. PGI<sub>2</sub> : Prostaglandin I<sub>2</sub>.
35. PGG<sub>2</sub> : Prostaglandin G<sub>2</sub>.
36. PGH<sub>2</sub> : Prostaglandin H<sub>2</sub>.
37. COX-1 : Siklooksigenase-1.
38. PACKS - 4 : Platelet Agregasi Chromogenic Kinetic System.

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya .....	7
Tabel 2. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok .....	44
Tabel 3. Uji normalitas prosentase agregasi trombosit sebelum perlakuan .....	45
Tabel 4. Uji normalitas prosentase agregasi trombosit sesudah perlakuan .....	46
Tabel 5. Nilai rerata dan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal (dengan induktor ADP 10 $\mu$ M) .....	47
Tabel 6. Perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal (dengan induktor ADP 10 $\mu$ M) .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Pola kurva agregasi trombosit .....	25
Gambar 2.	Perbandingan perubahan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal .....	47
Gambar 3.	Delta perubahan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal .....	48
Gambar 4.	Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sebelum perlakuan pada kelompok propofol .....	49
Gambar 5.	Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sesudah perlakuan pada kelompok propofol .....	49
Gambar 6.	Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sebelum perlakuan pada kelompok penthotal .....	50
Gambar 7.	Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sesudah perlakuan pada kelompok penthotal .....	50
Gambar 8.	Perbedaan propofol dan penthotal dalam menyebabkan	

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hal</b>
Lampiran 1 Contoh Lembar Informed Consent Penelitian.....	66
Lampiran 2 Prosedur Kerja.....	78
Lampiran 3 Hasil Uji Analisa Data.....	81
Lampiran 4 Ethical Clearance.....	89
Lampiran 5 Surat Ijin Penelitian DIKLIT RSUP Dr. Kariadi.....	90

ABSTRAK  
**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL DAN  
PENTHOTAL TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT**

Arliansah\*Widya Istanto\*\*Noor Wijayahadi\*\*\*

**Latar belakang penelitian :** Perdarahan perioperatif merupakan masalah yang sering dihadapi dalam setiap operasi. Penggunaan obat anestesi induksi mempunyai pengaruh menghambat agregasi trombosit. Propofol dan Penthotal mempengaruhi Agregasi Trombosit.

**Tujuan :** Membuktikan perbedaan pengaruh Propofol dan Penthotal terhadap Agregasi Trombosit.

**Metode :** Merupakan penelitian *Randomized Clinical Control Trial* pada 34 pasien yang menjalani anestesi umum, dibagi menjadi 2 kelompok (n=17), Propofol dan Penthotal. Masing-masing kelompok diperiksa TAT sebelum induksi dan 5 menit setelah induksi. Uji statistik pair t-test dan independent t-test terhadap propofol atau penthotal dan agregasi trombosit.

**Hasil :** Agregasi maksimal trombosit, sebelum dan sesudah pemberian propofol atau penthotal berbeda bermakna. Kelompok penthotal persentase agregasi maksimal trombosit  $68,73 \pm 6,06\%$  dan propofol  $54,68 \pm 9,55\%$ , menunjukkan perbedaan yang bermakna antara keduanya ( $p=0,001$ ). Hasil sesudah perlakuan, kelompok propofol 14 orang hipoagregasi (82,4%), dan 3 orang normoagregasi (17,6%). Sementara kelompok penthotal 5 orang hipoagregasi (29,4%), dan sisanya 12 orang normoagregasi (70,6%). Secara statistik propofol secara bermakna menyebabkan hipoagregasi daripada penthotal.

**Kesimpulan :** Propofol secara bermakna menurunkan agregasi maksimal trombosit dan menyebabkan hipoagregasi lebih banyak daripada penthotal.

**Kata kunci :** propofol, penthotal, ADP, agregasi trombosit.



**ABSTRACT**  
**THE DIFFERENCE EFFECTS OF PROPOFOL AND PENTHOTAL**  
**ADMINISTRATION ON PLATELET AGGREGATION**  
**Arliansah\*Widya Istanto\*\*Noor Wijayahadi\*\*\***

**Background** : Perioperative bleeding is a serious and common problem in surgery. Some induction anesthetic agents are thought to inhibit platelet aggregation. The propofol and penthotal had effect on platelet aggregation.

**Objective** : Determine the difference effects of propofol and penthotal administration on platelet aggregation.

**Method** : An Randomized Clinical Control Trial study on 34 patients who received general anesthesia, divided into two groups (n: 17). Both groups received Propofol or Penthotal were examined TAT before and five minutes after induction All data were analyzed by pair t-test and independent t-test for Propofol or Penthotal and platelet aggregation.

**Result** : Maximal platelet aggregation before and after the administration of propofol and penthotal is significant difference. In propofol and penthotal group, the percentage of maximal platelet aggregation was  $54,93 \pm 9,38$  and  $66,26 \pm 8,94$  ( $p=0,0001$ ). We found 64,71% hypoaggregation, 17,65% mild hypo aggregation and 17,65% normo aggregation on propofol group, and 11,76% of hypo aggregation, 23,53% mild hypoaggregation and 64,71% normoaggregation on penthotal group. Statistically, propofol caused significant hypoaggregation of platelet compared to penthotal).

**Conclusion** : Propofol significantly lowers the percentage of maximal platelet aggregation and causes more hypoaggregation than penthotal.

**Keywords** : propofol, penthotal, ADP, platelet aggregation

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. LATAR BELAKANG**

Perdarahan selama dan sesudah operasi merupakan masalah yang sering terjadi dalam setiap operasi. Apabila perdarahan ini tidak teratasi dengan baik, akan menyulitkan dan menyebabkan serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas selama dan sesudah operasi. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hemodinamik selama dan sesudah operasi adalah jenis dan lamanya operasi, kompetensi operator, obat anestesi yang digunakan, serta faktor intrinsik dari pasien seperti penyakit sistemik, penyakit berat dan kronis, serta kelainan fungsi koagulasi.

Mekanisme fisiologis tubuh untuk mengendalikan perdarahan yaitu dengan cara mengaktifkan proses hemostasis dan pembekuan melalui pembentukan bekuan trombosit dan fibrin pada tempat cedera. Pembekuan akan disusul oleh resolusi atau lisis bekuan dan regenerasi endotel. Proses ini akan melindungi individu dari perdarahan masif sekunder akibat trauma. Dalam keadaan abnormal, dapat terjadi perdarahan atau trombosis dan penyumbatan cabang-cabang vaskuler yang dapat mengancam nyawa. Faktor utama yang bertanggungjawab dalam proses hemostasis adalah: (1) vasospasme pembuluh darah, (2) reaksi trombosit (adhesi, pelepasan, dan agregasi), (3) pengaktifan faktor-faktor koagulasi.<sup>1,2</sup>

Disfungsi trombosit diketahui merupakan salah satu penyebab kelainan perdarahan selama periode perioperatif, yang merupakan masalah serius dalam pengelolaan pasien yang menjalani operasi. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya disfungsi trombosit adalah interaksi obat-obat yang digunakan selama proses anestesi dengan trombosit. Interaksi tersebut dapat memperberat risiko komplikasi perdarahan, mengingat peran trombosit yang penting pada proses homeostasis selama dan sesudah pembedahan.<sup>3</sup>

Hampir semua tindakan pembedahan dilakukan dibawah pengaruh anestesi, dan sebagian besar dengan anestesi umum. Karena berpengaruh secara

seluler, anestesi umum perlu mendapat perhatian dalam hal interaksi obat anestesi dengan trombosit. Anestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, yang ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (analgesia) hilangnya memori (amnesi) dan relaksasi.<sup>4</sup> Sebagian besar operasi yang dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dilakukan dengan anestesi umum. Propofol dan penthotal merupakan obat anestesi induksi yang sering digunakan pada anestesi umum selain ketamin.<sup>5-7</sup>

Propofol (2,6 diisopropylphenol) merupakan zat anestesi induksi intravena yang banyak digunakan pada praktik klinis harian. Secara struktur, zat ini sangat serupa dengan  $\alpha$ -tokoferol dan asam asetilsalisilat. Efek anti oksidannya disebabkan oleh kesamaan struktur dengan  $\alpha$ -tokoferol.<sup>8,9</sup> Pada suatu penelitian yang dilatarbelakangi oleh keserupaan struktur propofol dengan asam salisilat, memperlihatkan bahwa zat anestesi ini akan menghambat agregasi trombosit pada *whole blood* secara *in vitro*<sup>10</sup> dalam kisaran konsentrasi yang serupa seperti pada plasma manusia setelah pemberian intravena.<sup>5</sup>

Lebih jauh lagi, efek ini telah terlihat pada pemberian propofol intravena terhadap pasien bedah.<sup>11,12</sup> Temuan yang penting dalam penelitian ini adalah bahwa propofol memperlihatkan efek anti agregasi ditemukan serupa pada PRP dan *whole blood*.<sup>10,13</sup> Efek ini terkait dengan dua mekanisme dasar : penghambatan sintesis tromboksan trombosit A<sub>2</sub>, dan peningkatan sintesis NO oleh sel leukosit. Kedua efek dapat secara bergantian, terkait dengan efek antioksidan propofol.<sup>9,14,15</sup> Efek agregasi trombosit ini tidak terlihat bermakna pada pasien yang diinduksi dengan obat anestesi induksi penthotal.<sup>13,15,16</sup>

Penelitian Dordoni, dkk penthotal secara bermakna mengurangi agregasi yang diinduksi kolagen di akhir induksi. Penthotal mengurangi fungsi trombosit baik *eks-vivo* dan *in-vitro*.<sup>17</sup> Hasil penelitian Parolari A, dkk penthotal secara bermakna menghambat aktivasi trombosit yang menginduksi prostaglandin pada konsentrasi terapeutik baik *in-vitro* dan *eks vivo* pada pasien operasi, sementara ADP menginduksi aktivasi yang hanya mempengaruhi konsentrasi obat

supraterapi.<sup>18</sup> Penelitian Gries, dkk thiopental 200 µg/ml juga memberikan kelengkapan penghambatan trombosit secara bermakna.<sup>19</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Aoki, dkk di Jepang propofol 5 mg/kg/jam menghambat agregasi trombosit. Dari penelitian Mendez D, dkk didapatkan setelah 5 menit pemberian propofol 2,5 mg/kg secara bolus intrvena, terjadi penurunan agregasi trombosit secara bermakna pada *whole blood*, dan tidak bermakna dengan pemberian penthotal 4 mg/kg intravena.<sup>11,16,20</sup> Yang biasa digunakan di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan anestesi umum adalah dengan anestesi induksi propofol dengan dosis 1,5-2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena.

Pemakaian dengan dosis tinggi akan berbahaya terhadap hemodinamik karena dapat menyebabkan hipotensi.<sup>20</sup> Hal ini disebabkan efek vasodilatasi pembuluh darah oleh obat anestesi induksi tersebut. Perbedaan dosis ini tentunya juga akan mempengaruhi hasil yang didapat pada penelitian ini.

Agregasi trombosit dinilai melalui suatu pemeriksaan yang disebut dengan Tes Agregasi Trombosit (TAT). Pemilihan jenis pemeriksaan agregasi trombosit untuk pemantauan tergantung dari macam obat yang digunakan. Beberapa agonis/induktor yang dapat digunakan adalah trombin, tromboksan A<sub>2</sub>, asam arakidonat, serotonin, vasopresin, dan ADP yang dipakai pada Laboratorium Patologi Klinik di RSUP Dr. Kariadi. TAT berdasarkan perubahan transmisi cahaya sampai sekarang masih dianggap sebagai baku emas untuk menilai fungsi agregasi trombosit. Setiap peningkatan transmisi cahaya dicatat sebagai suatu agregasi trombosit.<sup>21</sup> Hasilnya akan didapatkan prosentase agregasi maksimal trombosit yang terjadi dengan pemberian ADP 2 µM ; 5µM dan 10 µM sebagai induktor agonis trombosit.

Berdasarkan temuan dari beberapa penelitian diatas, akan dilakukan penelitian perbedaan pengaruh pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena terhadap agregasi trombosit (Dosis anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg ekuivalen dengan dosis induksi dengan penthotal 5 mg/kg).<sup>6</sup> Pada penelitian ini ditambahkan hasil yang mempertimbangkan interpretasi Tes Agregasi Trombosit dengan mengamati gambaran pola kurva agregasi.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

1. Adakah perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena ?
2. Adakah perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena?
3. Adakah perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dibandingkan dengan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena ?
4. Adakah perbedaan antara propofol 2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena dalam menyebabkan hipoagregasi ?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan adanya perbedaan pengaruh pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena terhadap agregasi trombosit.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. *Membuktikan perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena.*
2. *Membuktikan perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena.*

3. *Membuktikan perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena.*
4. *Untuk membuktikan perbedaan antara propofol 2,5 mg/kg intrvena dan penthotal 5 mg/kg intravena dalam menyebabkan hipoagregasi.*

#### **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

1. *Apabila dari penelitian ini ditemukan adanya perbedaan pengaruh pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena terhadap agregasi trombosit, maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat anestesi induksi untuk operasi-operasi yang memiliki risiko terjadinya perdarahan selama dan sesudah operasi.*
2. *Hasil penelitian dapat dijadikan sumbangan teori dalam mengungkapkan pengaruh pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan penthotal 5 mg/kg intravena terhadap agregasi trombosit.*
3. *Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar penelitian-penelitian lebih lanjut.*

#### **1.5. ORIGINALITAS**

*Penyempurnaan dari penelitian sebelumnya yang hanya menganalisis dan membandingkan pengaruh obat anestesi dalam interaksi trombosit dengan*

*leukosit dan eritrosit pada pasien bedah, pada penelitian ini ditambahkan hasil yang mempertimbangkan interpretasi Tes Agregasi Trombosit dengan mengamati gambaran pola kurva agregasi.<sup>22</sup>*

**Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya**

<b>No</b>	<b>Peneliti Sebelumnya</b>	<b>Sampel</b>	<b>Hasil</b>
1	<i>De la cruz, dkk. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. Anesth Analg 2003; 96.</i>	Jumlah sampel 50 (dibagi 3 kelompok, n = 10, 20, 20)	Propofol 2,5 mg/kg intravena menghambat intensitas maksimum agregasi trombosit. Propofol menghambat agregasi trombosit pada whole blood secara in-vitro. <sup>10,16</sup>
2	<i>Gepts, dkk. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. Anesth Analg 1987; 66.</i>	Jumlah sampel 18 (dibagi 3 kelompok, n = 6)	Propofol menghambat agregasi trombosit pada plasma manusia setelah pemberian intravena. <sup>5</sup>
3	<i>Aoki, dkk. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. Anesthesiology 1998; 88.</i>	Jumlah sampel 10	Propofol 5 mg/kg/jam menghambat agregasi trombosit. <sup>11</sup>
5	<i>Dordoni, dkk. In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. Br J Haematol 2004; 125: 1.</i>	Jumlah sampel 20 (dibagi 2 kelompok, n = 10)	Penthotal menghambat trombosit secara in-vitro. <sup>17</sup>
6	<i>Gries, dkk. Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 4.</i>	Jumlah sampel 30 (dibagi 2 kelompok, n = 16 dan = 14)	Penthotal 200 ug/ml memberikan kelengkapan penghambatan trombosit secara bermakna. <sup>19</sup>
7	<i>Parolari, dkk. Platelet function and anesthetics in cardiac surger. An in vitro and ex vivo study. Anesth Analg 1999; 89: 1.</i>	Jumlah sampel = 10 orang.	Penthotal menghambat aktivasi trombosit yang menginduksi PG pada konsentrasi terapeutik baik in-vitro dan eks-vivo. <sup>18</sup>



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 PROPOFOL**

##### **2.1.1. Farmakokinetik**

Propofol adalah obat anestesi yang populer karena mempunyai onset yang cepat, durasi singkat, induksi yang halus tanpa eksitasi, akumulasi obat minimal, kualitas pulih sadar baik tanpa sakit kepala dan gejala sisa psikomotor minimal. Propofol adalah 2,6 diisopropylphenol dengan berat molekul 178 yang merupakan *rapid acting intravenous anesthesia*. Merupakan sedatif hipnotik melalui interaksi dengan reseptor *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA).<sup>23-24</sup>

Propofol menyebabkan anestesi dengan kecepatan yang sama dengan barbiturat intravena, tetapi pemulihannya lebih cepat. Propofol mempunyai sifat antiemetik. Obat ini tampaknya tidak menimbulkan efek kumulatif ataupun keterlambatan bangun setelah penggunaan jangka lama.<sup>25</sup> Karakteristik yang menguntungkan ini menyebabkan penggunaan propofol secara luas sebagai komponen pada anestesi berimbang dan popularitasnya sebagai anestesi yang digunakan dalam rawat sehari.<sup>23,25</sup> Obat ini juga efektif untuk memperpanjang sedasi pasien-pasien dalam kondisi kegawatdaruratan.<sup>26-29</sup> Propofol juga sangat baik sebagai agen untuk intubasi endotrakea tanpa pelumpuh otot. Oleh karena hal tsb di atas, propofol diperlukan dan jadi obat pilihan untuk induksi anestesi.<sup>30</sup>

Setelah pemberian intravena, distribusi dengan waktu paruh ( $t_{1/2\alpha}$ ) 2-8 menit, waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2\beta}$ ) 30-60 menit. Bersifat *lipid solubility*, beronset cepat (40 detik), dosis anestesi 1,5-2,5 mg/kgBB, durasi 5-10 menit. Di metabolisme di hati dengan sangat cepat (10 kali lebih cepat dari penthotal) melalui konjugasi dengan glukuronid dan sulfat, kemudian di ekskresi melalui urine. Kurang dari 1 % dari obat ini diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah.<sup>29,31</sup>

Propofol bukan merupakan obat analgesi. Efek respirasi dan depresi miokardial sama dengan penggunaan penthotal pada dosis anestesi biasa. Sekali pun demikian propofol menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik yang kuat selama induksi anestesi.<sup>30,32</sup> Propofol juga mempunyai efek inotropik negatif pada jantung lebih besar dibandingkan penthotal atau etomidate. Propofol juga dapat berguna sebagai anti konvulsan.<sup>33</sup>

Efek psikomotor propofol berlangsung hanya 1 jam setelah pemberian dihentikan, sedangkan penthotal mencapai 5 jam dan kemampuan hipnotik propofol 1,8 kali lebih besar dari penthotal.

### **2.1.2. Farmakodinamik**

Dengan dosis 2-2,5 mg/kgBB dapat menurunkan tekanan darah hingga 25-40 % melalui penghambatan aktifitas simpatis, sehingga terjadi penurunan *systemic vascular resisten* (SVR). Propofol juga berinteraksi dengan reseptor lipophilik, sehingga menghambat *signal lisophosphatide*. Dikatakan reseptor ini bersifat vasokonstriktor.<sup>24,30</sup>

Propofol bersifat inotropik negatif melalui penurunan kalsium intra sel dan menghambat influks kalsium trans sarkolemma. Propofol menyebabkan penurunan volume sekuncup sebesar 20% dan kardiak out put 15-17%. Propofol menyebabkan baroreseptor terdepresi, sehingga walau pun hipotensi, baroreseptor tidak berespon meningkatkan laju jantung.<sup>32</sup>

Propofol menurunkan *oksigen cerebral metabolic rate* (CMRO<sub>2</sub>) hingga 36 %, menurunkan kebutuhan oksigen sehingga dapat memproteksi penurunan perfusi atau iskemik otak.<sup>36</sup> Propofol dapat menurunkan aliran darah otak, akibatnya tekanan intrakranial dapat turun 30%-50%. Pada pemberian dosis besar dapat timbul apneu selama 30-90 detik, penurunan respon ventilasi terhadap CO<sub>2</sub> menurun dan juga terjadi depresi diafragma, volume tidal dan frekwensi pernafasan menurun.<sup>34</sup> Propofol adalah depresan pernafasan yang kuat. Menyebabkan apneu secara transient setelah injeksi intravena cepat dengan propofol. Opiat yang diberikan bersamaan dengan propofol kemungkinan akan memperbesar efek depresi nafas yang terjadi.<sup>24,25</sup> Pemberian propofol intravena

menyebabkan nyeri pada daerah injeksi. Injeksi yang tidak disengaja intraarteri akan diikuti oleh nyeri yang amat sangat, tetapi tidak diikuti oleh penurunan fungsi fungsi vaskuler atau *sekuele*.<sup>33</sup>

### 2.1.3 Propofol *In-vitro* dan *In-vivo*

Beberapa laporan dari penelitian menunjukkan bahwa propofol memiliki efek agregrasi pada *whole blood*; efek ini tidak terlihat pada *platelet-enriched plasma* (PRP) tetapi efek ini semakin diperkuat oleh keberadaan leukosit atau sel darah merah (RBC). Efek ini terkait dengan dua mekanisme dasar: penghambatan sintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), dan peningkatan sintesis NO oleh sel leukosit.<sup>16</sup> Sebelumnya dari penelitian *in-vitro* yang menunjukkan bahwa propofol menghambat agregrasi trombosit dalam kondisi yang bergantung pada konsentrasi.<sup>10,13</sup> Pada percobaan yang menggunakan sampel *whole blood*, propofol menghambat aktivasi trombosit.<sup>35</sup>

Efek penghambatan propofol pada prostasiklin yang tampaknya lebih lemah dibandingkan penghambatan produksi tromboksan. Hal ini menggambarkan penghambatan propofol pada enzim synthase tromboksan atau fakta bahwa propofol berperilaku seperti aspirin dosis kecil, contoh, kecenderungan untuk menghambat sintesis tromboksan hingga lebih luas dibandingkan dengan sintesis prostasiklin. Penjelasan yang lebih lanjut didukung oleh fakta kemiripan struktur kimia antara dua persenyawaan ini.<sup>16</sup>

Dengan memandang peningkatan produksi NO, hasil tersebut menyatukan temuan percobaan *in-vitro* yang lebih dulu. Penelitian mengenai produksi NO pada leukosit dan hubungannya dalam interaksi leukosit-trombosit yang dilakukan pada kondisi *in-vivo* dan *in-vitro* ; namun, mekanisme ini tampaknya memainkan peranan pada kondisi *in-vivo* seperti yang ditunjukkan oleh beberapa peneliti. Efek ini bersama dengan menghambat sintesis tromboksan, terhitung berkontribusi pada efek anti agregrasi propofol pada sediaan *whole blood*.

Studi yang dilakukan oleh Aoki, dkk di Jepang ; Propofol 5 mg/kg/jam menghambat agregasi trombosit. Studi yang dilakukan oleh De la cruz, dkk Masia-Spanyol menemukan bahwa propofol mengurangi aktivitas trombosit pada

*whole blood* secara *in-vitro*. Studi yang dilakukan oleh Universitas Kyoto Jepang mengenai komposisi propofol contoh, minyak soya bean, gliserin fosfat telur terpurifikasi. Mereka menemukan tidak adanya efek dari senyawa-senyawa ini yang berpengaruh terhadap aktivitas trombosit dan hanya efek yang dimunculkan oleh kelompok fenil pada propofol.<sup>11,20</sup>

Untuk membantu mengklarifikasi mekanisme vasodilatasi yang diinduksi propofol, De la cruz, dkk meneliti apakah propofol pada range konsentrasi  $10^{-6}$  hingga  $10^{-3}$  M, menghambat agregasi trombosit pada *whole blood* manusia. Propofol menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh kolagen adenosin diphosphat atau asam arakhidonat pada tatanan yang bergantung pada konsentrasi yang ada, dengan konsentrasi 50 % terhambat sebesar  $136 \pm 9,8 \mu\text{M/L}$  untuk adenosin diphosphat,  $77,8 \pm 6,6 \mu\text{M/L}$  untuk kolagen dan efek anti-agregan kecuali ketika asam arakhidonat digunakan sebagai agregan (konsentrasi 50 % terhambat  $105 \pm 9,9 \mu\text{M/L}$ ). Efek anti-agregan propofol pada trombosit kaya plasma yang meningkat dengan keberadaan eritrosit atau leukosit pada tatanan bergantung jumlah sel. Sehingga disimpulkan bahwa propofol mengurangi aktivitas trombosit pada *whole blood* manusia *in-vitro*.<sup>36</sup>

Untuk meningkatkan agregasi primer, berikatnya agonis ini terhadap reseptor trombosit menginduksi aktivasi sitostolik fosfolipase  $A_2$  hingga pada rilisnya asam arakhidonat. Asam arakhidonat akhirnya dikonversi menjadi siklooksigenase tipe  $A_1$  menjadi  $\text{TXA}_2$ , yang memainkan peranan kunci dalam agregasi sekunder. Hirakata, dkk menemukan bahwa sebagai respon terhadap epinefrin atau ADP, propofol hanya menghambat agregasi sekunder dan tanpa agregasi primer dan mereka menunjukkan bahwa ini sebagai fungsi tromboxan  $A_2$  yang terganggu.<sup>37,38</sup>

## **2.2. PENTHOTAL**

### **2.2.1. Farmakokinetik**

Penthotal atau sodium tiopental merupakan golongan barbiturat. Walaupun ada beberapa barbiturat kerja sangat pendek (*ultra short acting*), penthotal

merupakan yang paling umum digunakan. Digunakan untuk induksi anestesi, sering dikombinasi dengan anestesi inhalasi, disarankan digunakan untuk anestesi pada cedera kepala, pengelolaan kejang dan terapi pada peningkatan tekanan intra kranial.<sup>26,28,39</sup>

Penthotal menghasilkan efek hipnotik sedatif karena interaksinya dengan penghambat neurotransmitter *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) pada susunan saraf pusat (SSP). Reseptor GABA adalah reseptor kompleks yang berisi sampai 5 sub unit glikoprotein. Ketika reseptor GABA diaktivasi, hantaran transmembran khloride akan meningkat menghasilkan hiperpolarisasi membran sel post sinaps dan menghambat fungsi neuron post sinaps.<sup>30,40,41</sup> Penthotal secara selektif menekan transmisi pada ganglia sistem saraf simpatis pada konsentrasi dimana tidak terdeteksi efeknya pada konduksi saraf. Pada hubungan dengan *neuromuscular*, dosis tinggi penthotal menurunkan sensitivitas membran post sinaps terhadap aksi depolarisasi asetilkolin.<sup>30,32,33</sup>

Setelah diberikan intravena, penthotal dengan cepat melewati sawar darah otak dan apabila diberikan dengan dosis yang cukup dapat menyebabkan hipnosis dalam waktu satu sirkulasi. Keseimbangan plasma otak terjadi dengan sangat cepat yaitu dalam waktu satu menit, karena kelarutan dalam lipid yang sangat tinggi. Penthotal berdifusi dengan cepat keluar dari otak dan jaringan-jaringan lain yang mendapat aliran darah banyak dan selanjutnya mengalami redistribusi menuju otot bergaris, lemak dan akhirnya menuju ke seluruh jaringan tubuh. Oleh karena perpindahannya yang cepat dari jaringan otak, maka satu dosis penthotal lama kerjanya sangat pendek.<sup>26,30,32,33</sup> Metabolisme penthotal jauh lebih lambat dibandingkan redistribusinya dan terutama terjadi di hati. Kurang 1% dari dosis penthotal yang diberikan mengalami eliminasi dalam bentuk tak berubah lewat ginjal.<sup>32,33</sup> Penthotal mengalami metabolisme dengan cepat 12%-16% per jam dalam tubuh manusia setelah pemberian dosis tunggal.<sup>40,43</sup> Dalam dosis tinggi menyebabkan penurunan darah arteri, volume sekuncup, dan curah jantung yang efeknya bergantung pada dosis. Ini terutama disebabkan oleh efek depresinya terhadap miokardium dan meningkatkan kapasitas vena dengan meningkatkan perubahan periphera total.<sup>42</sup>

Penthotal juga merupakan depresan pernafasan yang potensial, yang dapat menurunkan kepekaan pusat nafas di medula terhadap karbondioksida. Metabolisme serebral dan penggunaan oksigen menurun setelah pemberian penthotal sesuai proporsi derajat depresi serebral. Aliran darah serebral juga menurun setelah, tetapi jauh lebih sedikit di banding penurunan konsumsi oksigen. Hal ini membuat penthotal lebih disukai sebagai anestetika pada pasien dengan oedem serebral karena volume darah dan tekanan intra kranial tidak meningkat. Penthotal maksimal sampai di otak dalam 30 detik (*rapid effect site equilibration*),<sup>43</sup> merupakan onset yang cepat dari depresi SSP. Otak menerima sekitar 10% dari dosis total tiopental pada 30-40 detik pertama.<sup>39</sup>

Penthotal dapat menurunkan aliran darah hati dan laju filtrasi glomerular tetapi tidak menimbulkan efek menetap pada hati dan ginjal. Penthotal memicu *krisis porphyric* jika digunakan sebagai agen penginduksi.<sup>39,40,42</sup>

Ionisasi, distribusi penthotal dari darah ke jaringan dipengaruhi oleh status ionisasi obat dan ikatan terhadap plasma protein. Karena pK penthotal (7,6) dekat dengan pH darah, asidosis timbul sebagai fraksi nonionisasi obat dan alkalosis efek yang sebaliknya. Bentuk ionisasi obat memiliki hubungan yang lebih besar dengan SSP karena kelarutan lemak yang tinggi.<sup>39,40,44,45</sup>

### **2.2.2. Farmakodinamik**

Metabolisme penthotal bersamaan dengan redistribusi ke tempat jaringan inaktif merupakan hal yang penting untuk sadar yang lebih cepat. Penthotal di metabolisme di hati menjadi hidroksi tiopental dan derivat asam karboksilat yang lebih larut air dan memiliki aktifitas SSP yang lebih kecil.<sup>34,36,46</sup>

Dapat menyebabkan *laringospasme* dan *bronchospasme* pada pasien dengan penyakit gangguan jalan nafas. Dapat menyebabkan paradoxial respon, agitasi, dan hiperaktif pada nyeri akut dan pasien pediatrik. Efek terhadap sedatif lain seperti etanol akan lebih poten. Dapat menyebabkan depresi respirasi dan hipotensi. Pemberian ekstrasvasasi dapat menyebabkan nekrosis.<sup>32</sup> Hanya dapat diberikan intravena.<sup>13,14,32</sup>

### 2.2.3. Pentotal Secara *In-vitro* dan *In-vivo*

Berdasarkan penelitian Kitamura, dkk Pentotal (100 $\mu$ M) meningkatkan terbentuknya tromboxan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) yang diinduksi oleh ADP dan epinefrin. Pentotal (300 $\mu$ M) juga meningkatkan ADP dan epinefrin yang menginduksi rilis <sup>3</sup>H-AA. Pentotal (300 $\mu$ M) juga meningkatkan ADP dan epinefrin yang menginduksi agregrasi trombosit sekunder dengan meningkatkan rilis AA selama agregrasi primer, yang dimungkinkan akibat aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub>.<sup>47</sup>

Pada penelitian menurut Gries, dkk pentotal 200 ug/ml memberikan kelengkapan penghambatan trombosit secara bermakna. Anestesi yang menginduksi penghambatan trombosit dapat mengakibatkan rate transfusi yang lebih tinggi dan waktu operasi yang memanjang. Dengan demikian, anestesi yang berhubungan dengan properti penghambatan trombosit sebaiknya dipertimbangkan khususnya pada pasien dengan hemostastik terkompromi dan gangguan perdarahan yang menyertai.<sup>19</sup>

Penelitian Parolari, dkk menunjukkan bahwa pada konsentrasi terapi, pentotal menghambat U46619 yang menginduksi aktivasi trombosit baik *in-vitro* dan *eks-vivo*. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk efek ini bersama dengan kepentingan klinisnya, membutuhkan penelitian lebih lanjut. Pentotal menghambat aktivasi trombosit yang menginduksi prostaglandin pada konsentrasi terapeutik baik *in-vitro* dan *eks vivo* pada pasien operasi kardial sementara adenosine diphosphate menginduksi aktivasi yang hanya mempengaruhi konsentrasi obat supratetapi. Pemberian pentotal dapat berkontribusi terhadap gangguan *in-vivo* fungsi trombosit yang menjalani operasi kardial elektif.<sup>18</sup>

Hasil penelitian Dordoni, dkk memperlihatkan efek yang berbeda untuk pentotal, propofol dan sevofluran pada trombosit yang telah dilaporkan. Pasien yang menjalani operasi tiroid mendapatkan anestesi dengan pentotal-fentanil-sevofluran atau propofol-fentanil-sevofluran. Agregrasi trombosit dan terbentuknya tromboxan A<sub>2</sub> yang diteliti pada nilai dasar dan pada akhir induksi anestesi serta operasi. Percobaan respon dosis juga dilakukan secara *in-vitro* dengan agen tunggal. Pentotal-fentanil-sevofluran secara bermakna mengurangi

kolagen yang menginduksi agregasi di akhir induksi sementara ADP yang menginduksi agregasi dan terbentuknya tromboksan tidak terpengaruh. Propofol-fentanil-sevofluran tidak memiliki efek pada trombosit. Pentotal dosis dependan menghambat trombosit *in-vitro*, sementara fentanil atau propofol tidak. Sebagai kesimpulan, pentotal mengurangi fungsi trombosit baik *ex-vivo* dan *in-vitro* dan propofol yang secara hemostatika lebih aman.<sup>17</sup>

Efek barbiturat pada fungsi trombosit manusia belum sepenuhnya dapat dipahami. Sato M, dkk mendesain studi saat untuk mengklarifikasi efek tiamilal dan pentobarbital pada agregasi trombosit manusia dan untuk memperjelas mekanisme yang melatari secara *in-vitro*. Agregasi trombosit manusia menginduksi adenosin diphosphat (ADP), epinefrin, asam arakhidonat dan (+)-9,-11-epithia 11-12 methano tromboksane A<sub>2</sub> (STA<sub>2</sub>), yang diukur dengan agregometer 8 kanal bertransmisi cahaya yang dibandingkan dengan absen maupun keberadaan tiamilal atau pentobarbital. Untuk memperkirakan afinitas pengikatan reseptor, analisis Scatchard digunakan dengan menggunakan [<sup>3</sup>H]-S145, antagonis spesifik reseptor TXA<sub>2</sub>. Pemeriksaan ikatan reseptor STA<sub>2</sub>-TXA<sub>2</sub> juga diperiksa. Rilis AA ditentukan oleh trombosit yang dipreinkubasi [3H]-AA dan distimulasi oleh ADP, dengan menggunakan mesin analisis liquid-scintillation. Konsentrasi kalsium bebas sitostolik ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) yang diperiksa pada flou-3/AM yang diload dengan trombosit dengan menggunakan flourometer. Tiamilal meningkat, tetapi pentobarbital tersupresi, ADP dan epinefrine yang menginduksi agregasi trombosit. Mereka tidak memiliki efek untuk afinitas pengikatan reseptor. Walaupun tiamilal meningkatkan dan pentobarbital menurunkan rilis [3H]-AA dari trombosit yang distimulasi ADH, kedua barbiturat tersebut tidak memiliki efek pada kenaikan ion [Ca<sup>2+</sup>] yang diinduksi ADP. Kami menyimpulkan bahwa tiamilal meningkatkan namun barbiturat menekan agregasi trombosit manusia *in-vitro*. Efek barbiturat yang dimediasi oleh rilis AA terganggu tanpa mempengaruhi kenaikan ion [Ca<sup>2+</sup>]. Tiamilal meningkatkan tetapi pentobarbital menekan agregasi trombosit manusia *in-vitro*. Efek-efek ini ditujukan sebagai akibat terganggunya rilis asam arakhidonat dari trombosit, yang



dimungkinkan sebagai akibat efek fosfolipase A<sub>2</sub>, tetapi sekunder terhadap konsentrasi kalsium sitostolik bebas.<sup>48</sup>

Hasil yang bertentangan telah dilaporkan terkait efek penthotal pada agregasi dan level kalsium sitostolik pada trombosit. Studi yang ada saat ini berusaha untuk mengklarifikasi fenomena-fenomena ini. Kitamura R, dkk menggunakan pengukuran terhadap trombosit kaya plasma atau suspensi tercuci, pembentukan tromboksan (TX)B<sub>2</sub>, rilis asam arakhidonat dan konsentrasi kalsium sitostolik bebas ([Ca<sup>2+</sup>]) yang diukur dengan keberadaan atau absennya penthotal (30-300µM). Aktivasi trombosit yang diinduksi oleh adenosine diphosphate (ADP, 0,5-15µM), epinefrin (0,1-20µM), asam arakhidonat (0,5-1,5mM), atau (+)-9,11-epithia-11,12 methano-TXA<sub>2</sub> (STA<sub>2</sub>, 30-500 nm). Pemeriksaan agregasi dilakukan dengan keberadaan indomethacin (10 µM). Konsentrasi rendah dari ADP dan epinefrin tidak menginduksi agregasi sekunder pada studi terkontrol dengan keberadaan penthotal (≥100 µM). Penthotal (≥100 µM) juga meningkatkan terbentuknya TXB<sub>2</sub> yang diinduksi oleh ADP dan epinefrin. Penthotal (300 µM) juga meningkatkan kenaikan [Ca<sup>2+</sup>] yang diinduksi ADP dan epinefrin terkait dengan keberadaan indomethacin. Penthotal tampaknya meningkatkan agregasi trombosit sekunder kenaikan rilis AA selama agregasi primer yang dimungkinkan sebagai akibat aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub>.<sup>47</sup>

## **2.3. TROMBOSIT**

### **2.3.1. Produksi trombosit**

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit-megakarioblast muncul melalui proses diferensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami

pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovesikel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu semenjak diferensiasi sel induk manusia sampai produksi trombosit berkisar sekitar 10 hari.<sup>21,49</sup>

Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit dan dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoietin dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang dan sebaliknya. Trombopoietin meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. Penelitian trombopoietin sedang dijalankan. Jumlah trombosit mulai meningkat 6 hari setelah dimulainya terapi dan tetap tinggi selama 7-10 hari.<sup>50</sup>

Jumlah trombosit normal adalah sekitar  $250 \times 10^9/l$  (rentang  $150-400 \times 10^9/l$ ) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit keluaran sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat.<sup>50</sup>

### **2.3.2. Struktur trombosit**

Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbatan trombosit selama hemostasis. Adhesi pada kolagen dibantu oleh glikoprotein Ia (GPIa). Glikoprotein Ib (terganggu pada sindrom Bernard Soulier) dan IIb/IIIa (terganggu pada trombastenia) penting dalam perlekatan trombosit pada faktor von Willebrand (VWF) dan karenanya juga perlekatan pada subendotel vaskular. Tempat pengikatan untuk IIb/IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang penting dalam agregasi trombosit.<sup>49</sup>

Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) terbuka yang menyediakan permukaan reaktif yang luas tempat protein koagulasi plasma diabsorpsi secara selektif. Fosfolipid membran (yang dulu dikenal sebagai faktor trombosit 3) sangat penting dalam konversi faktor koagulasi X menjadi Xa dan protrombin (faktor 11) menjadi trombin (faktor IIa).<sup>50</sup>

Di bagian dalam trombosit terdapat kalsium, nukleotida (terutama adenosin difosfat (ADP) dan adenosin trifosfat (ATP), dan serotonin yang terkandung dalam granula padat elektron. Granula  $\alpha$  spesifik (lebih sering dijumpai) mengandung antagonis heparin, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (*Platelet Derived Growth Factor, PDGF*),  $\beta$ -tromboglobulin, fibrinogen, VWF, dan faktor pembekuan lain.<sup>45,49</sup>

Granula padat lebih sedikit jumlahnya dan mengandung ADP, ATP, 5-hidroksitriptamin (5-HT), dan kalsium. Organel spesifik lain meliputi lisosom yang mengandung enzim hidrolitik dan peroksisom yang mengandung katalase. Selama reaksi pelepasan yang dijabarkan di bawah ini, isi granula dikeluarkan ke dalam sistem kanalikular.<sup>50</sup>

### **2.3.3. Fisiologi Trombosit**

Pada kondisi fisiologis, trombosit berada pada keadaan istirahat dan tidak berinteraksi dengan komponen darah lainnya atau dengan endotelium. Produk-produk yang aktif secara biologik yang dilepaskan oleh pembuluh darah yang terluka, seperti Adenosin diphosphat (ADP), trombin, tromboksan A<sub>2</sub>, epinefrin, dan enzim proteolitik serta stress trauma maupun kontak dengan permukaan sintetis dapat mengaktifkan trombosit. Agonis trombosit terlarut berinteraksi dengan reseptor-reseptor spesifiknya pada permukaan sel. Interaksi tersebut memacu Phospholipase C melalui protein-G. Phospholipase C yang diaktifkan membelah Phosphatidilinositol 4,5-biphosphat (PIP<sub>2</sub>) menjadi Inositol 1,4,5-triphosphat (IP<sub>3</sub>) dan diasilgliserol. IP<sub>3</sub> merupakan *second messenger* aktif yang memicu peningkatan kalsium intraseluler yang kemudian akan menjadi *second messenger* kunci pada transduksi sinyal intraseluler. Peningkatan kalsium bebas menggambarkan sebuah langkah penting pada aktivasi trombosit, termasuk juga

adhesi, perubahan bentuk, sekresi, agregasi, dan aktivitas prokoagulan. Bergantung pada agonis trombosit yang digunakan, kalsium dilepaskan dari tempat penyimpanan utama yaitu pada sistem tubuler densa, dan masuk ke sitosol melalui cairan ekstraseluler menyeberangi membran trombosit melewati Ca-channel spesifik. Kalsium mengaktifkan Phospholipase  $A_2$  yang akan membangkitkan asam arakidonat dari membran fosfolipid. Asam arakidonat kemudian akan dirubah oleh siklooksigenase menjadi endoperoksidase siklik dan akhirnya menjadi trombosan  $A_2$  yang merupakan agonis trombosit poten. Diasilgliserol mengaktifasi protein kinase C yang akan memfosforilasi berbagai jenis protein, dan akhirnya mengarah pada sekresi granula simpanan trombosit.<sup>49,51</sup>

Paparan terhadap matriks subendotel mengaktifasi trombosit dan koagulasi plasmatik. Pada tingkat pemotongan yang tinggi, faktor von Willebrand (VWf) melekat pada kolagen subendotel dan glikosaminoglikan heparin-like. Trombosit berinteraksi dengan cara mengikat VWf melalui kompleks glikoprotein (GP) Ib-IX. Interaksi ini mengakibatkan bergulungnya trombosit pada permukaan subendotel, bersamaan dengan hal tersebut, aktivasi trombosit mengarah pada paparan dan perubahan konformasional bagian ekstraseluler dari reseptor GP IIb-IIIa yang menjadi kompeten untuk fibrinogen terlarut. GP IIb-IIIa merupakan suatu reseptor integrin transmembran heterodimerik dari subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ). Proses pengikatan VWf untuk mengaktifasi GP IIb-IIIa yang *irreversibel* tersebut melengkapi proses adhesi trombosit pada subendotelium di bawah tingkat pemotongan yang tinggi. Dalam pemotongan yang rendah inisiasi adhesi dimediasi melalui pengikatan kolagen pada GP Ia-IIa ( $\alpha_2\beta_1$ ), fibrinogen permukaan pada GP IIa-IIIa, atau pengikatan GP IIa-IIIa yang teraktivasi secara konformasional terhadap VWf atau terhadap fibrinogen. Fibrinogen terlarut bertindak sebagai ligan di antara GP IIa-IIIa teraktivasi pada trombosit di sekitarnya dan menyebabkan terjadinya agregasi. Agregasi trombosit membantu ekspresi lebih lanjut molekul adhesi, seperti misalnya trombospondin. Pengikatan fibrinogen memicu terjadinya perubahan konformasional lebih lanjut dari reseptor yang mengakibatkan timbulnya *Ligand-Induced Binding Sites (LIBS)*.<sup>51</sup>

Sekresi terjadi ketika konsentrasi kalsium sitolitik melebihi tingkat tertentu yang lebih tinggi dibanding kadar yang dibutuhkan untuk menginduksi perubahan bentuk dan aktivasi GP IIa-IIIa. Substansi yang dilepaskan pada saat sekresi trombosit akan membantu koagulasi (fibrinogen yang mengandung  $\alpha$ -granul, Vwf, trombosit faktor 4,  $\beta$ -tromboglobulin, trombospondin, *Trombosit Derived Growth Factor (TDGF)*, corpus densa yang mengandung ADP, ATP, ion kalsium, serotonin). P-selectin (CD62P) merupakan suatu reseptor adhesi yang terletak pada membran sebelah dalam  $\alpha$ -granul pada trombosit istirahat. P-selectin dilepaskan pada permukaan trombosit yang teraktivasi pada saat membran  $\alpha$ -granul internal berintegrasi ke dalam membran sitoplasma dan berperan sebagai marker sekresi trombosit. P-selectin berfungsi sebagai reseptor pengikatan trombosit teraktivasi pada leukosit.<sup>49</sup>

Selama proses aktivasi polimerasi filamen aktin dan kerabatnya dengan miosin memacu terjadi perubahan dari bentuk diskoid menjadi bentuk sferik dengan pseudopodia yang memanjang. Aktivasi trombosit dimulai bersama dengan mobilisasi kalsium dan fosforilasi rantai ringan miosin melalui jalur calmodulin-dependen sebagai suatu langkah awal sinyal transduksi. *Myosine light chain kinase* berperan penting dalam reorganisasi sitoskeleton pada saat aktivasi. Trombosit teraktivasi memaparkan fosfolipid bermuatan negatif pada permukaannya yang mengikat penyusun protrombinase dan kompleks tenase. Kemudian mengaktivasi trombosit membantu langkah-langkah sistem koagulasi plasmatik yang berperan dalam pembentukan plak hemostatik fibrinous.

AMP siklik merupakan sesuatu *second messenger* inhibitor yang berperan mengurangi reaktivitas trombosit dengan cara menurunkan ikatan agonis terhadap reseptor membran trombosit, dengan cara menghambat pembentukan molekul sinyal teraktivasi pada jalur fosfolinositide, dengan cara mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler lewat stimulasi pemecahan kalsium menjadi sistem tubuler densa dan pelepasan kalsium, serta dengan cara menghambat aktivitas *myosine light chain kinase*.<sup>51,52</sup>

Aktivasi trombosit agonis berinteraksi dengan reseptor spesifiknya pada permukaan sel. Interaksi reseptor agonis menstimulasi Phospholipase C (PLC).

PLC yang teraktivasi memecah Phosphatidilinositol 4,5 biphosphat ( $PIP_2$ ) menjadi inositol 1,4 triphosphat ( $IP_3$ ) dan diasilgliserol (DAG).  $IP_3$  merupakan *second messenger* aktif yang memicu meningkatnya kalsium intraseluler. Kalsium dilepaskan dari sistem tubuler densa (dt) dan masuk ke sitosol dari cairan ekstrasel melalui membran trombosit via Ca-channel spesifik. Meningkatnya kalsium bebas sitosol mempunyai langkah penting selama aktivasi trombosit. DAG berkontribusi terhadap aktivasi trombosit dengan mengaktivasi proteinkinase. Kalsium mengaktivasi Phospholipase  $A_2$  ( $PA_2$ ) yang menghasilkan asam arakidonat dari membran fosfolipid. Asam arakidonat selanjutnya oleh cyclooxygenase (cy) diubah menjadi tromboxan  $A_2$  suatu trombosit agonis yang poten. Stimulasi autokrin dibawa oleh Tromboksan  $A_2$  dan *Trombosit Activating Factor* (PAF).<sup>49,51</sup>

#### **2.3.4. Fungsi trombosit**

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya.<sup>50</sup>

#### **Agregasi trombosit**

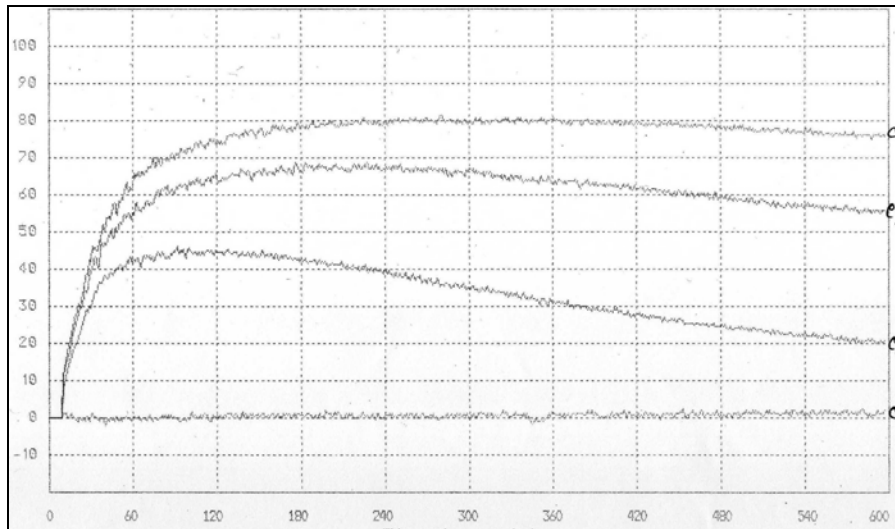
**Adhesi trombosit** adalah perlekatan antara trombosit dengan permukaan bukan trombosit seperti jaringan subendotel. **Agregasi trombosit** adalah perlekatan antara sesama trombosit. Proses ini dirangsang oleh beberapa substansi misalnya adenosin diphosphat (ADP), kolagen, epinefrin, trombin dan asam arakidonat. Masing-masing aktivator mempunyai reseptor pada permukaan trombosit. Reseptor untuk trombin disebut *protease-activated receptor 1* (PAR-1), sedang untuk ADP dikenal 3 reseptor yaitu  $P2X_1$ ,  $P2Y_1$  dan  $P2T_{AC}$ .<sup>54</sup> Apabila trombosit dirangsang oleh ADP, maka akan terjadi perubahan pada membran trombosit sehingga reseptor fibrinogen melekat pada trombosit. Pada agregasi trombosit fibrinogen menjadi jembatan antar trombosit.<sup>54</sup>

Faktor von Willebrand (VWF) juga terlibat dalam adhesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan pada trombosit lain (agregasi). VWF juga membawa faktor VIII (lihat di bawah) dan dulu dikenal sebagai antigen yang terkait dengan faktor VIII (VIII-Rag). Faktor ini adalah molekul multimerik besar yang kompleks (berat molekul (BM)  $0,8-20 \times 10^6$ ) yang tersusun atas beberapa rantai subunit yang bervariasi dari dimer (BM  $5 \times 10^5$ ) sampai multimer (BM  $20 \times 10^6$ ) yang terikat dengan ikatan disulfida. VWF dikode oleh suatu gen pada kromosom 12 dan disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. VWF disimpan dalam badan Weibel-Palade pada sel endotel dan dalam granula  $\alpha$  yang spesifik untuk trombosit. Pelepasan VWF dari sel endotel terjadi di bawah pengaruh beberapa hormon. Stress dan olahraga atau pemberian infus adrenalin atau desmopresin (1-deamino8-D-arginin vasopresin, DDAVP) menyebabkan peningkatan yang cukup besar dalam kadar VWF dalam darah.<sup>50</sup>

Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom,  $\beta$ -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin (faktor trombosit, faktor trombosit 4). Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit, terjadi pelepasan diasilgliserol (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalui protein kinase C) dan inositol trifosfat (yang menyebabkan pelepasan ion kalsium intrasel) dari membran, yang menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang labil yaitu tromboksan  $A_2$ , yang menurunkan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP) dalam trombosit serta mencetuskan reaksi pelepasan. Tromboksan  $A_2$  tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat yang berfungsi demikian adalah prostasiklin (prostaglandin  $I_2$ ,  $PGI_2$ ) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal.<sup>50</sup>

ADP yang terikat pada reseptor (integrin, aggregin) di permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A untuk memecah fosfolipin membran trombosit sehingga asam arakidonat dilepaskan. Enzim siklooksigenase-

1 (COX-1, prostaglandin sintase) mengkatalisis transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin  $G_2$  ( $PGG_2$ ), lalu enzim peroksidase mengubah  $PGG_2$  menjadi  $PGH_2$  (prostaglandin  $H_2$ ). Selanjutnya  $PGH_2$  akan diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan  $A_2$  ( $TxA_2$ ). Efek biologik Tromboksan  $A_2$  menyebabkan pelepasan granula sekunder dari trombosit, merangsang sekresi ADP oleh granula padat trombosit sendiri sehingga menjadi agregasi trombosit *irreversible*. ADP dan tromboksan  $A_2$  yang dilepaskan menyebabkan makin banyak trombosit yang beragregasi pada tempat cedera vaskular. ADP menyebabkan trombosit membengkak dan mendorong membran trombosit pada trombosit yang berdekatan untuk melekat satu sama lain. Bersamaan dengan itu, terjadi reaksi pelepasan lebih lanjut yang melepaskan lebih banyak ADP dan tromboksan  $A_2$  yang menyebabkan agregasi trombosit sekunder. Proses umpan balik positif ini menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel.



**Gambar 1. Pola kurva agregasi trombosit.**<sup>22</sup>

Keterangan gambar ;

1. Garis kurva  $C_1$  adalah garis kurva TAT dengan induktor NaCl dengan MAX % 1,8.



2. Garis kurva C<sub>2</sub> adalah garis kurva TAT dengan induktor ADP 2,0 μM dengan MAX % 45,5.
3. Garis kurva C<sub>3</sub> adalah garis kurva TAT dengan induktor ADP 5,0 μM dengan MAX % 68,2.
4. Garis kurva C<sub>4</sub> adalah garis kurva TAT dengan induktor ADP 10,0 μM dengan MAX % 80,9.

Berdasarkan nilai rujukan test agregasi trombosit, Nilai max % pada Subjek Sehat Usia 19-39 tahun dengan rangsangan ADP 10,0 μM : 66,3-97,7 max % adalah pola kurva agregasi primer-sekunder *irreversible* (monofasik) atau normo agregasi.

Perlu diketahui terdapat beberapa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi agregasi trombosit antara lain :

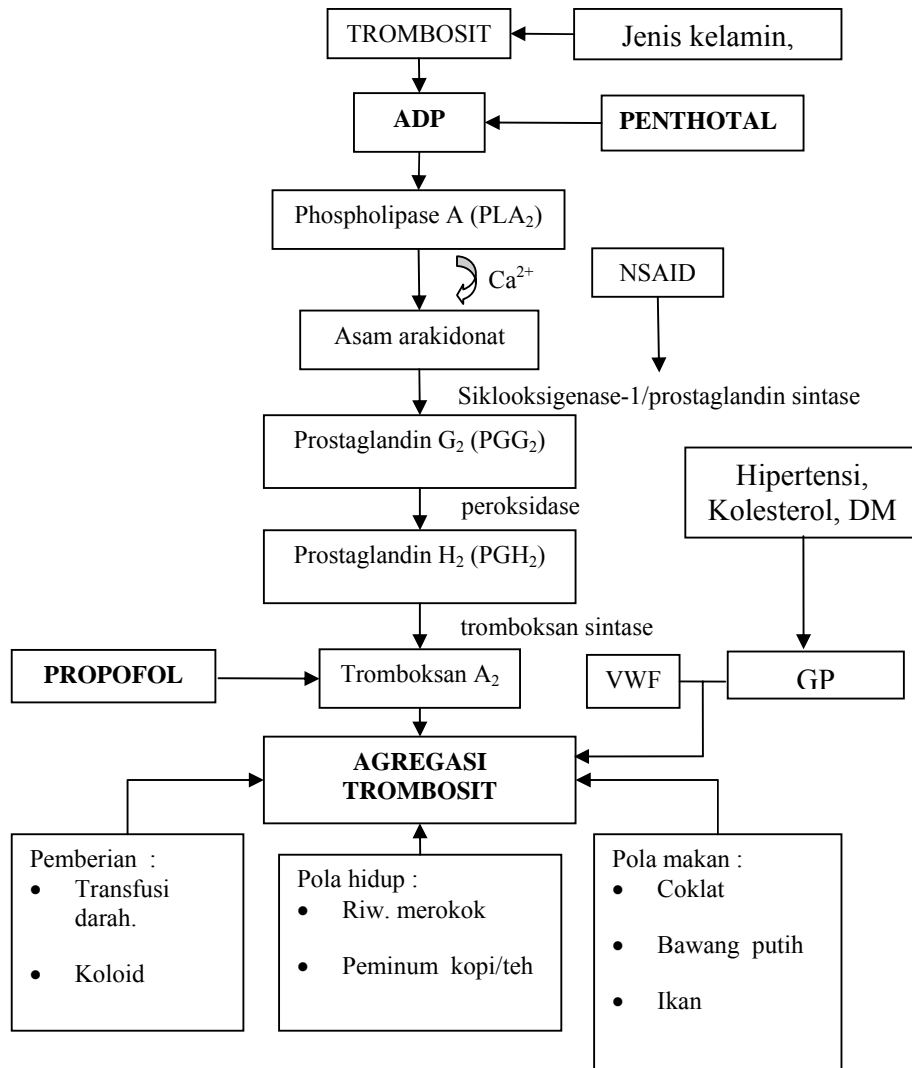
1. Beberapa obat-obat anestesi inhalasi maupun intravena dikatakan mempunyai tendensi menghambat agregasi trombosit dengan potensinya masing-masing.
2. Obat-obat anti oksidan (yang sering dikemukakan adalah peran vitamin E dalam menghambat agregasi trombosit dengan menurunkan stimulasi protein kinase dalam proses agregasi)<sup>55</sup>
3. Makanan, sudah banyak penelitian yang mengemukakan bahwa coklat dan bawang mempunyai efek menurunkan prosentase total agregasi trombosit, sementara diet ikan berlebih dapat menyebabkan penurunan agregasi trombosit karena kandungan rantai Carbon-19 atau Carbon-21 asam lemak atau eicopentonic acid (asam lemak omega-3) akan mempengaruhi asam arakidonat dan produksi prostaglandin yang inaktif.<sup>56,57</sup>
4. Pemakaian koloid berlebihan dan tranfusi darah akan mempengaruhi proses agregasi.
5. Diabetes mellitus, akan terjadi peningkatan gambaran permukaan trombosit dari glycoprotein Ib (GP Ib) pada pasien-pasien dengan diabetes mellitus mengalami peningkatan, yang akan memediasi pengikatan dengan factor von Willebrand dan GP IIb/IIIa, yang selanjutnya akan membuat terjadinya interaksi platelet dan fibrin yang menggambarkan jalur akhir

(common pathway) dari aktivasi platelet. Hal ini akan memicu terjadinya agregasi trombosit.<sup>58</sup>

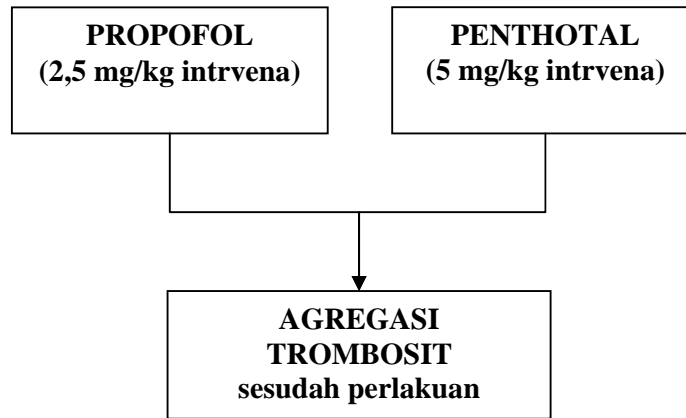
6. Nonaspirin Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) menghambat platelet cyclooxygenase, sehingga menghambat pembentukan thromboxan A<sub>2</sub>. Obat-obat ini menghasilkan kecenderungan perdarahan sistemik karena mempengaruhi thromboxan A<sub>2</sub>. Dan konsekuensinya akan memperpanjang waktu perdarahan.<sup>59</sup>
7. Pasien dengan hipertensi terjadi agregasi trombosit berukuran besar, adhesi dari endotel dan peningkatan risiko-risiko aterogenik. Nitrous Oxide (NO) dihasilkan dari platelet NO synthase, berarti sama saja dengan terjadinya sintesis NO dari endotel, yang menghambat agregasi platelet dengan meningkatkan kadar cyclic GMP sitoplasma dan memberikan kontribusi dari jalur (major pathway) dari struktur antitrombogenik pada endotel.<sup>60</sup>
8. Pada pasien dengan hiperkolesterol memiliki kadar GPII b/IIIa yang lebih besar daripada pasien dengan kadar lipid yang normal.<sup>61</sup>

**BAB 3**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS**

**3. 1. KERANGKA TEORI**



**3.2. KERANGKA KONSEP**



### 3.3. HIPOTESIS

1. Terdapat perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena.
2. Terdapat perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena.
3. Terdapat perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian propofol 2,5 mg/kgBB IV dan sesudah pemberian penthotal 5 mg/kg intravena.
4. Propofol 2,5 mg/kgBB IV lebih menyebabkan terjadinya hipoagregasi daripada penthotal 5 mg/kg intravena.

## **BAB 4 METODE PENELITIAN**

### **4.1. RANCANGAN PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan uji klinik fase 2 dengan bentuk rancangan *Randomized Clinical Control Trial*. Dalam rancangan eksperimental, pengukuran atau observasi dilakukan diawal & setelah perlakuan.<sup>62</sup>

### **4.2. RUANG LINGKUP, WAKTU, DAN TEMPAT MELAKSANAKAN PENELITIAN**

- Ruang lingkup keilmuan : Anestesiologi, Farmakologi dan Patologi Klinik.
- Ruang lingkup tempat : Instalasi Bedah Sentral dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- Ruang lingkup waktu : Desember 2008 sampai Maret 2009.

### **4.3. SAMPEL PENELITIAN**

#### **4.3.1. Populasi**

- **Populasi terjangkau** : Semua pasien di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi pada bulan Desember 2008 sampai Maret 2009.

- **Populasi target** : Semua pasien Bedah Onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi pada bulan Desember 2008 sampai Maret 2009.

#### **4.3.2. Sampel**

Semua pasien Bedah Onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada bulan Desember 2008 sampai Maret 2009.

Sampel yang ada di kelompokkan menjadi dua kelompok menggunakan “*Randomized Clinical Control Trial*”. Sampel dikelompokkan dengan cara acak, dimana pasien pertama dikelompokkan dalam kelompok 1 (K1), pasien kedua dimasukkan kedalam kelompok 2 (K2), pasien ketiga masuk ke dalam kelompok 1 (K1) dan seterusnya secara berselang-seling. Peneliti tidak mengetahui pasien berikutnya (*blind*) karena urutan pasien berdasarkan pendaftaran di loket Instalasi Bedah Sentral yang berubah setiap harinya.<sup>62</sup> Kedua kelompok penelitian ini diberikan perlakuan yang berbeda sebagai berikut :

- Kelompok 1 (K1) : menggunakan obat anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg intravena (dosis anestesi induksi 1,5-2,5 mg/kg intravena) sebagai obat anestesi induksi.<sup>6,7</sup>
- Kelompok 2 (K2) : menggunakan obat anestesi induksi penthotal 5 mg/kg intravena (dosis anestesi induksi 4-5 mg/kg intravena) yang juga sebagai obat anestesi induksi.<sup>6,7</sup>

#### **4.3.3. Kriteria inklusi :**

- Menjalani operasi elektif dengan general anestesi (GA)
- Pasien bedah onkologi
- Status fisik ASA I-II
- Usia antara 19-39 tahun

- Berat badan normal

#### 4.3.4. Kriteria eksklusi :

- Pasien menderita DM (sudah dikendalikan)
- Pasien menderita Hipertensi (sudah dikendalikan)
- Pasien menggunakan obat NSAID (sudah dikendalikan)
- Pasien dengan kadar trombosit < 100.000 /  $\mu$ L atau > 400.000 /  $\mu$ L (sudah dikendalikan)
- Pasien riwayat merokok (sudah dikendalikan)
- Pasien dengan kadar kolesterol > 200 mg/dl (keterbatasan)

#### 4.3.5. Besar sampel penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:<sup>16</sup>

$$N1 = N2 = \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right)^2$$

N : jumlah sampel

Sd : perkiraan simpang baku = 0,29 (*clinical judgement*)

d : selisih rerata kedua kelompok = 1,01 (*clinical judgment*)

$\alpha$  : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I)  $\rightarrow$  5% maka  $Z\alpha = 1,960$

$\beta$  : tingkat kesalahan  $\beta$  (tingkat kesalahan II) = 10% maka  $Z\beta = 1,282$   
(*power 90%*)

Dari perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel : N = 14,533 orang.

Dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 17 orang. Total sampel adalah 34 orang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 (K1) : 17 orang dan kelompok 2 (K2) : 17 orang.

#### **4.4. VARIABEL PENELITIAN**

##### **4.4.1. Variabel bebas**

Pemberian obat anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg intravena atau penthotal 5 mg/kg intravena.

##### **4.4.2. Variabel tergantung**

Prosentase agregasi maksimal trombosit.

##### **4.4.3. Variabel perancu**

Jumlah kolesterol

##### **4.4.4. Definisi Operasional**

1. Pemberian propofol

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana propofol sebagai obat anestesi induksi diberikan pada sampel kelompok 1 (K1), digunakan sejak awal induksi, dengan besar pemberian 2,5 mg/kg intravena bersama  $O_2 : N_2O = 50\% : 50\%$ .<sup>7,16</sup>

2. Pemberian penthotal

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana penthotal sebagai obat anestesi induksi (sebagai kontrol) diberikan pada sampel kelompok 2 (K2), digunakan sejak awal induksi, dengan besar pemberian 5 mg/kg intravena bersama  $O_2 : N_2O = 50\% : 50\%$ .<sup>6,16</sup>



### 3. Agregasi Trombosit

Merupakan variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan %tase agregasi trombosit yang terbentuk oleh darah spesimen yang diberi induktor agregasi berupa ADP 2  $\mu\text{M}$ , 5  $\mu\text{M}$ , dan 10  $\mu\text{M}$ . Normo agregasi atau hipo agregasi dilihat dari % agregasi trombosit dengan induktor ADP 10  $\mu\text{M}$ . Pengukuran dilakukan menggunakan alat monitoring agregasi turbidimetri *PACKS - 4 (Platelet Agregasi Chromogenic Kinetic System)* pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi Semarang memakai reagen trombosit agregasi *Helena cock*.<sup>22</sup>

### 4. Normo agregasi

Merupakan % maksimal agregasi trombosit dengan nilai 66,7-97,7 % yang didapatkan dari induktor ADP 10  $\mu\text{M}$ .<sup>22</sup>

### 5. Hipo agregasi

Merupakan % maksimal agregasi trombosit dengan nilai kurang dari 66,7 % yang didapatkan dari induktor ADP 10  $\mu\text{M}$ .<sup>22</sup>

## 4.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN<sup>63</sup>

### 4.5.1. Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sebelum perlakuan.

- spuit 10 cc
- tabung *vaccum* plastik
- *citrate anticoagulant* 3,8 %

### 4.5.2. Bahan & alat yang digunakan selama perlakuan.

- Mesin anestesi
- Ranitidin
- Fentanyl
- Propofol, Pentotal, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>
- Atrakurium besilat

**4.5.3. Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sesudah perlakuan.**

- spuit 10 cc
- tabung *vaccum*
- *citrate anticoagulant* 3,8 %

**4.5.4. Bahan & alat yang digunakan untuk persiapan sampel**

- Alat *Centrifuge* darah (alat pemusing).

**4.5.5. Bahan & alat yang digunakan untuk prosedur pemeriksaan agregasi trombosit.**

- Reagen ADP HELENA
- 0,85 % saline
- *Aquabidest*
- Plasma segar, PRP dan PPP normal
- *Pipette* plastik
- Tabung plastik
- *Pipette* 50 µl
- PACKS-4 unit
- *Cuvette* for PACKS-4
- Magnet *Strirer*

**4.6. CARA KERJA PENELITIAN**

**4.6.1. Pengambilan Sampel**

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan prabedah di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi informed consent. Pasien secara *random* dibagi

menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 (K1) : propofol dan kelompok 2 (K2) : penthotal, sehingga masing-masing kelompok berjumlah 17 orang.

Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum operasi, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Sampel diambil dari akses jalur pembuluh darah vena perifer sebanyak 10 cc. Sampel dimasukkan tabung *vaccum* yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sebelum perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit. Pengambilan sampel sebanyak 10 cc akan di bagi untuk mengisi ke-3 tabung sebanyak  $\pm 3$  cc/tabung sesuai dengan pemberian ADP 2  $\mu$ M ; 5 $\mu$ M dan 10  $\mu$ M sebagai induktor agonis trombosit.

Saat operasi semua pasien diinduksi dengan propofol atau penthotal. Untuk pemeliharaan anestesi pada kedua kelompok mendapat perlakuan tidak berbeda, kelompok 1 menggunakan obat anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg intravena, sedangkan kelompok 2 menggunakan obat anestesi induksi penthotal 5 mg/kg intravena. Anestesi dipertahankan pada seluruh kasus dengan inhalasi campuran N<sub>2</sub>O : O<sub>2</sub> (50% : 50%).<sup>6,7,16</sup>

Pasien bedah menerima premedikasi 50 mg ranitidin 2 jam sebelum operasi. Setelah dilakukan kanulasi pada pembuluh vena, larutan saline fisiologis diberikan dan 1-2  $\mu$ g/kg fentanyl. Kemudian dilakukan induksi anestesi dengan cara yang telah tersebut di atas. Pelemah otot digunakan Atracurium 0.5 mg/kg.

Pada semua kelompok sampel darah diambil sebelum dilakukan pemberian obat anestesi induksi (propofol atau penthotal) dan 5 menit setelah dilakukan obat anestesi induksi (propofol atau penthotal). Pengambilan sampel dilakukan 5 menit setelah anestesi induksi berdasarkan dari onset (mula kerja), durasi (lama kerja) kedua obat anestesi induksi dan penelitian terdahulu. Onset dan durasi dari propofol adalah 40 detik dan 5-10 menit, sedangkan penthotal adalah 10-20 detik dan 5-15 menit.<sup>16,29,31</sup> Sampel darah diambil sebanyak 10 cc, dimasukkan ke dalam tabung *vaccum* yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sesudah perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan agregasi

trombosit. Pengambilan sampel sebanyak 10 cc akan di bagi untuk mengisi ke-3 tabung sebanyak  $\pm 3$  cc/tabung sesuai dengan pemberian ADP 2  $\mu$ M ; 5 $\mu$ M dan 10  $\mu$ M sebagai induktor agonis trombosit.

#### 4.6.2. Persiapan Sampel<sup>63</sup>

1. Beri label PRP dan PPP pada masing-masing tabung
2. Siapkan tabung
  - a. Untuk *Trombosit Rich Plasma* (PRP), darah dipusingkan dengan kecepatan 900 rpm selama 10 menit pada suhu ruang (20-25°C), jangan diberhentikan selama proses pemusingan, jika proses pemusingan sudah selesai menggunakan *pipette* plasma darah dipindahkan dari sel darah ke tabung yang sudah diberi label PRP dan tutup, ditunggu 30 menit sebelum dilakukan pengukuran
  - b. Untuk *Trombosit Poor Plasma* (PPP), darah dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit pada suhu ruang (20-25°C), jika proses pemusingan selesai, plasma darah dipindahkan menggunakan *pipette* ke tabung plastik yang sudah diberi label PPP dan ditutup
3. PRP dan PPP didiamkan pada suhu ruang sampai selesai
4. Jumlah trombosit normalnya 200.000/mm<sup>3</sup>. Jika jumlah PLT > 200.000/mm<sup>3</sup> maka PRP harus diadjust dengan PPP sampai jumlahnya menjadi normal (diukur dengan alat autologous trombosit). Jika jumlah PLT < 200.000/mm<sup>3</sup> maka pasti hasilnya akan bervariasi.

(catatan : Pengukuran sampel tidak boleh > 3 jam setelah pengambilan sampel)

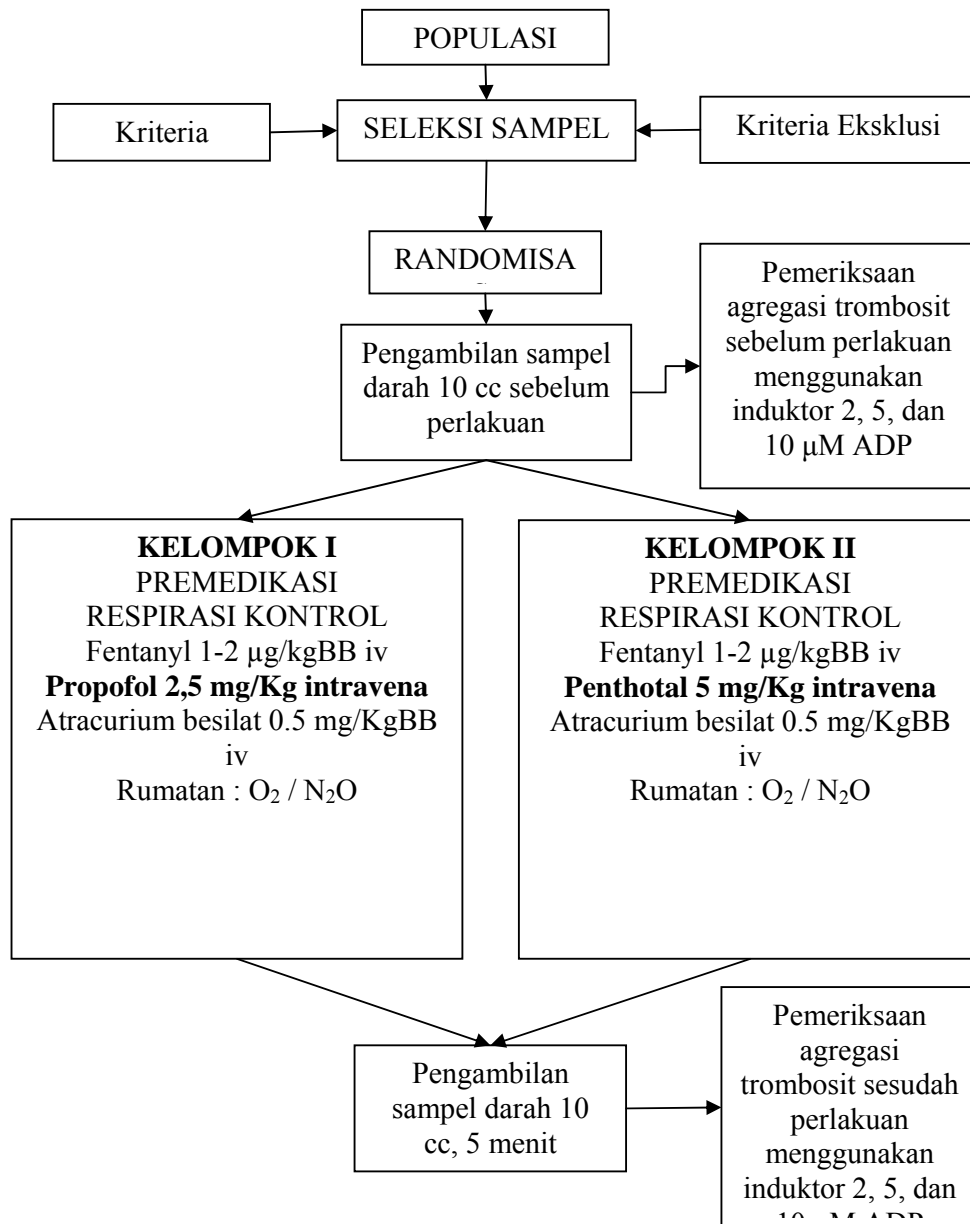
#### 4.6.3. Langkah-langkah pengukuran<sup>63,64</sup>

1. Siapkan plasma PRP dan PPP
2. Siapkan Reagen agregasi yang digunakan
3. Siapkan larutan kerja ADP dengan mengencerkan larutan *stock* ADP dengan *saline* mengikuti instruksi.

4. Siapkan unit PACKS-4, rekomendasi dari buku operating manual PACKS-4.
5. *Pipette* 450  $\mu\text{l}$  PRP dan 500  $\mu\text{l}$  PPP ke dalam masing-masing *covette*, kemudian sampel diinkubasi pada suhu 37°C selama 3-5 menit.
6. Masukkan *cuvette* PPP ke dalam *channel* 1-4 dan unit akan mengukur nilai agregasi 100 %.
7. Masukkan magnet stir bar ke masing-masing *cuvette* PRP (4 *cuvette*) dan masukkan keempat *cuvette* ke masing-masing *channel*.
8. Menambahkan 50  $\mu\text{l}$  larutan reagen agregasi ke dalam masing-masing *channel* dan hasil agregasi akan tampil.

<b>Pengenceran</b>	<b>Konsentrasi</b>	<b>Konsentrasi Akhir</b>	<b>ADP</b>	<b>Saline</b>
Stock	200 $\mu\text{M}$	20	50 $\mu\text{L}$	-
1:2	100 $\mu\text{M}$	10	50 $\mu\text{L}$	50 $\mu\text{L}$
1:4	50 $\mu\text{M}$	5	50 $\mu\text{L}$	150 $\mu\text{L}$
1:8	25 $\mu\text{M}$	2,5	20 $\mu\text{L}$	140 $\mu\text{L}$
1:10	20 $\mu\text{M}$	2	20 $\mu\text{L}$	180 $\mu\text{L}$
1:20	10 $\mu\text{M}$	1	10 $\mu\text{L}$	190 $\mu\text{L}$

#### IV.7. ALUR PENELITIAN



#### 4.8. ANALISIS DATA

- Data yang terkumpul kemudian diedit, di-koding dan di-*entry* ke dalam file komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning data*.
- Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (propofol dan penthotal). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.
- Dilakukan pembuatan grafik pada gambaran agregasi trombosit menurut kelompok perlakuan (propofol dan penthotal).
- Analisis analitik dilakukan untuk menguji prosentase agregasi maksimal trombosit kedua kelompok dengan uji *paired t-test*.
- Semua uji analitik menggunakan  $\alpha = 0,05$
- Semua perhitungan statistik menggunakan *software* SPSS 15.

## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan pengaruh pemberian propofol dan penthotal terhadap agregasi trombosit pada 34 orang penderita yang menjalani operasi dengan status fisik ASA I dan II setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing adalah :

- Kelompok 1 (K1) : menggunakan obat anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg intravena (dosis anestesi induksi 1,5-2,5 mg/kg intravena) sebagai obat anestesi induksi.<sup>6,7</sup>
- Kelompok 2 (K2) : menggunakan obat anestesi induksi penthotal 5 mg/kg intravena (dosis anestesi induksi 4-5 mg/kg intravena) yang juga sebagai obat anestesi induksi.<sup>6,7</sup>



**Tabel 2. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok**

No	Variabel	Kel. Propofol (n=17)	Kel. Pentotal (n=17)	<i>p</i>
	Jenis Kelamin			
1	Laki-laki	15 (88,2 %)	14 (82,4 %)	-
	Perempuan	2 (11,8 %)	3 (17,6 %)	-
2	Umur (tahun)	33,29±5,157	34,12±3,777	0,911
3	<i>Body Mass Index</i>	22,901±2,916	22,538±2,778	0,784
4	Tek Darah Sistol (mmHg)	126,12±7,088	127,29±9,157	0,603
5	Tek Darah Diastol (mmHg)	74,59±6,032	74,76±7,604	0,616
6	Nadi	82,53±13,077	79,82±9,112	0,375
	Status ASA			
7	ASA I	15 (88,2 %)	14 (82,4 %)	
	ASA II	2 (11,8 %)	3 (17,6 %)	
8	Jumlah trombosit	248,88 ± 48,385	240,06 ± 48,073	0,582
9	Gula darah sewaktu	116,65 ± 12,584	115,65 ± 13,076	0,822

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* digambarkan pada tabel 2, dimana karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok memiliki distribusi yang normal ( $p > 0,05$ ), sehingga untuk uji homogenitas diperlukan analisis statistik dengan *independent t test*. Hasilnya didapatkan data yang homogen (perbedaan yang tidak bermakna,  $p > 0,05$ ) dari semua variabel yakni umur, BMI, tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, nadi, jumlah trombosit, dan gula darah sewaktu sebelum dilakukan perlakuan.

Pada tabel 3 menunjukkan data sebelum perlakuan pada kelompok I (Propofol) dan II (Pentotal) didapatkan hasil uji normalitas menunjukkan nilai prosentase agregasi trombosit maksimal berdistribusi normal dengan induktor 10  $\mu$ M ADP, 5  $\mu$ M ADP, dan 2  $\mu$ M ADP.

**Tabel 3. Uji normalitas prosentase agregasi trombosit sebelum perlakuan**

Variabel	Induktor	Perlakuan Propofol (n=17) Pentotal (n=17)	<i>p</i>	Keterangan
prosentase agregasi maks. trombosit	10 $\mu$ M ADP	Propofol	0,307	distribusi normal
		Pentotal	0,505	distribusi normal
prosentase agregasi maks.	5 $\mu$ M ADP	Propofol	0,570	distribusi normal
		Pentotal	0,188	distribusi normal

trombosit				
prosentase agregasi maks. trombosit	2 $\mu$ m ADP	Propofol	0,428	distribusi normal
		Penthotal	0,590	distribusi normal

Sementara pada tabel 4 menunjukkan data sesudah perlakuan pada kelompok I (Propofol) dan II (Penthotal) didapatkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai prosentase agregasi maksimal trombosit berdistribusi normal dengan induktor 10  $\mu$ M ADP, 5  $\mu$ M ADP, dan 2  $\mu$ M ADP.

**Tabel 4. Uji normalitas prosentase agregasi trombosi sesudah perlakuan**

Variabel	Induktor	Perlakuan Propofol (n=17) Penthotal (n=17)	<i>p</i>	Keterangan
prosentase agregasi maks. trombosit	10 $\mu$ m ADP	Propofol	0,090	distribusi normal
		Penthotal	0,268	distribusi normal
prosentase agregasi maks. trombosit	5 $\mu$ m ADP	Propofol	0,234	distribusi normal
		Penthotal	0,095	distribusi normal
prosentase agregasi maks. trombosit	2 $\mu$ m ADP	Propofol	0,068	distribusi normal
		Penthotal	0,234	distribusi normal

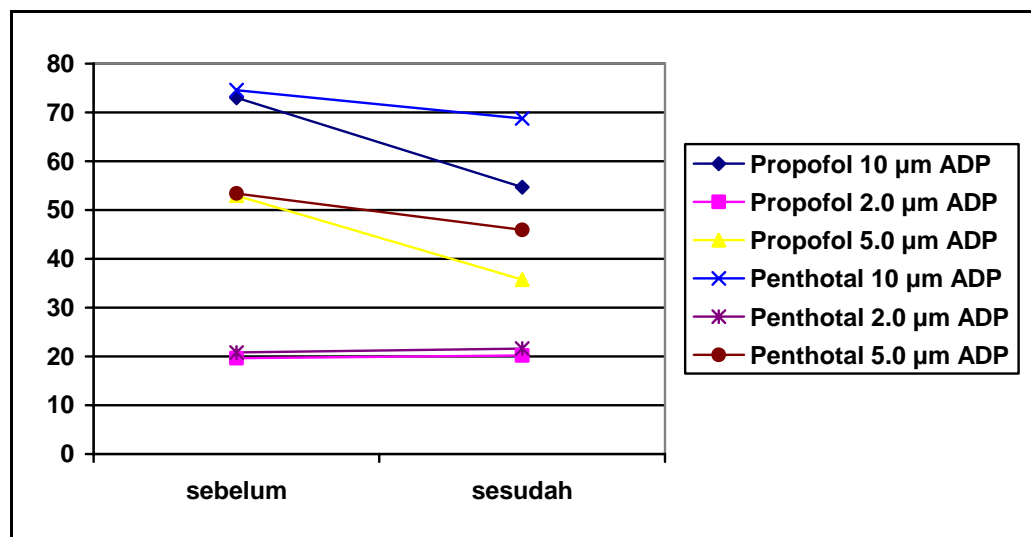
Data kemudian dianalisis secara parametrik menggunakan uji *pair t-test* untuk melihat perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan dengan 10  $\mu$ M ADP.

Dari tabel 5 nampak bahwa sebelum dan sesudah perlakuan dengan induktor ADP 10  $\mu$ M pada kelompok propofol terbukti menyebabkan penurunan prosentase agrgegasi maksimal trombosit yang secara statistik berbeda secara bermakna  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ). Sedangkan untuk kelompok penthotal didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap prosentase agregasi maksimal trombosit dengan  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Pada Grafik 1 digambarkan perbandingan perubahan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan

pada kedua kelompok dengan menggunakan induktor 10  $\mu$ M ADP, 5  $\mu$ M ADP, dan 2  $\mu$ M ADP.

**Tabel 5. Nilai rerata dan prosentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal (dengan induktor ADP 10  $\mu$ M)**

No	Keterangan	Sebelum	Sesudah	<i>p</i>
1	Kel. Propofol	73,04 $\pm$ 7,68	54,68 $\pm$ 9,55	0,0001
2	Kel. Penthotal	74,54 $\pm$ 7,15	68,73 $\pm$ 6,06	0,000



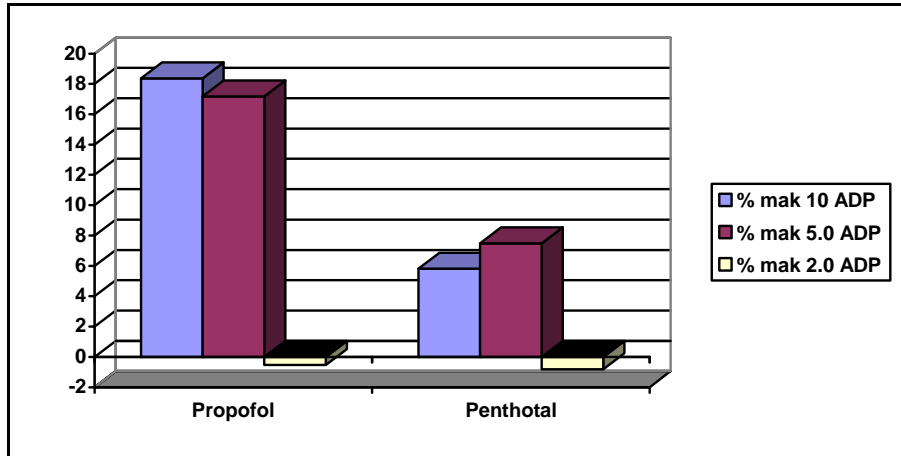
**Gambar 2. Perbandingan perubahan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal.**

Berikut dalam tabel 6 digambarkan bahwa sebelum diberi perlakuan antara kelompok propofol dan penthotal yang diberi induktor ADP 10  $\mu$ M ditemukan perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit yang tidak bermakna  $p = 0,562$  ( $p > 0,05$ ), kemudian yang sesudah diberi perlakuan antara kelompok propofol dan penthotal yang diberi induktor ADP 10  $\mu$ M juga ditemukan perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit yang bermakna  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ). Pada Grafik 2 menggambarkan delta perubahan rerata prosentase agregasi

maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal dengan ADP 10  $\mu$ M, ADP 5  $\mu$ M, dan ADP 2  $\mu$ M sebagai induktor.

**Tabel 6. Perbedaan prosentase agregasi maksimal trombosit sesudah perlakuan pada kelompok propofol dan penthotal (dengan induktor ADP 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M ADP, dan 2  $\mu$ M ADP)**

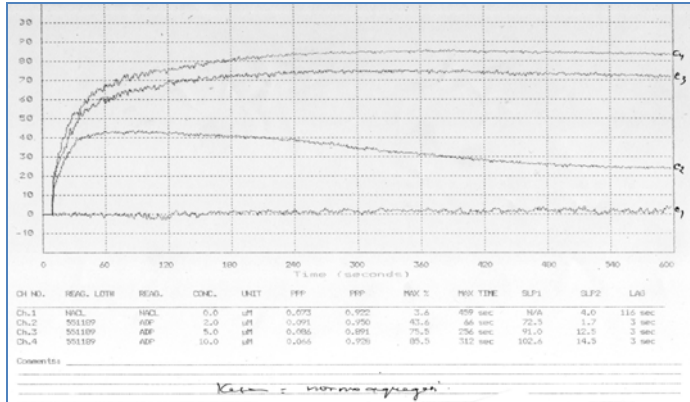
No	Induktor	Keterangan	Kel. Propofol (n=17)	Kel. Penthotal (n=17)	<i>p</i>
1	ADP 10 $\mu$ M	Sebelum	73,04 $\pm$ 7,68	74,54 $\pm$ 7,15	0,562
		Sesudah	54,68 $\pm$ 9,55	68,73 $\pm$ 6,06	<0,0001
2	ADP 5 $\mu$ M	Sebelum	52,94 $\pm$ 10,04	53,40 $\pm$ 6,73	0,875
		Sesudah	35,76 $\pm$ 11,90	45,92 $\pm$ 8,83	0,005
3	ADP 2 $\mu$ M	Sebelum	19,65 $\pm$ 4,06	20,78 $\pm$ 3,89	0,414
		Sesudah	20,20 $\pm$ 4,59	21,59 $\pm$ 4,35	0,370



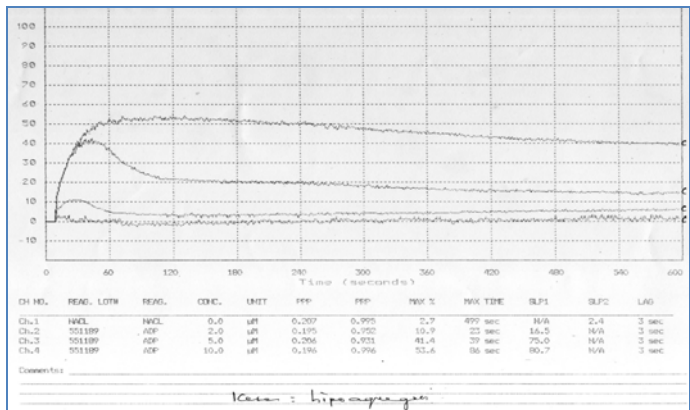
**Gambar 3. Delta perubahan prosentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal.**

Hasil Tes Agregasi Trombosit yang terbaca oleh PACKS-4 selain menunjukkan prosentase agregasi trombosit juga menggambarkan pola kurva agregasi yang terbentuk oleh masing-masing dosis induktor ADP pada masing-masing kelompok perlakuan. Semua sampel pada kedua kelompok sebelum perlakuan mempunyai gambaran normoagregasi. Kemudian sesudah perlakuan

didapatkan gambaran dari 34 sampel untuk kelompok propofol 14 orang hipoagregasi (82,4 %), dan 3 orang normoagregasi (17,6 %).

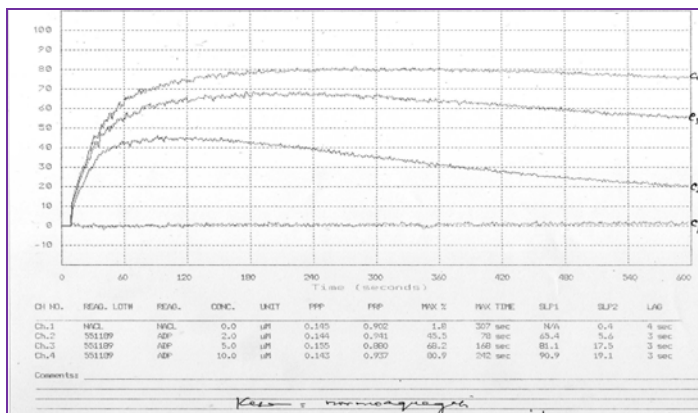


**Gambar 4. Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sebelum perlakuan pada kelompok propofol.**

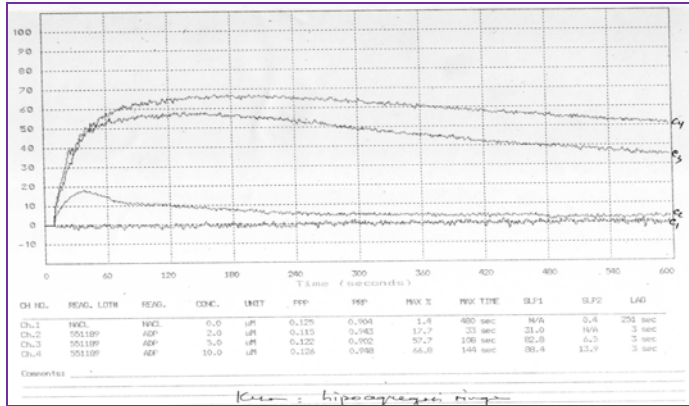


**Gambar 5. Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sesudah perlakuan pada kelompok propofol**

Sementara pada kelompok penthotal 5 orang hipoagregasi (29,4 %), dan sisanya 12 orang normoagregasi (70,6 %).

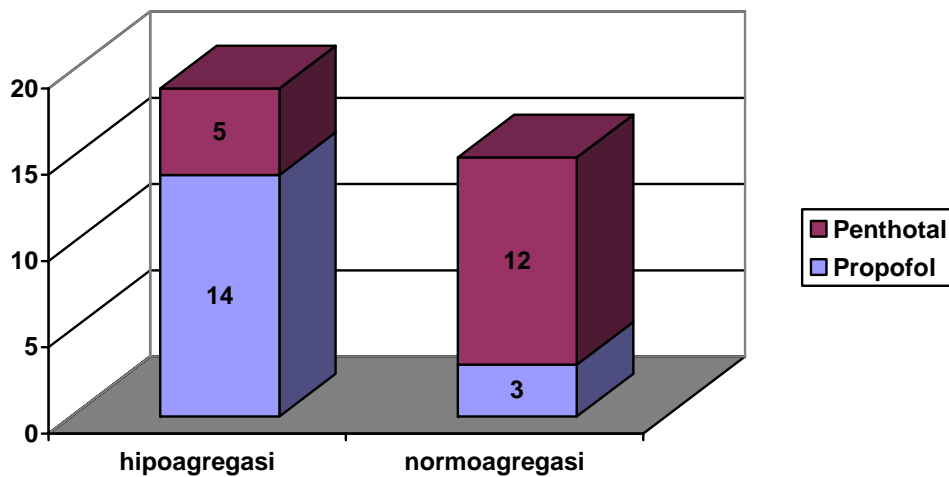


**Gambar 6. Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sebelum perlakuan pada kelompok penthotal.**



**Gambar 7. Kurva hasil Tes Agregasi Trombosit sebelum perlakuan pada kelompok penthotal.**

Secara statistik propofol secara bermakna menyebabkan hipoagregasi daripada penthotal,  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini lebih jelasnya terlihat pada grafik 3.



**Gambar 8. Perbedaan propofol dan penthotal dalam menyebabkan hipoagregasi**

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Observasi yang dilakukan Hellem tahun 1960 tentang suatu molekul kecil yang berasal dari eritrosit dapat memacu adhesi trombosit pada gelas. Olligard menjumpai bahwa molekul tersebut juga menyebabkan agregasi trombosit. Gaardener dkk, mengidentifikasi molekul/substansi tersebut sebagai ADP.<sup>65</sup> Selanjutnya ADP dikenal sebagai salah satu agonis/induktor tertua yang dapat memicu aktivasi trombosit. Agonis ini akan menginduksi transduksi sinyal yang tidak sepenuhnya dapat dijelaskan.<sup>66</sup> ADP yang terikat pada reseptor (integrin) di permukaan trombosit mengaktifkan enzim fosfolipase A untuk memecah fosfolipid membran trombosit sehingga asam arakidonat dilepaskan. Enzim siklooksigenase-1 (COX-1, prostaglandin sintase) mengkatalisis transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), lalu enzim peroksidase mengubah PGG<sub>2</sub> menjadi PGH<sub>2</sub> (prostaglandin H<sub>2</sub>), selanjutnya PGH<sub>2</sub> akan diubah menjadi tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>).<sup>67,68</sup> Efek biologik TxA<sub>2</sub> menyebabkan pelepasan granula sekunder dari trombosit, merangsang sekresi ADP oleh trombosit sendiri sehingga terjadi agregasi trombosit *irreversible*. Disamping itu,

setelah ADP terikat pada reseptornya maka trombosit akan mengalami perubahan bentuk dari cakram menjadi bulat, sehingga reseptor untuk fibrinogen yaitu GP IIb-IIIa, fibrinogen, tromboksan  $A_2$ , diperlukan kofaktor ion kalsium atau magnesium, fibronektin, GP Ib-IX, untuk mengawali agregasi trombosit. Ion kalsium akan menghubungkan fibrinogen dimana fibrinogen menjadi jembatan antar trombosit yang akan mengikat trombosit yang berdekatan dalam suatu agregat. Respon trombosit tergantung dari kadar ion kalsium (transmitter) yang dilepaskan ke dalam sitoplasma. Peningkatan kalsium intrasel memudahkan pembentukan asam arakidonat yang dimetabolisir menjadi  $TxA_2$ .<sup>69</sup>

Penelitian terdahulu melaporkan pada kelompok umur yang sama disimpulkan bahwa nilai rujukan prosentase agregasi maksimal dengan induktor ADP  $2 \mu M$  : 7,1-36,7 prosentase<sup>68</sup> dengan pola kurva gambaran satu gelombang agregasi primer *reversible* (mengalami disagregasi).<sup>22</sup> Hal ini sesuai dengan pendapat bahwa penggunaan ADP dengan kadar rendah ( $0,5-2,5 \mu M$ ) akan menyebabkan terjadinya respons agregasi primer yang bersifat *reversible*. Pada keadaan *in vitro* ini, pertama-tama ADP yang ditambahkan terikat pada reseptornya dan melepaskan ion  $Ca^{2+}$ . Selanjutnya terjadi perubahan bentuk trombosit yang direfleksikan dengan peningkatan ringan absorbans pada agregometer, setelah itu terbentuk kompleks atau ikatan dengan fibrinogen pada kontak antar sel sehingga terjadi agregasi *reversible*. Disimpulkan bahwa ADP  $2 \mu M$  merupakan kadar induktor terendah yang dapat dipakai sebagai pedoman untuk menetapkan kemungkinan hiperagregasi yaitu apabila nilai prosentase agregasi maksimal trombosit lebih tinggi dan rentang nilai rujukan tertinggi disertai pola kurva agregasi *irreversible*.<sup>70,71</sup>

Nilai rujukan prosentase agregasi maksimal trombosit dengan induktor ADP  $10 \mu M$  : 66,3 - 97,7 prosentase, dikatakan bahwa induktor ADP  $> 5 \mu M$  secara langsung akan memacu pembentukan agregasi trombosit tanpa tergantung kandungan ADP yang dilepaskan oleh trombosit sendiri. ADP dengan dosis ini



dianggap dapat digunakan sebagai pedoman untuk menetapkan keadaan hipoagregasi apabila nilai prosentase agregasi maksimal trombosit lebih rendah dari rentang nilai rujukan terendah, sehingga pada penelitian ini induktor yang paling tepat digunakan yaitu dengan dosis ADP 10  $\mu\text{M}$ .<sup>22</sup>

Pemberian induktor dosis tinggi pada Tes Agregasi Trombosit diharapkan akan menyebabkan agregasi trombosit primer *irreversible* diikuti pelepasan granula padat dan granula  $\alpha$  yang kemudian menyebabkan aktivasi jalur asam arakidonat dan pembentukan tromboksan  $\text{A}_2$ , menghambat aktivitas enzim adenil siklase sehingga terjadi penurunan siklik AMP (cAMP). ADP yang disekresi granula padat akan merangsang agregasi lebih lanjut sehingga agregasi trombosit bertambah, dan sewaktu-waktu dapat membentuk kurva bifasik.<sup>72</sup>

Hasil lain dari penelitian ini bahwa dengan ADP 10  $\mu\text{M}$  untuk kelompok penthotal antara sebelum dan sesudah perlakuan juga memberi perbedaan yang bermakna  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), hal ini semakin memperkuat pendapat yang mengatakan bahwa penthotal bisa dikatakan dapat mempengaruhi secara bermakna respon trombosit terhadap aktivasi ADP.

Sedangkan pada kelompok propofol dengan induktor 10  $\mu\text{M}$  antara sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ). Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh De la cruz, dkk dimana dikatakan propofol 2,5 mg/kg intravena menghambat intensitas maksimum agregasi trombosit. Propofol menghambat agregasi trombosit pada whole blood secara invitro.<sup>10,16</sup> Dengan ADP 10  $\mu\text{M}$  diharapkan terjadi pelepasan granula sekunder dari permukaan trombosit dan terbentuklah agregasi sekunder, dimana perlu diingat agregasi sekunder terjadi akibat pelepasan granula padat setelah terjadinya agregasi primer sehingga kembali membuat jalur arakidonat dan terbentuk tromboksan  $\text{A}_2$ . Tromboksan  $\text{A}_2$  ini akan menurunkan konsentrasi cAMP (*Adenosin Mono Phosphat cyclic*) yang berfungsi mengendalikan konsentrasi ion Kalsium bebas yang dibutuhkan dalam proses agregasi. Kadar cAMP yang tinggi menyebabkan kadar ion Kalsium bebas dalam trombosit yang digunakan dalam proses agregasi.<sup>73</sup>

Penelitian ini juga disebutkan bahwa sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal dengan induktor 10  $\mu\text{M}$  ditemukan perbedaan yang bermakna antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal dengan  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ), dimana pada propofol terjadi penurunan rerata prosentase agregasi maksimal trombosit. Hal tersebut memperkuat pernyataan yang mengatakan pemberian propofol secara bermakna menurunkan aktivasi ADP pada proses terjadinya agregasi trombosit bila dibandingkan dengan penthotal.<sup>37,38</sup> Pemberian induktor ADP 10  $\mu\text{M}$  merupakan induktor terkuat yang umumnya digunakan sebagai pedoman untuk menetapkan keadaan hipoagregasi apabila nilai prosentase agregasi maksimal trombosit lebih rendah dari rentang nilai rujukan terendah dan disertai pola kurva agregasi *reversible*. Alasan pemilihan ADP sebagai induktor disamping induktor lain seperti epinefrin, kolagen, trombin, asam arakidonat yaitu karena dianggap paling tepat dalam menilai fungsi agregasi trombosit, dimana hanya selektif untuk agregasi trombosit dan stimulasinya bersifat langsung. Bersama epinefrin merupakan induktor berkekuatan lemah dan menimbulkan respon yang sama namun dilaporkan 30 prosentase dari populasi normal tidak memberi respon terhadap epinefrin. Sedangkan kolagen dan trombin sebagai induktor kuat berperan utama memacu trombosit melepaskan ADP dan tromboksan  $\text{A}_2$ .<sup>74</sup>

Hasil dari penelitian ini mendukung penelitian sejenis penelitian De la cruz, dkk yang menyatakan bahwa propofol menurunkan sensitivitas ADP terhadap terjadinya agregasi trombosit, namun penelitian tersebut juga menghubungkan dengan kejadian memanjangnya waktu perdarahan yang secara signifikan ditemukan hubungan yang kuat di antaranya. Walaupun peran agregasi trombosit pada manifestasi memanjangnya waktu perdarahan dianggap mempunyai peran besar, namun juga harus dipikirkan penyebab lainnya dimana juga terjadi relaksasi sel-sel otot polos pembuluh darah akibat halotan di samping akibat pengaruh-pengaruh komponen lain seperti faktor pembuluh darah dan faktor koagulasi.<sup>36</sup>

Sementara penthotal yang pada penelitian ini dinyatakan secara bermakna  $p < 0,001$  ( $< 0,05$ ) menurunkan rerata agregasi maksimal trombosit berarti tidak

mendukung penelitian-penelitian sebelumnya seperti Gries (2001), dkk dimana penthotal 200 ug/ml memberikan kelengkapan penghambatan trombosit secara bermakna.<sup>18</sup>

Menurut beberapa sumber dinyatakan bahwa potensi hambatan agregasi trombosit akibat obat-obat anestesi inhalasi ini bersifat *reversible*, akan kembali ke fungsi semula seiring dengan hilangnya paparan obat. Ini menjelaskan mengapa beberapa penelitian sukar menjelaskan hambatan yang terjadi akibat paparan obat anestesi induksi akibat kemungkinan sebagian konsentrasi obat yang mengalami evaporasi. Pada penelitian ini sudah dicek kemungkinan tersebut dengan pengambilan spesimen langsung dengan tabung vakum.<sup>75</sup>

Berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, penelitian ini selain melihat perbedaan respon pemberian propofol maupun penthotal terhadap rerata agregasi maksimal yang terjadi, juga membandingkan hasil interpretasi tes agregasi trombosit dengan mengamati pola kurva agregasi, yang akhirnya bila keduanya digabungkan semakin mendukung bahwa propofol secara bermakna selain menurunkan rerata agregasi maksimal trombosit juga menyebabkan terjadinya hipoagregasi trombosit lebih besar daripada penthotal. Hal ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan tambahan dalam memilih obat anestesi induksi terutama pada pasien dengan kelainan perdarahan atau yang berisiko terjadi perdarahan masif perioperatif, dan dari hasil penelitian ini penthotal dianggap lebih baik daripada propofol.<sup>75</sup>

Keterbatasan penelitian, pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kolesterol untuk mengeksklusi dalam pemilihan sampel. Sedangkan kolesterol merupakan salah satu factor yang dapat mempengaruhi agregasi trombosit, menurut penelitian Labios M dkk, pasien dengan hiperkolesterol memiliki kadar GP IIB-IIIa yang lebih besar daripada pasien dengan kadar lipid yang normal.<sup>61</sup>

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1. Simpulan**

Hasil Tes Agregasi Trombosit (TAT) dengan menggunakan ADP sebagai induktor adalah :

1. Terdapat perbedaan bermakna pada prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian propofol.
2. Terdapat perbedaan bermakna pada prosentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian penthotal.
3. Terdapat perbedaan bermakna pada prosentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian penthotal.
4. Propofol secara bermakna menyebabkan hipoagregasi lebih banyak daripada penthotal.

#### **7.2. Saran**

1. Propofol secara bermakna menyebabkan hipoagregasi, sehingga pemakaian obat anestesi induksi untuk anestesi umum sebaiknya dihindari pada pasien dengan kelainan koagulasi maupun pada operasi yang cenderung terjadi perdarahan massif.
2. Penthotal merupakan salah satu pilihan untuk obat anestesi induksi pada anestesi umum untuk pasien dengan kelainan koagulasi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah pemberian obat anti perdarahan dapat mengurangi efek propofol dalam menghambat proses agregasi trombosit.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Catherine M. Baldy. Pembekuan dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep linis proses-proses penyakit. Edisi ke 4. Jakarta: EGC, 1995; 264-5.

2. Guyton and Hall. Buku Ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke 9. Jakarta: EGC. 1997; 579-82.
3. Kartono D, Thaib MR. Masalah perdarahan pada pembedahan. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1986; 20-6.
4. Morgan. GE, Mikhail MS, Murry MJ, Larson CP. Inhalational Anesthetic. In: Clinical Anesthesiology. 3<sup>th</sup>ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002; 127-51.
5. Gepts E, Camu F, Cockshott D, Douglas E.J. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anaesth Analg* 1987; 66: 1256-63.
6. Wikipedia. Sodium thiopental. 26 February 2008 [on line]: URL.<http://www.en.wikipedia.org/wiki/barbiturate>.
7. Stoelting RK, Hillier SC. Propofol. In: Nonbarbiturate intravenous anesthetic drug. In: *Pharmacology and Physiology in anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott 2006; 156-63.
8. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol. Toxicol* 1991; 69: 75-7.
9. De la Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez DC. Effect of propofol on oxidative stress in an *in vitro* model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800: 136-44.
10. Dela cruz JP, Carmona JA, Paez MV, Blanco E, Sanchez DC. Propofol inhibits *in vitro* platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg* 1997; 84: 919-21.
11. Aoki H, Mizobet, Nozuchi S, Hiramatsu N. *In vivo* and *in vitro* studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *Anesthesiology* 1998; 88: 362-70.
12. Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gogusf Y. The *in vitro* effect of isofluorane, sevofluorane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88: 432-36.

13. De la Cruz JP, Paez MV, Carmona JA, Sánchez DC. *Antiplatelet effect of the anesthetic drug propofol influence of red cells and leucocytes. Br J Pharmacol* 1999; 128: 1538-44.
14. De la Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, Sanchez DC. *Effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5.
15. De la Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez DC. *In vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. Anesth Analg* 1998; 87: 1141-615.
16. Mendez D, De La Cruz JP, Arrebola MM, Guerrero A, Gonzalez-Correa, Garcia-Temboury E, and all. *The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. Anesth Analg* 2003; 96: 713-19.
17. Dordoni, PL, Frassanito L, Bruno MF, Proietti R, De Cristofaro R, Ciabattoni G dkk. *In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. Br J Haematol* 2004; 125: 79-82.
18. Parolari A, Guamieri D, Alamanni F, Toscano T, Tantalò V, Gherli T dkk. *Platelet function and anesthetics in cardiac surger. An in vitro and ex vivo study. Anesth Analg* 2007; 89: 26-31.
19. Gries A, Weis S, Herr A, Graf BM, Seelos R, Martin E, Bohrer H. *Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 449-57.
20. Kassim M. *Effect of intravenous infusion of oropofol on platelet function during ENT procedures for endoscopic carbon dioxide laser, septoplasty and Endoscopic nasal surgery. Anesthesiology J* 2001; 5.
21. Sluand EM, Klein HG. *Effect of albumin on the inhibition of trombosit aggregation by beta lactam antibiotics. Blood J* 2002; 79: 2002-27.
22. Lisyani BS. *Hasil tes agregasi trpmbsit pada subyek sehat kelompok usia 19-39 tahun dibandingkandengan 40 tahun ke atas. Media Medika Indonesiana* 2006; 41: 69-77.

23. Lucille B .*Endotracheal intubation. Safe Anaesthesia intubation. 1996; 19: 113- 26.*
24. ASA *Difficult Airway Task force. Practice guidelines for management of the difficult airway. Anesthesiology. 2003; 98: 1269-77.*
25. Sagarin MJ, Wredmark T. Airway management by US and Canadian emergency medicine residents: A multicenter analysis of more than 6,000 endotracheal intubation attempts. *Ann Emerg Med* 2005; in press.
26. Elvan MD, Gulden U MD. Propofol Not thiopenton or etomidate with remifentanil provides adequate intubating condition the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anesthesia* 2003; 50: 108-15.
27. Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxant: a technique using propofol and varying doses of alFentanyl. *Can J Anesthesia* 2000; 47: 427-32.
28. Taha S, Siddik S, Alameddine M. Propofol is superior to tiopental for intubation without muscle relaxant. *Can J Anesthesia* 2005; 52: 249-53.
29. Jabaur SI, Dabbaus AS, Rizk LBA. Combination of al Fentanyl-lidocain-propofol better intubating condition than fentanyl-lidocain-propofol in the absence of muscle relaxan. *Can J Anesthesia* 2003; 50: 116-20.
30. Crosby ET. *The unanticipated difficult airway with recommendations for management. Can J Anesthesia 1998; 45: 757-76. Published: Emergency Medicine Alert ; November 2005.*
31. Andel H, Klune G, Donner A. *Propofol without muscle relaxants for conventional or fiberoptic Nasotracheal intubation. Anesth Analg 2000; 91: 458-61.*
32. Takashi M, Kenji, Ogli, I chiro U. Basic and systematic mechanisms of anesthesia. Department of Anesthesiology. Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan Invited papers of the 7th International Conference on Basic and Systematic Mechanisms of Anesthesia, Nara, Japan. 2005.

33. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery. Dipartimento Farmaco-Chimico, Facolta di Farmacia, Universita degli Studi di Bari, Via Orabona 4, Bari, Italie. 2000; 7: 249-71. Available from : [on line] : URL.[http//.www.Italy.trapani@farmchim.uniba.it](http://www.Italy.trapani@farmchim.uniba.it).
34. Loris A, Chahl. Opioids mechanisms of action. Associate Professor Discipline of Clinical Pharmacology. Faculty of Medicine and Health Sciences: University of Newcastle, Newcastle, N.S.W. [on line]: URL.[http//.www.ionchannels.org/showabstract.php?pmid=9084551-22k](http://www.ionchannels.org/showabstract.php?pmid=9084551-22k).37
35. Tukan H, Suer AH, Beyan C, Yal cin A. Propofol does not affect platelet aggregation. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 408-9.
36. De la cruz, Carmona JA, Paez MV, Blanco E, De La Cuesta. Propofol inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg* 1997; 84: 19-921.
37. Olivier F, Marie FS, Lawrence L, Kamran S and Hugues C. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. In: *Anesthetic Pharmacology*. *Anesth Analg* 2004; 99: 393-398.
38. Hirakata H, Ushikubi F, Toda H. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesth Analg* 1996; 85: 1447-53.
39. Hovarka J, Honkavaara P, Korttila K. Tracheal intubation after induction of anesthesia with thiopentone or propofol without muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 326-8.
40. Shiga T. Predicting difficult intubation in apparently normal patients. *Anesthesiology*, 2005; 103: 429-37.
41. Reed MJ, Payne DK. Can an airway assessment skor predict difficulty at intubation in the emergency department? *Emerg Med J* 2005; 2: 99-09.
42. Barker P, Langton JA, Wilson IG. Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J anaesthesia* 1992; 69: 23-5.



43. Steven JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients using remifentanyl and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998; 86: 45-9.
44. Henderson JJ. Society guidelines for management of the unanticipated difficult airway. *Anesthesia*. 2004; 59: 675-94.
45. Akil H, Simon EJ, editors. *Opioids I and II. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer-Verlag, 1993; vol. 104.*
46. Rifkin RM. *The megakaryocyte thrombosit system. In: Stiene EA, Lotspeich CA, Koepke JA eds. Clinical hematology principles, procedurs, correlation. 2<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 1998; 689-06.*
47. Kitamura R, Hirakata H, Okuda H, Sato M, Toda H, Nakamura K dkk. Thiopental enhances human platelet aggregation by increasing arachidonic acid releas. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 854-60.
48. Masami S, Hideo Hi, Takefumi N, Kyoko A, Kazuhiko F. *Thiamylal and pentobarbital have opposite effects on human platelet aggregation in vitro. Anesth Analg* 2003; 97: 1353-9.
49. Firkin BG. *The trombositis and its disorders. Boston: MTP Press Limited. 1984; 56-68.*
50. Pettit JE, Hoffbrand AV. *Kapita selekta hematologi. Edisi ke 4. Jakarta; EGC. 2002; 221- 31.*
51. Hawinger J. *Hemostasis and thrombosis. In: Colman R, Hirsh J, Marder V. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: JB Lippincott 1994; 603-28.*
52. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Trombosit, blood coagulation and haemostasis. In: Essential haematology. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 1993; 299-17.*
53. Hirsh J. *Trombosit actived drugs. In: Guidelines for antithrombotic therapy. 4<sup>th</sup> ed. Hamilton BC Decker Inc, 2001; 10-7.*
54. Ashby B, Colman RW, Daniel JL, Kunapuli S, Smith JB. *Trombosit stimulatory and inhibitory receptors. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. Hemostasis and thrombosis : basic principles*

*and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Walkins, 2001; 505-20.*

55. Freedman JE, Keaney JF. Vitamin E inhibition of trombosit aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr* 2001; 131: 374-7.
56. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced trombosit aggregation in human. *J Nutr* 2000; 130: 2662-5.
57. Allison GL, Lowe Gm. Aged garlic extract and its constituent inhibiut trombosit aggregation through multiple mechanisme. *J. Nutr.* 2006: 136: 782S-8S.
58. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
59. Schafer AI. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. Clin. Pharmacol J.* 1999; 106: 25S-36S.
60. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, Faloia E, Martarelli D, Mantero F et all. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. Division of Endocrinology, University of Ancona, *Am J Hypertens* 2001; 14: 382-6.
61. Labios M, Martinez M, Gabril F, Guiral V, Martinez E, Aznar J. Effect of atorvastatin upon platelet activation in hypercholesterolemia, evaluated by flow cymetry . Department of Internal Medicine, Clinic University Hospital, Valencia, Spain, 2005; 115: 263-70.
62. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke 2. Jakarta: CV Sagung Seto.* 2002; 146-54.
63. *Petunjuk prosedur pemeriksaan agregasi trombosit. Semarang: Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang.*
64. Patel P, Gonzalez R. Impact of adenosine diphosphate and kalsium chelation on trombosit aggregation. *J am Coll Cardiol* 2006; 47: 464-5.

65. Colman RW. Aggregin: a platelet receptor that mediates activation. *FASEB J* 1990; 4: 1425-35.
66. Parise LV, Boudignon-Prouddhon C, Patricia J, Naik KP, Naik UP. Platelet in hemostasis and thrombosis. In : Lee GR Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Gereer JR, Rodgers GM eds. *Winthrobe's Clinical Hemoatology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 661-63.
67. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, Herrera RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance or simple failure. *Thromb J* 2004; 2.
68. Rahayuningsih DS. Pemantauan bat anti trombositis. Dalam: Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik 2004. Marzuki Suryaatmadja ed. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI, 2004: 121-33.
69. Stenberg PA, Hill RJ. Platelets and megakaryocytes. In : Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. *Winthrobe's Clinical Hemoatology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 615-60.
70. Koepke JA. Laboratory evaluation of platelets and Quantitive and qualitative disorders of platelets. In: Martin EAS, Lotspeich-steininger CA, Koepke FA eds. *Clinical hematologu principles, Procedures, correlations*. 2nd. New York: Lippincott, 1998: 707-16.
71. Laffan MA, Manning RA. Investigation of hemostasis. In: Lewis Dm, Bain BJ, Bates I, eds. *Practical hematology*. 9th ed. London: Churchill Livingstone, 2001: 339-4.
72. Kottke-Marchant K, Corcoran G. *The laboratory diagnosis of platelet disorders. An algorithmic approach*. *Arch Panthol Lab Med* 2002; 126: 133-46.
73. Hoffbrandd AV, Petit JE. Trombositis, blood coagulation and haemostasis. In: *Essential haematology*. 3rd ed. Oxford : Blackwell Science, 1993; 299-17.
74. Lisyani BS. Tes agregasi trombositis untuk pemantauan terapi anti trombositis. Dalam: Purwanto AP, Vincencia L, Megawati T. *Kumpulan naskah simposium penyakit jantung koroner*. Semarang: CV Agung, 2005, 23-34.

75. Dogan, Varlik. The in vitro effects of enfluran, sevofluran and propofol on trombosit aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88.