

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN TIOPENTAL DAN
PROPOFOL TERHADAP KADAR SERUM
AMINOTRANSFERASE PADA INDUKSI ANESTESI
UMUM**

*THE DIFFERENCE BETWEEN EFFECTS OF PROPOFOL AND
THIOPENTAL ADMINISTRATION ON AMINOTRANSFERASE
SERUM LEVEL IN GENERAL ANESTHESIA INDUCTION*



Tesis

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

Iwan Nuryawan

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

TESIS

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN TIOPENTAL DAN
PROPOFOL TERHADAP KADAR SERUM AMINOTRANSFERASE
PADA INDUKSI ANESTESI UMUM**

disusun oleh

Iwan Nuryawan

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 29 Juni 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Widya Istanto N, SpAn, KAKV
NIP. 19660423 199703 1 001

Prof. dr. Lisyani B. Suromo, SpPK(K)
NIP. 130 354 869

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM
NIP. 19490617 197802 1 001

dr. Uripno Budiono, SpAn(K)
NIP. 19510404 198003 1 003

PERNYATAAN

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

Semarang, Mei 2009

Penulis

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr Iwan Nuryawan
NIM Magister Biomedik : G4A006030
Tempat / Tgl lahir : Pemalang, 17 September 1970
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki – laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Kebondalem 1 Pemalang : Lulus tahun 1980
2. SMPN 1 , Pemalang : Lulus tahun 1986
3. SMAN 1 , Pemalang : Lulus tahun 1989
4. FK UNISSULA, Semarang : Lulus tahun 1998
5. PPDS 1 Anestesiologi UNDIP , Semarang Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah

C. Riwayat Pekerjaan : Kepala Puskesmas Pulau Sapat, Kab Indragiri Hilir
Kepala Puskesmas Bandar Sungai, Kab Siak
Sriindrapura - Riau

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua Ayah : H. Moch Rifai (alm)
Ibu : Hj. Sofro
2. Nama Istri : dr. Wahyuning Hendarsari
3. Nama Anak : Reincita Nurcartenzia
Arya Everestannora
Raishalia Everestannora (alm)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tugas dalam rangka mengikuti Program Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialis anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN TIOPENTAL DAN PROPOFOL TERHADAP KADAR SERUM AMINOTRANSFERASE PADA INDUKSI ANESTESI UMUM.

Pada kesempatan ini kami juga menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar – besarnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS, MED, Sp.And selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. dr. Soejoto, PAK, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. DR. dr. Winarto, SpMK, SpM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
4. dr. Hariyo Satoto, SpAn(K) selaku Kepala Bagian / SMF Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. dr. Uripno Budiono, SpAn (K) selaku Ketua Program Studi Anestesiologi yang telah memberikan kesempatan kepada kami menempuh Pendidikan Program Magister Ilmu Biomedik.

6. dr. Widya Istanto Nurcahyo, 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.
7. Prof. dr. Lisyani B. Suromo, SpPK(K) selaku pembimbing kedua dalam tesis ini.
Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan petunjuk, bimbingan serta waktu dan tenaga sehingga tesis ini dapat selesai.
8. Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro. .
9. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC selaku pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS 1 Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
10. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu anestesiologi kepada kami.
11. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
12. Semua pihak yang telah membantu yang tidak mungkin disebut satu persatu.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya yang tidak terhingga kepada keluarga, orang tua, istri dan anak-anak tercinta yang telah berkorban dalam banyak hal, khususnya bidariku raishalia yang telah dipanggil mendahului oleh Allah swt semoga dibukakan dan ditempatkan pada surga disisiNya, dengan kesabaran serta kasih sayang memberikan semangat dan dorongan sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun yang tidak disengaja, baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama menyelesaikan tesis ini.

Hormat kami

dr. Iwan Nuryawan

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Lembar Pernyataan.....	iii
Daftar Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Absstrak (Indonesia)	xv
<i>Abstract</i> (Inggris)	xvi
BAB.1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang masalah.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan penelitian.....	5
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.5. Originalitas	6
BAB.2.TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Anestesi umum.....	8
2.1. 1. Biotransformasi obat anestesi.....	9
2.1. 2. Macam obat anestesi umum	12
2.1. 2. 1. Fentanil.....	12
2.1. 2. 2. Atrakurium	13
2.1. 2. 3. Isofluran	13
2.1. 2. 4. Tramadol	14

2.1. 3. Respon terhadap stres dan anestesi	15
2.2. Serum aminotransferase	17
2.3. Propofol	22
2.3.1. Struktur kimia.....	22
2.3.2. Karakteristik fisikokimia.....	23
2.3.3. Farmakokinetik.....	23
2.3.4. Farmakodinamik.....	25
2.3.5. Dosis.....	27
2.4. Tiopental.....	28
2.4.1. Struktur kimia.....	28
2.4.2. Bentuk fisik	28
2.4.3. Mekanisme kerja	29
2.4.4. Farmakokinetik.....	30
2.4.5. Farmakodinamik.....	32
2.4.6. Interaksi obat	35
2.4.7. Dosis.....	36
2.4.8. Penggunaan tiopental	37
BAB.3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	38
3.1. Kerangka teori.....	38
3.2. Kerangka konsep.....	39
3.3. Hipotesis.....	39
BAB.4. METODE PENELITIAN.....	40
4.1. Rancangan penelitian	40
4.2. Tempat dan waktu penelitian	41
4.3. Sampel penelitian	41
4.4. Variabel penelitian	43
4.5. Bahan dan alat penelitian	44
4.6. Prosedur pemeriksaan.....	45
4.7. Alur penelitian.....	49
4.7. Analisis data	50

BAB.5. HASIL PENELITIAN.....	51
BAB. 6. PEMBAHASAN	62
BAB. 7. SIMPULAN DAN SARAN	67
7.1. Simpulan.....	67
7.2. Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian mengenai pengaruh pemberian tiopental dan propofol pada Anestesi	7
Tabel 2. Karakteristik aminotransferase terkait hati	20
Tabel 3. Penyakit yang disertai peningkatan aminotransferase	22
Tabel 4. Pembuangan barbiturat dari dalam tubuh	31
Tabel 5. Dosis dari beberapa barbiturat yang sering digunakan	36
Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian	51
Tabel 7. Jenis Operasi	53
Table 8. Tanda vital sebelum perlakuan.....	53
Tabel 9. Perbandingan TDS, TDD, TAR, HR dan SO ₂ kedua kelompok setelah perlakuan	54
Table 10. Perbedaan rerata kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok	57
Tabel 11. Efek samping pemberian obat pada kedua kelompok perlakuan	58
Table 12. Rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok tiopental	58
Tabel 13. Uji beda kadar SGOT dan SGPT pada kelompok tiopental pra perlakuan	59
Table 14. Perbedaan rerata kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok	59
Tabel 15. Efek samping pemberian obat pada kedua kelompok perlakuan	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Keseluruhan aliran nitrogen pada katabolisme protein	18
Gambar 2. Reaksi SGOT	19
Gambar 3. Reaksi SGPT	20
Gambar 4. Struktur propofol.....	22
Gambar 5. Struktur kimia dari tiopental.....	28
Gambar 6. Redistribusi tiopental setelah pemberian bolus intravena	31

DAFTAR SINGKATAN

TDS	: Tekanan darah sistolik
TDD	: Tekanan darah diastolik
TAR	: Tekanan arteri rerata
LJ	: Laju jantung
HR	: <i>Heart rate</i>
SO ₂	: Saturasi oksigen
MAP	: <i>Mean arterial pressure</i>
SGOT	: Serum glutamate oxaloacetate transaminase
SGPT	: Serum glutamate pyruvate transaminase
ASA	: <i>American society of anesthesiology</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dimono phosphate</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ADH	: Antidiuretik hormon
GABA	: <i>Gamma aminobutyric acid</i>
AST	: Aspartat transaminase
ALT	: Alanin transaminase
CMRO ₂	: <i>Cerebral metabolism rate oxygen</i>
CBF	: <i>Cerebral blood flow</i>
ICP	: <i>Intracranial pressure</i>
CPP	: <i>Cerebral perfussion pressure</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik.

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

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

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi.

Lampiran 4. Contoh Lembar *Informed Consent* bagi responden

Lampiran 5. Contoh Protokol Penelitian

ABSTRAK

Latar belakang : Tanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum, yaitu alanin aminotransferase (glutamate pyruvate transaminase/SGPT) serta aspartat aminotransferase (glutamate oxaloacetate transaminase/SGOT). Pemberian anestesi propofol atau tiopental dan pembedahan akan mempengaruhi fungsi hepar.

Tujuan : Membuktikan adanya perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena dan propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinik fase 2 dilakukan dengan cara *quota sampling* pada 54 penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, usia 15-50 tahun, ASA I-II di RS. Dr kariadi Semarang. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok : propofol 2 mg/kgBB (I) dan tiopental 4,5 mg/kgBB (II). Spesimen darah dari kedua kelompok diambil sebelum anestesi, menit 10 dan 60. Kadar SGOT dan SGPT diperiksa. Tekanan darah, tekanan arteri rerata, laju jantung dan saturasi O₂ dicatat. Uji statistik *Mann-Whitney* dan *independent-t-test*.

Hasil : Kadar SGPT pada kelompok propofol (24,04±3,45) dan tiopental (27,00±9,76) meningkat pada menit 10 ($p = 0,503$) dan menurun pada menit 60 ($p = 0,066$) setelah induksi. Pada kelompok propofol (21,89±5,83) dan tiopental (23,41±6,87) kadar SGOT meningkat pada menit 10 dengan $p = 0,567$. Pada uji beda antara kedua kelompok, didapatkan perbedaan SGOT pada menit ke 60 dengan $p = 0,014$.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian propofol 2 mg/kgBB dan tiopental 4,5 mg/kgBB terhadap kadar SGOT yaitu pada menit ke 60, sedangkan terhadap kadar SGPT tidak bermakna.

Kata kunci: tiopental, propofol, SGOT, SGPT

ABSTRACT

Background: The early sign of hepatotoxic improvement is the increased of serum enzymes transaminase, that is alanin aminotransferase (glutamate pyruvate transaminase/SGPT) and aspartat aminotransferase (glutamate oxaloacetate transaminase/SGOT). Giving tiopental or propofol anesthesia and surgery affect will disturb liver function.

Objective: Proving the existence of differences between effects SGOT and SGPT the thiopental 4.5 mg/kg intravena and propofol 2 mg/kg intravena the general anesthesia induction.

Method: This study was a phase 2 clinical tests carried out by quota sampling in 54 patients who undergo surgery elective with general anesthesia, aged 15-50 years, ASA I-II in the Dr kariadi hospital Semarang. Patients were divided into 2 groups: propofol 2 mg/kgbodyweight (I) and thiopental 4.5 mg/kgbodyweight (II). Blood specimens taken from both groups before anesthesia, 10 and 60 minutes. SGOT and SGPT level review. Blood pressure, average arterial pressure, heart rate and O2 saturation were recorded. Were used as the Mann-Whitney and independent t-test.

Results: SGPT levels in propofol ($24,04 \pm 3,45$) and thiopental ($27,00 \pm 9,76$) groups were not increased on the 10th minute ($p = 0.503$) and decreased on the 60th minute ($p = 0.066$) after induction. While the SGOT levels in both groups ($21,89 \pm 5,83$ vs $23,41 \pm 6,87$) were also not increased on the 10th minute ($p = 0.567$). The SGOT levels in both groups were difference on the 60th minute ($p = 0.014$).

Conclusion: There is significant difference between of the SGOT levels propofol (2 mg/kgbodyweight) and thiopental (4.5 mg/kgbodyweight) on the 60th minute administration. No significantly difference of SGPT levels has been found in both groups.

Keywords: thiopental, propofol, SGOT, SGPT.

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1. Latar belakang masalah

Obat adalah suatu substansi yang melalui efek kimianya membawa perubahan dalam fungsi biologik. Obat dapat disintesis dalam tubuh (misalnya hormon) atau sebagai zat kimia yang datang dari luar yang disebut xenobiotik. Setiap zat kimia pada dasarnya bersifat racun (toksik) dan terjadinya keracunan ditentukan oleh dosis dan cara pemberian.

1

Hati merupakan tempat utama untuk metabolisme obat, termasuk obat – obatan untuk anestesi umum. Proses ini disebut juga sebagai biotransformasi di mana hasil akhir dari reaksi ini umumnya berupa substansi yang tidak aktif dan lebih larut dalam air, sehingga secara cepat dapat diekskresi melalui empedu atau urin.^{2,3}

Tanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari dua aminotransferase yang sering diukur yaitu glutamate pyruvate transaminase (SGPT) serta glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT)^{3,4,5}, yang mengatalisis reaksi kimia tanpa mengalami perubahan secara kimiawi, mengatur metabolisme dengan ikut serta pada semua fungsi sel. Terdapatnya enzim terutama pada sel, oleh karena itu adanya peningkatan jumlah suatu enzim merupakan konsekuensi dari cedera sel sehingga molekul – molekul intrasel dapat lolos keluar.⁴ Enzim aminotransferase merupakan indikator yang baik untuk kerusakan hati apabila keduanya meningkat.^{4,5,6}

Hampir semua tindakan pembedahan dilakukan di bawah pengaruh anestesi umum. Tindakan pada anestesi umum dan pembedahan akan mengganggu fungsi hepar,

mempengaruhi sirkulasi pada hati, termasuk interaksi antara arteri hepatica dan aliran darah vena porta dan akan menyebabkan penurunan aliran darah total serta oksigenasi ke hati.^{2,7,8}

Dalam bidang anestesi, pada umumnya induksi anestesi umum dapat terjadi melalui obat – obatan yang diberikan secara intravena dan inhalasi.. Termasuk dalam anestetik intravena adalah golongan barbiturat, *benzodiazepin*, opioid analgesik dan neuroleptik, ketamin dan arilsikloheksamin yang sering disebut anestetik disosiatif serta obat-obatan lain seperti propofol dan etomidat.⁹⁻¹³

Berdasarkan pengamatan dan data yang didapat pada instalasi bedah sentral Rumah Sakit Kariadi Semarang sebagian besar operasi atau tindakan bedah dalam lima tahun terakhir 16.542 (67,38%) tehnik anestesi yang dilakukan menggunakan anestesi umum (24.550 tindakan bedah tahun 2003 – 2007). Propofol dan tiopental merupakan dua *agent* intravena yang sering digunakan sebagai obat untuk induksi anestesi umum selain itu juga untuk rumatan anestesi dan untuk membantu prosedur diagnostik.¹⁴

Propofol merupakan anestetik intravena golongan nonbarbiturat, grup dari *alkylphenols* yang mempunyai sifat *hypnotic* pada binatang.¹⁵ Setelah dibuka , jika tidak diberikan dalam 6 jam sebaiknya dibuang untuk mencegah terjadinya kontaminasi bakteri.^{7,12} Propofol tidak berpengaruh terhadap fungsi hati dan ginjal. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya perubahan pada fungsi enzim hati dan konsentrasi kreatinin . Infus propofol yang lama akan menyebabkan air kencing berwarna hijau, dan ini menunjukkan adanya kandungan fenol dalam urin.⁷ Pemberian propofol dosis 1,5-2,5 mg/kg iv ekuivalen dengan tiopental dosis 4-5 mg/kg atau *methohexital* 1,5 mg/kg iv dan pemberian i.v yang cepat (> 30 detik) , akan menimbulkan tidak sadar dalam waktu 30 detik.^{7,13} Saat ini

penggunaan propofol untuk induksi anestesi umum lebih sering digunakan walaupun biayanya lebih tinggi dan obat yang sudah terbuka tidak dapat disimpan. Pendistribusian obat - obatan anestesi yang tidak merata pada rumah sakit daerah di Indonesia, menjadikan perlunya obat pengganti atau alternatif lain yang mempunyai efektivitas dan manfaat yang sama, seperti tiopental.

Tiopental, salah satu anestetik intravena, merupakan obat dari golongan barbiturat, kerjanya sangat singkat dapat digunakan secara sendiri maupun kombinasi dengan anestetik lain, untuk mempercepat tercapainya stadium anestesi ataupun sebagai obat penenang pada penderita yang mendapatkan pernafasan buatan (ventilator) untuk waktu yang lama.^{16,17} Metabolisme tiopental terutama terjadi di hepar, dan hanya sebagian kecil (kurang dari 1%) tiopental akan dikeluarkan lewat urin tanpa mengalami perubahan, rata-rata metabolisme tiopental adalah 10% - 16% perjam pada manusia setelah pemberian dosis tunggal. Tiopental dalam jumlah kecil masih dapat ditemukan dalam darah 24 jam setelah pemberian.¹⁶⁻²⁰ Tiopental merupakan golongan barbiturat *short acting* yang di detoksikasi di hati. Ada pendapat yang menyebutkan tiopental merupakan kontraindikasi bila di berikan pada pasien penyakit hati.¹⁷

Penelitian yang dilakukan Sentihilkumar dkk tahun 1999 menggunakan induksi tiopental 5 mg/kgBB intravena menunjukkan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang tidak bermakna pada *post* operatif.²¹

Orii dkk pada tahun 2000 melakukan penelitian induksi anestesi dengan tiopental 2 - 4 mg/kgBB setelah 1 jam, hari ke dua dan ke tiga *post* operatif tidak didapatkan adanya perbedaan perubahan kadar SGOT dan SGPT yang signifikan.²²

Kotake dkk tahun 2001 pada penelitiannya menggunakan tiopental dengan dosis 4-5 mg/kgBB untuk induksi anestesi umum terdapat peningkatan kadar SGOT dan SGPT secara signifikan 1 jam, 3 jam dan 6 jam setelah induksi.²³

Chouker dkk tahun 2004 menggunakan tiopental 3-5 mg/kgBB atau propofol 2-3 mg/kgBB untuk induksi anestesi hasilnya terdapat kenaikan yang bermakna kadar SGOT dan SGPT.²⁴

Penelitian mengenai perbedaan kadar SGOT dan SGPT serum pada pemberian tiopental dan propofol induksi anestesi sebelumnya masih terdapat perbedaan hasil dan penggunaan dosis induksi pada anestesi terhadap kadar SGOT dan SGPT serum, berangkat dari pemikiran tersebut pada penelitian ini secara khusus akan membandingkan hasil kadar serum aminotransferase sampel yang terpapar tiopental 4,5 mg/kgBB dengan yang terpapar propofol 2 mg/kgBB berdasarkan dosis ekuivalen, dengan demikian akan diperoleh perbedaan kadar serum aminotransferase pada pemberian tiopental dan propofol.

1. 2. Rumusan masalah

1. Adakah perbedaan antara kadar SGOT dan SGPT serum sebelum dan sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum pada menit – menit berbeda?
2. Adakah perbedaan antara kadar SGOT dan SGPT serum sebelum dan sesudah pemberian propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum pada menit – menit berbeda?

3. Adakah perbedaan antara kadar SGOT dan SGPT serum sesudah mendapatkan tiopental 4,5 mg/kgBB dibandingkan sesudah mendapatkan propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum?

1. 3. Tujuan penelitian

1. 3. 1. Tujuan umum

Membuktikan adanya perbedaan kadar SGOT dan SGPT serum antara pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena dan propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum pada menit – menit berbeda.

1. 3. 2. Tujuan khusus

1. Mengukur kadar SGOT dan SGPT serum sebelum dan sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum pada menit ke 10 dan 60.
2. Mengukur kadar SGOT dan SGPT serum sebelum dan sesudah pemberian propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum pada menit ke 10 dan 60.
3. Menganalisis perbedaan perubahan kadar SGOT dan SGPT serum sebelum dan sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena dan pemberian propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum.

1. 4. Manfaat penelitian

1. 4. 1. Aplikasi klinis

Apabila hasil penelitian ini ditemukan adanya perbedaan kadar SGOT dan SGPT serum pada pemberian antara tiopental 4,5 mg/kgBB dan propofol 2 mg/kgBB intravena, maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai acuan dalam pemilihan agen intravena untuk operasi-operasi yang memiliki tendensi pasien dengan kelainan atau kondisi tertentu (kelainan hepar, ginjal, jantung dan otot) dengan kadar SGOT : 6-30 U/L dan SGPT : 7-32 U/L.

1. 4. 2. Pengembangan ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan dalam mengungkapkan pengaruh pemberian tiopental dan propofol terhadap kadar SGOT dan SGPT.

1. 4. 3. Sebagai dasar penelitian selanjutnya

Penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang lebih jelas tentang pengaruh tiopental terhadap fungsi hepar.

1. 5. Originalitas

Penelitian ini bersifat peninjauan kembali (*revisiting*) yang menggunakan tiopental 4,5 mg/kgBB dan propofol 2 mg/kgBB intravena.

Tabel 1. Penelitian mengenai pengaruh pemberian tiopental dan propofol pada anestesi umum.

<p>Sentihilkumar dkk <i>Anesth Analg</i> 1999 : 89 : 1340- 5.</p>	<p>Induksi tiopental 5 mg/kgBB intravena pada pasien operasi radikal <i>mastectomy</i> dibandingkan dengan kadar SGOT dan SGPT preoperatif menunjukkan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada <i>post</i> operatif yang tidak bermakna $p > 0,05$.²¹</p>
<p>Orii dkk <i>British Journal of Anaesthesia</i> 2000 : 85 (3) : 389- 95.</p>	<p>Induksi anestesi tiopental 2 - 4 mg/kgBB setelah 1 jam, hari ke dua dan ke tiga <i>post</i> operatif laparatomy tidak didapatkan adanya perbedaan perubahan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna pada periode pengamatan. $P > 0,05$.²²</p>
<p>Kotake dkk <i>British Journal of Anaesthesia,</i> 2001: 87 (5) : 774-7..</p>	<p>Tiopental dengan dosis 4-5 mg/kgBB untuk induksi anestesi umum pada dua macam operasi laparaskopi <i>cholecystectomy</i> dan <i>colectomy</i> terdapat peningkatan kadar SGOT dan SGPT 1 jam, 3 jam dan 6 jam setelah induksi secara signifikan $p < 0,05$.²³</p>
<p>Chouker dkk <i>British Journal of Anaesthesia</i> 2004 : 93 (2) : 204-11.</p>	<p>Tiopental dosis 3-5 mg/kgBB atau propofol 2-3 mg/kgBB pada reseksi hepar dan iskemik terdapat kenaikan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna pada hari pertama <i>post</i> operasi $p < 0,05$.²⁴</p>

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Anestesi umum

Anaestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (analgesi), hilangnya memori (amnesi) dan relaksasi. Beberapa substansi yang dapat menghasilkan keadaan anestesi umum antara lain bersifat *inert* (*xenon*), anorganik (*nitrous oxide*), halogen hidrokarbon (halotan) dan struktur organik kompleks (barbiturat).^{8,9}

Anestesi dan pembedahan dapat menyebabkan eksaserbasi gangguan hati pada pasien dengan riwayat penyakit hati sebelumnya dan pada beberapa kasus dapat menimbulkan ancaman kegagalan hati. Persiapan preanestesi pada pasien dengan penyakit hati harus memperhatikan jenis gangguan hati dan beratnya gangguan fungsi hati yang ada, dan yang lebih penting untuk diingat bahwa penyakit hati sering mempunyai pengaruh pada beberapa organ seperti ginjal, jantung, paru dan otak.^{3,25}

Terdapat beberapa daerah mikroskopis tempat bekerjanya substansi anestesi umum. Pada otak beberapa tempat diketahui dipengaruhi oleh aksi anestesi umum, seperti sistem retikular, kortek serebri, nukleus kuneatus, kortek olfaktori dan hipokampus.^{9,26}

Induksi dengan anestesi umum adalah tindakan untuk membuat pasien dari keadaan sadar menjadi tidak sadar, sehingga memungkinkan dimulainya anestesi dan pembedahan. Induksi anestesi umum dapat terjadi melalui obat – obatan yang diberikan secara intravena dan inhalasi. Setelah pasien tidur akibat induksi anestesi langsung dilanjutkan dengan pemeliharaan anestesi sampai tindakan pembedahan selesai. Obat – obatan intravena antara lain golongan barbiturat (tiopental), ketamin, propofol, dan etomidat. Sedangkan *agent* inhalasi antara lain eter (sekarang sudah tidak digunakan), metoksifluran, halotan, enfluran, desfluran, sevofluran dan isofluran.^{9,14,25}

Zat – zat anestetik intravena dan *volatile agent* serta opioid semuanya menekan pusat pernapasan (substansi retikuler *medula oblongata* dan *pons*) dan menurunkan respon terhadap CO₂. Hiperkapnia atau hiperkarbi merangsang kemoreseptor di badan aorta dan karotis, diteruskan ke pusat pernafasan terjadi napas yang cepat dan dalam. Sebaliknya hipokapnia atau hipokarbia menghambat kemoreseptor sehingga terjadi napas yang dangkal dan lambat (hipoventilasi). Induksi anestesi akan menurunkan kapasitas sisa fungsional (*functional residual volume*), mungkin karena pergeseran diafragma keatas.^{8,26}

Sebagian besar zat anestetik akan menekan fungsi miokardium yang akan menekan aktivitas simpatis yang akan menyebabkan kontraksi jantung menurun dan terjadi vasodilatasi perifer, hipotensi. Ventilasi buatan meningkatkan tekanan torakal dan mengurangi aliran darah balik ke vena. Hiperkapnia merangsang simpatis meningkatkan curah jantung dan vasodilatasi perifer. Sebaliknya hipokapnia menyebabkan vasokonstriksi perifer, naiknya tahanan perifer dan penurunan curah jantung.^{27,28}

2. 1. 1. Biotransformasi obat anestesi

Setiap hari manusia terpapar oleh senyawa-senyawa asing yang disebut xenobiotik, substansi – substansi yang diserap melalui paru-paru atau kulit lebih sering, ditelan secara tidak sengaja bersama makanan atau minuman atau secara sengaja sebagai obat – obatan untuk tujuan pengobatan. Proses alternatif untuk mengakhiri kerja obat atau mengubah aktifitas biologik obat adalah metabolisme. Umumnya xenobiotik yang bersifat lipofilik diubah menjadi produk-produk yang lebih polar karena lebih mudah dieksresikan. Kebanyakan obat-obatan tidak toksik di hati tetapi dapat menyebabkan luka sekunder sehingga terjadi metabolisme obat hepatotoksik. Peranan hepar mengeluarkan produk ini dengan merubahnya dimetabolisme menjadi larut dalam air. Barbiturat lipofilik seperti

tiopental dan pentobarbital mempunyai waktu paruh yang sangat panjang apabila tidak dimetabolisme menjadi senyawa-senyawa yang lebih larut air.^{1,29}

Metabolisme obat secara farmakologi kurang dari obat asalnya dan juga inaktif, beberapa hasil dari biotransformasi memiliki aktifitas yang lebih besar ataupun sifat-sifat toksik termasuk mutagenik, teratogenik dan karsinogenik. Sintesis senyawa-senyawa endogen seperti hormon steroid, kolesterol dan asam empedu melibatkan banyak proses-proses katabolisme oleh enzim-enzim yang berhubungan dengan metabolisme xenobiotik. Metabolisme obat dan senyawa kimia asing tidak selalu merupakan proses detoksifikasi obat dan eliminasinya, beberapa senyawa dapat dibuktikan mengalami transformasi metabolit menjadi senyawa intermediet yang reaktif dan toksik terhadap berbagai organ tubuh. Reaksi toksik sendiri merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamik, karena itu gejala toksik merupakan efek farmakodinamik yang berlebihan.¹

Biotransformasi terjadi melalui satu reaksi fase I atau reaksi fase II. Reaksi fase I biasanya mengubah obat asal (*parent drug*) menjadi metabolit yang lebih polar dengan menambahkan atau melepaskan suatu gugusan fungsional (-OH, -NH₂, -SH). Jika metabolit reaksi fase I cukup polar, maka reaksi biasa dapat diekskresikan dengan mudah. Banyak produk reaksi fase tidak dieliminasi dengan cepat dan mengalami suatu reaksi selanjutnya dimana substrat endogen seperti asam glukorat, asam asetat atau asam amino akan berkombinasi dengan gugus fungsional yang baru, membentuk suatu konyugat yang sangat polar. Pembentukan konyugat membutuhkan intermediet energi tinggi dan enzim-enzim transfer yang spesifik, yang terletak didalam kromosom atau sitosol. Reaksi-reaksi konyugasi atau sintetik ini merupakan tanda dari metabolisme fase II. Reaksi fase II juga berperan dalam mencegah xenobiotik menginduksi luka hati karena kebanyakan

konjugasi biologik tidak aktif. Gangguan normal proses fase II dapat mendorong kearah penimbunan metabolisme hepatotoksik fase I. Reaksi oksidasi dan reduksi fase I terutama dikatalisis oleh enzim sitokrom P450, enzim oksidase ini ditemukan dalam konsentrasi terbesar di retikulum endoplasma halus pada *centrilobular hepatocytes*. Reaksi enzim ini mempunyai potensi menginduksi trauma seluler melalui beberapa mekanisme toksisitas.

1,29

Sitokrom merupakan enzim yang berperan penting pada proses biotransformasi, detoksifikasi dan metabolisme obat. Sitokrom adalah nama umum yang diberikan kepada semua hemoprotein (protein yang mengandung gugus prostetik hem) yang bukan hemoglobin, mioglobin, katalase atau peroksidase. Pertama di kenalkan *keilin* tahun 1925 dengan sifat yang sangat kuat menyerap cahaya kasat mata dalam keadaan tereduksi. Sifat umumnya terlibat dalam berbagai oksidasi reduksi disebabkan oleh adanya gugus hem yang terikat ke apoprotein masing-masing. Sistem P450 adalah sebuah keluarga enzim (isozim) yang terjadi dalam kebanyakan sel, tetapi terutama sangat banyak dalam hati. Banyak obat dapat menginduksi peningkatan kadar sitokrom P450, yang menyebabkan suatu peningkatan kecepatan metabolisme obat penginduksi tersebut atau obat-obat lain yang dibiotransformasi oleh system P450. Banyak juga obat yang menghambat system P450 dan bisa memperkuat kerja obat lain yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom.³⁰

Obat-obatan menginduksi sitokrom P450 dengan cara memperbesar kecepatan toksisitas jaringan karena metabolit tersebut. Obat-obatan yang menginduksi enzim-enzim mikrosomal meliputi berbagai sedatif hipnotik, transkuiliser, antikonvulsan dan insetisida.

31,32

Oksidasi-oksidasasi obat mikrosomal memerlukan sitokrom P450, sitokrom P450 reduktase, NADPH dan oksigen molekul. Oksidasi sitokrom P450 berikatan dengan suatu substrat obat akan membentuk kompleks biner. Selanjutnya NADPH memberikan satu elektron kepada flavoprotein reduktase yang selanjutnya mereduksi kompleks obat sitokrom P450 teroksidasi. Elektron kedua dimasuki dari NADPH melalui flavoprotein reduktase yang sama, yang bertindak mereduksi molekul oksigen dan membentuk suatu kompleks *activated oxygen* sitokrom P450 substrat. Kompleks ini selanjutnya memindahkan oksigen teraktivasi ke substrat obat membentuk produk oksidasi.¹

2.1.2. Macam obat anestesi umum

2.1.2.1. Fentanil

Fentanil Citrat atau lebih dikenal dengan Fentanil, merupakan obat analgesik narkotik yang juga berfungsi sebagai obat anestesi umum. Onset : intra muscular 7-15 menit ,durasi 1-2 jam. Onset intra vena : segera ,durasi 0,5-1 jam.^{33,34}

Metabolisme di hepar,di eliminasi primer lewat urine dan 10 % sebagai zat yang tak diubah. Merupakan opiat onset cepat bila diberikan (30 detik) intravena, mempunyai durasi lebih cepat dibanding morphin. *Lipid solubility*, melewati *blood brain barrier*. Waktu paruh 185-219 menit . Dosis tinggi Fentanil seperti opiat pada umumnya menyebabkan kekakuan otot. Ini akan menjadi lebih berat bila ventilasi tidak adekuat. Dosis kecil 1-2 µg/kgBB digunakan untuk analgesia. Dosis 2-10 µg/kgBB digunakan untuk fasilitas anestesi : Intubasi endotrakea, untuk menekan gejala hemodinamik pada stimulasi anestesi. Dosis besar 50-150 µg/kgBB digunakan untuk anestesi umum.³³

2.1.2.2 Atrakurium

Atrakurium adalah salah satu obat golongan pelumpuh otot non depolarisasi kerja sedang yang saat ini banyak digunakan. Atrakurium memiliki beberapa keuntungan dibandingkan pelumpuh otot nondepolarisasi kerja panjang (pankuronium, galamin, dll) yaitu lama kerja hanya sepertiga golongan kerja panjang (45-60 menit), pemulihan 30% - 50% lebih cepat, efek kumulatif dan efek kardiovaskular minimal, sementara nilai kerjanya hampir sama (3-5 menit). Atrakurium mengalami degradasi spontan pada suhu dan pH tubuh normal dengan suatu reaksi *basic-catalyzed* yang disebut eliminasi *Hofmann*, sedangkan jalur metabolisme kedua berupa hidrolisis ester. Metabolit primer kedua reaksi tersebut berupa *laudanosin*.^{35,36} Eliminasi waktu paruh \pm 22 menit. Tempat kerja atrakurium adalah bila dosis besar (dosis induksi) pada presinaptik maupun postsinaptik, tetapi pada dosis kecil dominan pada reseptor kolinergik nikotik. Blokade neuromuskular juga timbul karena pengaruh langsung atrakurium terhadap pertukaran ion melalui saluran-saluran pada reseptor kolinergik nikotik. Dosis yang tinggi (0,5 mg/kgBB) dapat menyebabkan pelepasan histamin yang sedang, penurunan arteri dan peningkatan nadi.³⁵

2.1.2.3 Isofluran

Isofluran (*Forane*) adalah suatu volatil *methyl ethyl ether (1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether)*. Isofluran merupakan zat yang jernih, tidak berwarna dan berbau tajam. Tidak seperti halothan, isofluran dapat mengiritasi jalan nafas jika digunakan dalam konsentrasi yang tinggi selama induksi dengan menggunakan masker.^{37,38}

Metabolisme dari isofluran pada manusia adalah paling kecil (0,2%) dari berbagai obat berhalogenisasi, kecuali jika dibandingkan dengan desfluran^{37,38}. Isofluran, seperti

halnya obat anestesi inhalasi yang lain, akan menurunkan aliran darah ginjal, filtrasi glomerulus dan produksi urin. Efek ini akan memberikan pengaruh terhadap penurunan tekanan darah dan curah jantung, namun tidak mencerminkan efek toksik terhadap ginjal. Dengan isofluran, autoregulasi dari ginjal cenderung tidak terganggu^{37,38} Disamping itu, isofluran tidak mempunyai efek nefrotoksik, meskipun terjadi pelepasan ion florida dari metabolismenya³⁸.

Terhadap hati, isofluran (dan semua obat anestesi inhalasi) akan memberikan pengaruh menurunnya aliran darah ke hati dan umumnya berkisar antara 15% sampai 45% dari aliran darah sebelum anestesi dilakukan. Pada pemeriksaan serum hati post operasi akan dapat terjadi sedikit peningkatan, dan ini juga akan terjadi bila kita melakukan tindakan anestesi dengan obat narkotika³⁸. Oleh karena metabolisme yang minimal dari isofluran, maka tidak menimbulkan efek hepatotoksik.^{37,38}

2.1.2.4. Tramadol hidroklorid (tramadol)

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik opioid yang bekerja secara sentral. Efek utama dari obat ini adalah pada reseptor μ dari reseptor opioid dengan afinitas yang rendah, dengan efek minimal pada reseptor κ dan reseptor δ .³⁹ Tramadol akan mulai nampak dalam plasma setelah 15-45 menit dan mencapai kadar puncak setelah 2-4 jam. Sebanyak 20% tramadol akan terikat dalam protein plasma dengan waktu paruh eliminasinya adalah 5,1 jam. 1% dari jumlah tramadol yang diberikan akan dapat melewati barrier plasenta.⁴⁰

Tramadol dimetabolisme dihati oleh enzim sitokrom P450 dan dipecah menjadi 11 metabolit, melalui proses glukoronidasi atau *subsequent sulphation*. Metabolit M1 (*O-*

desmethyltramadol) adalah metabolit yang mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap reseptor opioid dibandingkan dengan bentuk aslinya dan mempunyai waktu paruh 9 jam. Pada pemberian secara oral, 90% akan dikeluarkan melalui ginjal dan juga feses.⁴⁰

2. 1. 3. Respons terhadap stres dan anestesi

Tubuh akan bereaksi terhadap rangsangan yang datang dari luar mulai ringan sampai berat baik lokal maupun menyeluruh. Pada umumnya respons tersebut terbentuk melalui reaksi yang kompleks dari sistem endokrin, metabolik dan biokimia dari tubuh. Besarnya respons yang timbul terutama tergantung pada berat, intensitas dan lamanya rangsangan. Respons terhadap stres memicu refleksi interaksi yang kompleks substansi-substansi aksis hipotalamus-hipofisis yang secara klasik dikenal sistem neuroendokrin dan sistem saraf otonom dan disebut juga *stress response* atau *alarm reaction*.⁴¹

Respons stres menyebabkan sekresi beberapa hormon anabolik dan katabolik yang menyebabkan hiperkatabolisme, sehingga akan mempercepat kebanyakan reaksi kimia. Ini merupakan mekanisme kompensasi dan menyediakan perubahan yang maksimal untuk menjaga kelangsungan hidup karena meningkatnya fungsi kardiovaskuler, penyediaan cadangan cairan dan energi yang meningkat.⁴¹

Respons stres dibentuk oleh dua komponen utama, respons adrenergik dan respons hormon hipofisis di mana keduanya diperantarai melalui hipotalamus. Rangsangan aferen pada respons stres yang berperan adalah rangsangan nyeri perifer, perubahan fisiologis seperti kehilangan cairan dan darah atau hipotensi, perubahan konsentrasi oksigen, karbondioksida maupun ion hidrogen, perubahan temperatur tubuh, rangsangan sistem serebrokortikal yang diakibatkan adanya rasa takut dan cemas. Begitu pula dengan

beberapa obat dan prosedur, anestesi yang kurang dalam, dan selama periode rangsangan yang maksimal memperlihatkan peningkatan respons.⁴¹

Hipotalamus dan sistem endokrin berkaitan erat pada regulasi respons stres oleh tubuh. Hipotalamus akan melepaskan *corticotrophin releasing factor* yang akan merangsang hipofisis lobus anterior untuk melepaskan ACTH dan beberapa *polipeptid opioid endogen*. Hal ini akan diikuti rangsangan pada sistem saraf simpatis dan medula adrenal dan secara bersamaan menghambat sistem saraf parasimpatis. Hipofisis lobus posterior juga akan melepaskan ADH dan vasopresin.⁴¹

Efek pada sistem kardiorespirasi meningkatkan laju jantung, kontraktilitas otot jantung, tekanan darah dan laju napas. Kunci pokok adalah eksitasi hipotalamus selama stres yang akan melepaskan ACTH yang akan menyebabkan peningkatan mendadak kadar kortisol dan efek metabolik kortisol yang secara langsung ditimbulkan oleh keadaan stres.⁴¹

Dengan bekerjanya substansi anestesi umum, dapat terjadi perubahan-perubahan pada sistem seluler, seperti perubahan pada *ligand gate ion channel*, fungsi *second messenger*, atau reseptor *neurotransmitter*. Sebagai contoh terjadi peningkatan inhibisi pada γ -*aminobutyric acid* (GABA) pada sistem saraf pusat. Seperti diketahui reseptor agonis GABA akan memperdalam anestesi, sedangkan antagonis GABA akan menghilangkan aksi anestesi.⁹

2. 2. Serum aminotransferase

Enzim adalah molekul protein yang mengatalisis reaksi kimia tanpa mengalami perubahan secara kimiawi, mengatur metabolisme dengan ikut serta pada semua fungsi sel. Enzim terutama terdapat pada sel oleh karena itu adanya peningkatan jumlah suatu enzim merupakan konsekuensi dari cedera sel sehingga molekul-molekul intra sel dapat lolos keluar.⁴

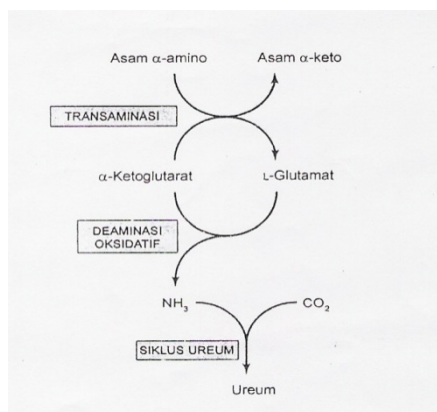
Hati merupakan organ utama untuk metabolisme obat.^{2,3} Aliran darah ke hati memegang peranan penting dalam metabolisme jumlah obat yang diberikan. Perubahan aliran darah ke hati secara substansial mengubah prosen obat termetabolisme dan dengan demikian mengubah prosen obat yang terdapat dalam sistemik. Penyakit hepar dengan albumin plasma rendah menyebabkan obat yang tidak terikat oleh albumin lebih banyak, mengakibatkan kecenderungan dosis biasa menjadi kelebihan.^{42,43}

Pada sel hati yang mengalami kerusakan, enzim-enzim yang dalam keadaan normal terdapat didalam sel hepar terlepas dalam peredaran darah tubuh ke organ-organ seperti jantung, otot, ginjal, pankreas. Kelainan diluar hati khususnya kolaps sirkulasi gagal jantung kongesti, dan infark jantung meningkatkan kadar aminotransferase karena sel hati yang dekat vena sentralis dalam setiap lobus mudah dipengaruhi hipoksia, yang ditengah lobus mengalami kerusakan bila hipotensi menyebabkan jumlah darah yang masuk kedalam hati berkurang.^{4,5,44}

Di antara fungsi hati yang penting adalah kemampuan hati untuk membentuk asam amino dan membentuk senyawa penting kimia lain dari asam amino. Sepuluh dari asam amino dalam keadaan normal dalam protein hewani dapat disintesis dalam sel sedangkan sepuluh lainnya tidak yaitu asam amino non esensial. Sintesis asam amino non esensial bergantung pada pembentukan pertama asam α keto yang sesuai. Kemudian dengan proses

transaminasi, satu radikal amino ditransfer ke asam α keto sementara oksigen keto ditransfer ke donor radikal amino. Radikal amino dapat ditransfer dari asparagin, asam glutamat dan asam aspartat. Kemudian asam amino didalam cairan tubuh dipecah dan dipakai untuk energi atau disimpan terutama sebagai lemak atau sedikit glikogen, dimulailah proses deaminasi.^{30,43,44}

Deaminasi berarti pengeluaran gugus asam amino dari asam amino ditransfer ke asam α ketoglutarat yang kemudian menjadi glutamat yang kemudian mentransfer gugus amino ke zat lainnya atau melepaskan dalam bentuk amonia siklus bisa berulang-ulang. Amonia dikeluarkan dari darah hampir seluruhnya diubah menjadi ureum. Bila tidak ada hati atau ada penyakit hati berat amonia bertumpuk dalam darah dan bersifat toksik.^{30,43}



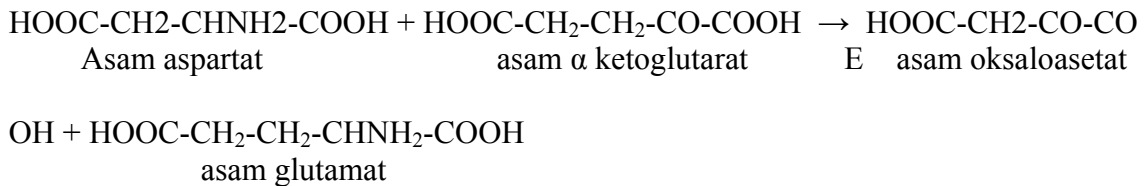
Gambar 1. Keseluruhan aliran nitrogen pada katabolisme protein.

Di kutip dari : Andry Hartono.³⁰

Transaminasi dibantu oleh beberapa enzim yang mengkatalisis yaitu aminotransferase. Dua aminotransferase yang sering diukur adalah alanin aminotransferase (SGPT), memindahkan satu gugus amino alanin dan asam α keto serta aspartat aminotransferase (SGOT), yang memperantarai reaksi antara asam aspartat dan asam α keto yang merupakan derivat peridoksin (vitamin B6) sebagai kofaktor.^{4,5,45}

a. Serum glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT)/aspartat aminotransferase (AST).

Mengkatalisis reaksi pemindahan gugus NH_2 ke asam amino aspartat ke asam α ketoglutarat sehingga terbentuk asam glutamat dan asam α keto yang lain yaitu asam oksaloasetat. SGOT ditemukan dalam sitoplasma dan mitokondria sel hati, jantung, otot skelet, ginjal, pankreas dan eritrosit. Pada kerusakan sel-sel tersebut diatas, SGOT meninggi.^{5,6,28} Menurut *LaDue, Wroblewski* dan *Karmen* tahun 1954, aktivitas SGOT meningkat tajam pada penderita infark otot jantung mencapai puncak satu hari setelah serangan dan turun progresif sampai hari ke 5 serangan dan SGOT meningkat juga pada kerusakan jaringan hati yang disebabkan oleh keracunan ataupun infeksi menaikkan aktivitas SGOT dapat mencapai 20 sampai 100 kali harga batas normal tertinggi. Konsentrasi SGOT dalam darah orang sehat 1-23 sampai 50 U/L.⁴⁶



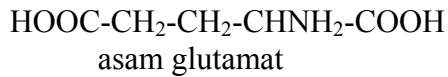
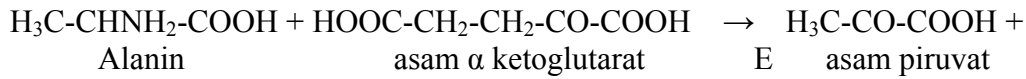
Gambar 2. Reaksi SGOT.

Di kutip dari : Sadikin M.⁴⁶

b. Serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT)/alanin aminotransferase (ALT).

Mengkatalisis reaksi pemindahan gugus NH_2 dari asam amino alanin ke asam α ketoglutarat sehingga terbentuk asam keto yang lain dari alanin yaitu asam piruvat dan asam amino dari asam α ketoglutarat yaitu asam glutamat. SGPT terdapat terutama di sitoplasma sel hati dan sedikit di sel ginjal, sel jantung, dan otot skelet. Pada kerusakan sel hati SGPT meninggi sehingga merupakan indikator kerusakan sel di hati. Hepatosit

mengandung SGPT tiga sampai empatkali lebih banyak dari SGOT.^{4,5,43} Puncak aktivitas SGPT dicapai pada hari ke 7 sesudah kerusakan dan lambat laun 3-5 minggu kembali ke nilai normal. Konsentrasi normal SGPT dalam darah orang sehat 1-23 sampai 55 U/L⁴⁶.



Gambar 3. Reaksi SGPT.
Di kutip dari : Sadikin M.⁴⁶

Tabel 2. Karakteristik aminotransferase terkait hati.

Karakteristik	Aspartat aminotransferase (SGOT)	Alanin aminotransferase (SGPT)
Terdapat di jaringan selain hati	Lebih banyak di jantung, juga di otot rangka, ginjal dan otak	Konsentrasi relatif rendah di jaringan lain
Lokasi dihepatosit	Mitokondria dan sitoplasma	Hanya sitoplasma
Rentang rujukan dalam darah dewasa	10-40 IU/L	6-35 IU/L
Waktu paruh dalam darah	12-22 jam	35-57 jam
Perubahan pada kerusakan inflamatorik akut	Sensitif sedang	Sangat sensitif
Perubahan pada neoplasma primer atau sekunder	Meningkat secara bermakna	Peningkatan sedang atau tidak ada
Perubahan pada sirosis	Meningkat sedang	Meningkat ringan atau sedang
Perubahan pada infark miokardium	Meningkat secara bermakna	Meningkat ringan atau sedang

Di kutip dari : Sadikin M.⁴⁶

Aktifitas serum aminotransferase (SGOT/SGPT) meningkat pada semua tipe trauma hepar, tetapi hanya diperkirakan jumlah kerusakan statis baru-baru ini dan tidak menunjukkan kapasitas sisa fungsional. Peningkatan tertinggi diamati pada trauma hepatoselular, xenobiotik penginduksi nekrosis atau hepatitis karena virus.²⁹

Aminotransferase merupakan indikator yang baik untuk kerusakan hati apabila SGPT dan SGOT keduanya meningkat.^{3,4} SGOT dan SGPT penting didalam obat-obatan industrial untuk menentukan apakah orang-orang yang terkena karbon tetraklorida, kloroform atau pelarut lain yang tidak digunakan didalam industri kimia dan lain-lain menimbulkan kerusakan hati. Pelarut-pelarut ini menyebabkan degenerasi hati yang mengakibatkan kebocoran berbagai enzim kedalam sel darah dari hati yang terluka.⁴⁴

Peningkatan SGOT terjadi pada banyak keadaan yang mencerminkan distribusi ensim relatif lebih luas diberbagai organ dibanding SGPT.

- SGOT serum meningkat pada syok atau kolap sirkulasi oleh sebab apapun, karena terjadi kerusakan hati sekunder.
- Pankreatitis akut menyebabkan peningkatan kadar SGOT yang sangat tinggi.
- Peningkatan SGOT sedang terjadi pada aritmia atau iskemik jantung yang tidak berkembang menjadi infark.
- Cedera otot rangka akibat infeksi, peradangan, kejang, trauma mekanis menyebabkan pembebasan beberapa enzim otot termasuk SGOT.

Tabel 3. Penyakit yang disertai peningkatan aminotransferase.^{5,45,46}

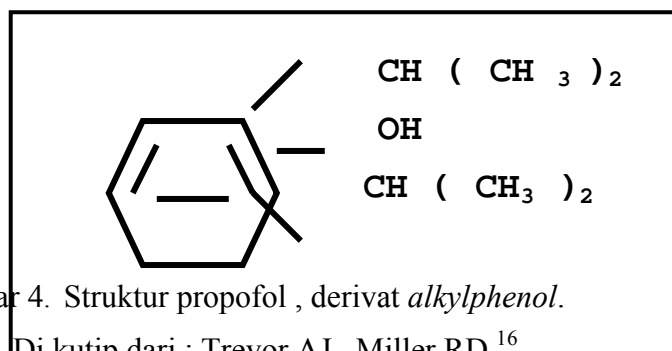
Penyakit	Petunjuk lain
Kadar sangat tinggi (20 kali normal atau lebih)	

Hepatitis virus	Antigen dan antibodi virus
Hepatitis toksik	Riwayat obat, pemaparan dilingkungan kerja, anestetik
Kadar sangat sedang (biasanya 3-10 kali normal)	
Mononucleosis infeksiosa	Antibodi heterofil, antibodi EBV
Hepatitis kronis aktif	Kadar berfluktuasi menurun dengan steroid
Obstruksi dustus biliaris ekstrahepatik	ALP sangat tinggi, rasio bilirubin direk terhadap indirek terbalik
Sindrom reye	Amonia serum tinggi, tanda-tanda neurologik
Kolestasis intrahepatik	SGPT sering lebih tinggi dari SGOT, ALP sangat tinggi
Infark miokardium	SGOT jauh lebih tinggi daripada SGPT
Kadar sangat ringan (1-3 kali normal) atau normal	
Pankreatitis	Lipase, amilase tinggi
Perlemakan hati alkoholik	GGT biasanya tinggi
Sirosis laennec	Penurunan fungsi sintetik, hipertensi porta
Infiltrasi granulomatosa atau neoplastik	SGOT biasanya lebih tinggi dari SGPT
Sirosis biliaris	ALP sangat tinggi, antibodi mitokondria

Di kutip dari : Sadikin M.⁴⁶

2. 3. Propofol

2. 3. 1. Struktur kimia



Gambar 4. Struktur propofol , derivat *alkylphenol*.

Di kutip dari : Trevor AJ, Miller RD.¹⁶

Propofol menjadi sangat populer sebagai agen anestesi intravena golongan non barbiturat pada bedah rawat jalan, oleh karena waktu pulihnya cepat baik pada bolus tunggal , penyuntikan berulang atau titrasi terus-menerus melalui infus.¹¹ Ditemukan awal tahun 1970 merupakan derivat dari phenol dengan sifat *hypnotic* dihasilkan dari perkembangan 2,6-diisopropofol. Pertamakali digunakan secara klinik oleh Kay dan

Rolly pada tahun 1977, sebagai agen induksi anestesi . Propofol telah digunakan untuk induksi dan *maintenance* anestesi sebaik untuk sedasi.¹⁵

2. 3. 2. Karakteristik fisikokimia

Propofol (*2,6-diisopropylphenol*) diberikan secara intravena dalam bentuk emulsi minyak dalam air dengan konsentrasi 1% yang mengandung 10 % minyak kedelai, 2,25 % gliserol dan 1,2 % *fosfatide* telur.^{8,9,13} Di Amerika Serikat ditambahkan *disodium edetate* (0,005%) untuk menghambat pertumbuhan bakteri . Propofol mempunyai PH 7 , tersedia 1 % solusi dalam 2 ml , 50 dan 100 ml Vial dan 50 ml dalam bentuk *syringes*. Jika dilarutkan sebaiknya menggunakan cairan 5 % dektrosa.^{7,13,16}

2. 3. 3. Farmakokinetik

Penting untuk diketahui bahwa *clearance* dari propofol mendekati sepuluh kali lebih cepat daripada tiopental yaitu 1,5-2,2 L / menit.^{7,11,13} *Clearance* propofol sebagian besar di dalam hati, dan diperkirakan juga bahwa *clearance* propofol terjadi juga diluar hati yakni di paru-paru.^{7,11,13} Metabolisme propofol dihati secara cepat, menjadi tidak aktif, yakni berupa sulfat dan asam glukoronik yang larut dalam air yang kemudian sebagian besar diekskresi melalui urine sekitar kurang dari 1 % dalam bentuk yang tidak berubah dan sebagian kecil melalui feces (2 %).^{7,13,15}

Propofol, 8 %-nya terikat protein plasma , sangat lipofilik sehingga dengan cepat terdistribusi ke jaringan yang kaya pembuluh darah. Dan ini menyebabkan cepatnya aksi dari propofol dibanding dengan tiopental. Kadar dalam plasma juga cepat menurun. Waktu paruh distribusi sekitar 2-8 menit, dan waktu paruh eliminasi antara

30-60 menit. Dan untuk induksi anestesi, level tidur yang cukup dalam dicapai propofol dalam 1-2 menit. Kadar puncaknya tercapai dalam 2 menit.^{13,15,47,48}

Pasien dengan usia lebih dari 60 tahun menunjukkan adanya penurunan clearance propofol di plasma dibanding dengan dewasa muda, sehingga perlu penurunan dosis.^{6,12} Sedang pada anak-anak, *clearance* propofol lebih cepat dibanding dewasa muda, sehingga membutuhkan dosis yang lebih besar.⁷

Propofol sebagai obat bius berpotensi menghambat aktifitas isoenzim sitokrom secara signifikan dan mereduksi metabolisme substrat sitokrom. Inhibisi ini terjadi pada tingkat *post-expression*, dan penggunaan konsentrasi propofol secara klinik tidak mempengaruhi ekspresi protein sitokrom dan akan berinteraksi menginduksi aktifitas sitokrom P450.^{1,32}

Pada penelitian menunjukkan bahwa propofol mengurangi aktifitas sitokrom P450 hewan atau manusia secara *in vitro*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa propofol berhubungan dengan haem pada hemaemoprotein enzim sitokrom. Pengamatan aktifitas inhibitor sitokrom mungkin oleh karena perbedaan ikatan propofol dengan isoform sitokrom. Pengamatan pasien menunjukkan mekanisme kerja propofol tinggi dan tipisnya cincin hidroksilasi. Sitokrom terlibat oleh sedikitnya 50% pada oksidasi metabolisme propofol, khususnya pada konsentrasi rendah.³¹

2. 3. 4. Farmakodinamik

2. 3. 4. 1. Kardiovaskuler

Efek terbesar dari propofol terhadap kardiovaskuler adalah adanya penurunan tekanan darah akibat penurunan pada tahanan vaskuler sistemik, kontraktilitas myokardial, dan

preload. Faktor pencetus timbulnya hipotensi adalah pemberian dosis besar, kecepatan injeksi, hipovolemik, usia tua dan pasien dengan gangguan fungsi ventrikel kiri akibat penyakit arteri koroner.^{7,11,13,49}

Kejadian bradikardi dan asistol dapat terjadi akibat induksi propofol, hal ini akibat perangsangan terhadap aktivitas pusat reflek vagal, untuk itu dianjurkan untuk pemberian antikolinergik sebagai profilaksis.^{7,12}

2. 3. 4. 2. Respirasi

Propofol menyebabkan depresi pernafasan, kejadian apneu pada pasien setelah induksi dengan propofol berkisar antara 25%-35%.⁷ Rumatan anestesi dengan menggunakan infus propofol akan menurunkan tidal volume dan frekuensi nafas. Respon ventilasi terhadap karbondioksida dan hipoksemia arteri menurun oleh karena propofol.

Propofol dapat menyebabkan bronkhodilatasi dan menurunkan insidensi kejadian wheezing selama operasi pada penderita asma dan penyakit paru obstruksi menahun.^{6,10,12} Propofol dapat menyebabkan depresi pada reflek saluran pernafasan atas lebih besar dibanding tiopental dan ini sangat baik untuk pemasangan sungkup laring tanpa menggunakan pelumpuh otot.^{13,47}

2. 3. 4. 3. Susunan saraf pusat

Propofol menurunkan kebutuhan oksigen metabolisme otak (CMRO₂), aliran darah otak (CBF), dan tekanan intra kranial (ICP), dan dapat digunakan sebagai proteksi serebral.^{7,11,13} Induksi dengan propofol 2 mg / kg intravena, akan menyebabkan

penurunan CBF 51%, mengurangi CMRO₂ sebesar 36%, dan penurunan tekanan perfusi otak (CPP) sebesar 25%.¹¹

Sifat khas dari propofol yang lain adalah sebagai anti emetik dan anti pruritus.

Propofol tidak mempunyai sifat anti kejang. Induksi anestesi dengan propofol sering disertai dengan adanya fenomena perangsangan seperti adanya *muscle twitching*, gerakan spontan, atau cegukan.^{12,13}

2. 3. 4. 4. Fungsi hati dan ginjal

Propofol tidak berpengaruh terhadap fungsi hati dan ginjal, hal ini dibuktikan dengan tidak adanya perubahan pada fungsi enzim hati dan konsentrasi kreatinin . Infus propofol yang lama akan menyebabkan air kencing berwarna hijau, dan ini menunjukkan adanya kandungan fenol dalam urine. Pewarnaan urine ini tidak berpengaruh terhadap fungsi ginjal.^{7,49}

2. 3. 4. 5. Tekanan dalam bola mata

Propofol akan menurunkan tekanan dalam bola mata (*intraocular pressure*), dan kejadian ini terjadi segera setelah induksi anestesi dan terjaga selama intubasi endotrakhea.¹²

2. 3. 4. 6. Faktor pembekuan darah.

Propofol tidak mempengaruhi pada tes studi koagulasi atau fungsi platelet.⁷

2. 3. 5. Dosis

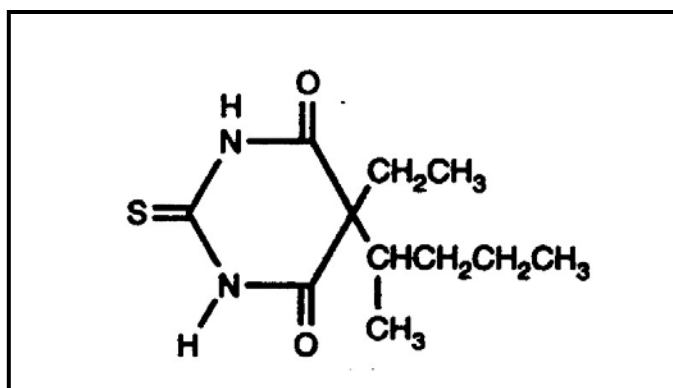
Dosis induksi yang biasa dipakai bervariasi antara 1,5-2,5 mg/kg . Ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kebutuhan dosis propofol, yaitu umur, berat badan, kondisi medis , tipe prosedur bedah, dan terapi medik yang sedang diberikan.⁷

Pemberian propofol dosis 1,5-2,5 mg/kg i.v ekuivalen dengan tiopental dosis 4-5 mg/kg atau *methohexital* 1,5 mg/kg i.v dan pemberian i.v yang cepat (> 30 detik) , akan menimbulkan tidak sadar dalam waktu 30 detik^{7,13} Untuk penggunaan tehnik anestesi intravena total dibutuhkan dosis 75-300 ug/kg/menit, dimana sedasi yang adekuat dapat dijaga dengan dosis 25-100 ug/kg/menit . Untuk hipnosis dibutuhkan kadar dalam plasma 2-6 ug/ml dan sedasi 0,5-1,5 ug/ml.^{7,11}

Mekanisme kerja propofol kurang diketahui secara pasti, diduga propofol ikut meningkatkan aktivitas GABA dalam menghambat neurotransmitter didalam susunan saraf pusat.⁷

2. 4. Tiopental

2. 4. 1. Struktur kimia



Gambar 5. Struktur kimia dari tiopental.

Di kutip dari : Kennedy SK.¹⁹

Diantara beberapa barbiturat dengan masa kerja sangat singkat (30 menit-2 jam) : *Thiamylal*, *Tiopental*, *Kemital*, *Hexobarbital* seperti yang tersebut,^{10,12,13} tiopental merupakan obat yang paling banyak digunakan untuk induksi anestesi dan banyak digunakan dalam bentuk kombinasi dengan anestetik inhalasi lainnya.^{2,14} Dengan penggunaan dalam klinis yang telah lebih dari 50 tahun, dapat dikatakan tiopental merupakan obat standar dari golongan barbiturat kerja sangat singkat.^{19,50,51}

2. 4. 2. Bentuk fisik

Seperti barbiturat intravena lainnya, tiopental merupakan obat yang larut dalam air, stabil dalam bentuk larutan dan bertahan untuk jangka waktu 24-48 jam. Sediaan pada umumnya adalah dalam bentuk garam sodium, merupakan basa kuat, dimana larutan 2,5% mempunyai pH 10,5.^{9,17-19} Sifat basa ini mengakibatkan tiopental *incompatible* dengan obat-obatan lain yang bersifat asam (seperti katekolamin dan beberapa obat penghambat neuromuskuler). Oleh karena ekstrasvasi dari substansi yang bersifat basa seperti tiopental akan menimbulkan rasa nyeri yang cukup hebat dan dapat mengakibatkan nekrosis dari kulit, maka obat ini hanya disuntikkan pada vena yang cukup besar atau pada *freely flowing intravenous systems* .^{9,17,19}

Penyuntikan intraarteri dari tiopental yang tidak disengaja akan mengakibatkan komplikasi yang serius. Penyuntikan intraarteri tiopental akan menimbulkan nyeri

hebat dengan segera, menimbulkan *chemical endarteritis*, yang akan mengakibatkan kerusakan lapisan pembuluh darah yang paling dalam dengan sangat cepat, yang diikuti dengan terjadinya trombosis.^{9,17,18} Kerusakan ini berhubungan dengan konsentrasi obat yang disuntikkan. Konsentrasi standar yang digunakan dalam praktek klinis sehari-hari adalah larutan tiopental dengan konsentrasi 2,5%.^{9,17,19} Jika terjadi penyuntikan intraarterial, tindakan yang dapat dilakukan adalah pemberian 10 ml lidokain 0,5% dengan tujuan menurunkan efek dari ekstrasvasasi basa. Dapat pula diberikan *α-adrenergic blocker* seperti *phentolamine*, dengan tujuan mencegah vasospasme dari pembuluh darah. Juga dianjurkan memberikan heparin, oleh karena sering terjadi trombosis.^{9,17, 19}

2. 4. 3. Mekanisme kerja

Tiopental, juga pada semua barbiturat, menekan sistem aktivasi retikuler – suatu jaringan polisinaps kompleks yang terdiri dari neuron-neuron dan pusat-pusat pengaturan – yang berlokasi pada batang otak yang mengontrol banyak fungsi-fungsi vital, termasuk kesadaran.^{9,19}

Obat ini menekan penghantaran dari *excitatory neurotransmitters* (asetilkolin) dan menambah penghantaran dari *inhibitory neurotransmitters* (*gamma-aminobutyric acid* atau GABA). Sedangkan mekanisme spesifik termasuk di dalamnya adalah *interfering with transmitter release* (presinaps) dan *stereoselectively interacting with receptors* (postsinaps).^{18,19}

2. 4. 4. Farmakokinetik

2. 4. 4. 1. Absorpsi

Setelah pemberian secara intravena, tiopental akan melewati sawar darah otak secara cepat dan jika diberikan pada dosis yang mencukupi, akan menyebabkan hipnosis dalam satu waktu sirkulasi. Dalam waktu 30-40 detik, penderita akan tertidur setelah disuntik secara intravena dan kesadaran akan pulih setelah 20-30 menit.^{18,19,51}

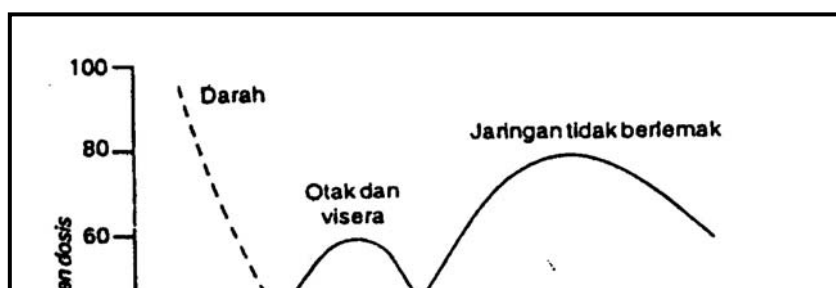
2. 4. 4. 2. Distribusi

Lama kerja dari barbiturat yang sangat larut dalam lemak, seperti tiopental, ditentukan oleh redistribusinya, bukan metabolisme atau eliminasinya. Karena kelarutan dalam lemak yang tinggi, keseimbangan plasma : otak cepat terjadi (kira-kira 1 menit).

Tiopental cepat berdifusi keluar otak dan jaringan lain yang kaya akan pembuluh darah, dan dengan cepat obat ini akan mengalami redistribusi menuju ke otot, lemak dan jaringan lainnya.^{18,19,50,51}

2. 4. 4. 3. Metabolisme dan ekskresi

Metabolisme tiopental terutama terjadi di hepar, dan hanya sebagian kecil (kurang dari 1%) tiopental akan dikeluarkan lewat urin tanpa mengalami perubahan. Metabolisme tiopental terjadi sangat lambat dan akan didistribusikan ke hati. Rata-rata metabolisme tiopental adalah 10%-16% perjam pada manusia setelah pemberian dosis tunggal. Pulih sadar yang cepat setelah pemberian disebabkan oleh karena pemecahan tiopental dalam hepar yang cepat. Tiopental dalam jumlah kecil masih dapat ditemukan dalam darah 24 jam setelah pemberian.^{18,19,51}



Gambar 6. Redistribusi tiopental setelah pemberian bolus intravena. Catatan bahwa aksis waktu tidak linier.

Di kutip dari : Joenoerham J, Latief SA.⁵⁰

Tabel 4. Pembuangan barbiturat dari dalam tubuh .

Action	Detoxified by Kidney	Detoxified by Liver
Long	80%	20%
Medium	20%	80%
Short	0%	100%
Ultra-short	Rapidly distributed in body tissues and then detoxified by liver and by enzymes in the blood.	

2. 4. 5. Farmakodinamik

2. 4. 5. 1. Kardiovaskuler

Pada pemberian tiopental dosis induksi secara intravena, juga pada barbiturat yang lainnya, akan mengakibatkan penurunan tekanan darah dan elevasi dari laju jantung. Depresi pada pusat medula vasomotor mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah perifer, yang disertai terkumpulnya darah pada pembuluh darah perifer dan penurunan aliran balik darah (*venous return*) ke atrium kanan. Pada pemberian dosis tinggi, tiopental akan menyebabkan penurunan tekanan arteri, curah balik dan curah jantung.

Hal ini akan dapat menyebabkan depresi miokard dan meningkatnya kapasitas vena serta sedikit perubahan pada tahanan arteri perifer. Terjadinya takikardi mungkin berhubungan dengan *central vagolytic effect*. Pada pasien dengan respon baroreseptor yang tidak adekuat (misalnya pada hipovolemia, penyakit jantung kongestive, blokade dari β -adrenergik), curah jantung dan tekanan darah arteri akan turun secara dramatis, oleh karena pengisian dari pembuluh darah perifer yang tidak terkompensasi dan depresi langsung dari miokard.^{9,17,19,20}

Efek kardiovaskuler dari obat ini sangat tergantung dari keadaan volume kardiovaskuler sebelumnya, *baseline* tonus otonom, dan penyakit kardiovaskuler yang telah ada sebelumnya. Pemberian injeksi secara perlahan lahan dan rehidrasi preoperasi yang adekuat akan menghindarkan pasien dari terjadinya perubahan-perubahan ini.^{9,17,19,20}

2. 4. 5. 2. Respirasi

Tiopental, seperti pada barbiturat yang lainnya, akan menekan medula oblongata yang merupakan pusat respirasi sehingga terjadi respon penurunan ventilasi sampai hiperkapnia dan hipoksia. Mendepresi pusat pernafasan dan menurunkan sensitivitas pusat pernafasan terhadap karbondioksida. Sedasi dengan barbiturat akan mungkin menyebabkan obstruksi jalan nafas, dan henti nafas biasanya terjadi setelah pemberian dosis induksi. Selama keadaan tidak sadar, volume tidal dan frekuensi nafas akan menurun.^{9,17-19}

Terjadinya spasme laring dan *hiccuping* lebih sering terjadi pada pemberian metohexital dibandingkan dengan tiopental. Spasme bronkus akibat induksi tiopental

kemungkinan berhubungan dengan stimulasi dari *cholinergic nerve* (dimana hal ini dapat dicegah dengan *pretreatment* dengan atropine), *histamine release* atau stimulasi secara langsung terhadap otot halus dari bronkus.^{9,17,19,20,42}

2. 4. 5. 3. O t a k

Tiopental, dan juga pada semua barbiturat, akan menyebabkan vasokonstriksi dari pembuluh darah di otak dan akan menyebabkan turunnya aliran darah otak serta tekanan intrakranial^{9,17,19}. Metabolisme otak dan penggunaan oksigen akan menurun setelah pemberian tiopental dalam proporsi terhadap tingkat depresi otak. Meskipun aliran darah ke otak menurun, tetapi tidak mengurangi konsumsi oksigen otak. Hal ini merupakan pertimbangan mengapa tiopental lebih banyak dipergunakan pada penderita dengan peradangan otak selama tekanan intrakranial dan volume darah tidak meningkat.^{9,17,19}

Derajat depresi dari sistem saraf pusat yang diakibatkan oleh tiopental atau barbiturat bervariasi dari sedasi ringan sampai kehilangan kesadaran, tergantung dari dosis yang diberikan. Tidak seperti obat-obatan narkotik, tiopental tidak secara selektif mempengaruhi persepsi terhadap nyeri. Faktanya, tiopental kadang-kadang mempunyai efek antianalgesik dengan menurunkan batas ambang terhadap nyeri. Selain itu, obat ini tidak mempunyai sifat sebagai pelumpuh otot. Pemberian dosis kecil tiopental (50-100 mg intravena) secara cepat akan dapat mengatasi kejang jenis *grand mal*.^{9,17,19,20}

2. 4. 5. 4. Sistem gastrointestinal

Tonus dari usus dan motilitasnya pada umumnya menurun dengan dosis besar atau dosis anestesi dari tiopental atau barbiturat. Dengan dosis hipnotik, pengosongan lambung tidak terhambat.^{9,17-19}

2. 4. 5. 5. Sistem genitourinaria

Dosis besar dan dosis anestesi mempunyai efek antidiuresis oleh karena hambatan pusat dari *hypothalamic-pituitary system*. Oliguria juga diakibatkan oleh karena hipotensi yang terjadi. Dosis anestesi menurunkan kekuatan dan frekuensi dari kontraksi uterus.^{9,17,19,20}

2. 4. 5. 6. Hati

Barbiturat menurunkan aliran darah di hepar dan terjadi induksi metabolisme obat pada mikrosom, yang berikatan dengan sitokrom P450 akan mempengaruhi metabolisme berbagai macam obat. Pada pemberian dalam jangka waktu lama akan terjadi induksi enzim dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan *oksidase* campuran P450 serta peningkatan metabolisme obat yang lain di hepar. Tiopental dapat menurunkan aliran darah hati dan laju filtrasi glomerulus, dapat menyebabkan penurunan glikogen di hepar serta penekanan fungsi hepar.^{9,15,17,18} Pada ginjal, hanya terjadi sedikit perubahan, tetapi cepat pulih setelah penggunaan tiopental diakhiri. Mekanismenya belum diketahui, tetapi diduga akibat meningkatnya sekresi ADH, vasokonstriksi langsung arteria renalis atau sekunder akibat turunnya tekanan darah dan *cardiac output*.^{9,17,19,20}

Yang perlu diperhatikan, pada penggunaan tiopental akan dapat menginduksi *aminolevulinic acid synthetase* dimana hal ini akan merangsang pembentukan

porphyrin (suatu zat *intermediary* pada sintesa heme), yang akan menyebabkan terjadinya *acute intermittent porphyria* atau *variegate phorphyria* pada individu tertentu.^{9,17,19}

2. 4. 5. 7. Transmisi sinap pada *neuromuscular junction*^{9,17,19}

Transmisi yang melewati *neuromuscular junction* dihambat oleh tiopental atau barbiturat. Membran postsinap menjadi tidak sensitif terhadap aksi dari asetilkolin ataupun suksinilkolin. Efek dari pelumpuh otot *d-tubocurarine* dan *decamethonium* lebih diperkuat.³⁵

Pada *adrenergic endings* di daerah dekat *vascular smooth muscle* akan terjadi pelepasan norepinephrine oleh karena *thiopentone*.

2. 4. 5. 8. Immunologi

Reaksi anafilaksis atau anafilaktoid sangat jarang terjadi. Namun pada pasien dengan riwayat asma atau atopik lebih baik dipilih golongan oksibarbiturat (misalnya metoheksital) dibanding golongan tiobarbiturat (tiopental), oleh karena tidak memacu terjadinya pelepasan histamin.^{1,9,17}

2. 4. 6. Interaksi obat

Etanol, obat-obatan narkotik, antihistamin dan obat-obat depresan sistem saraf pusat yang lain akan mempunyai efek potensiasi sedatif dengan tiopental atau barbiturat. Pada pasien dengan penyalahgunaan alkohol kronis, dosis tiopental yang diberikan akan lebih besar dibandingkan dengan pasien tanpa penyalahgunaan alkohol.^{15,17,18}

Pada penderita yang mempunyai kebiasaan merokok, ternyata hal tersebut tidak mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik dari tiopental.³⁵

2. 4. 7. Dosis

Meskipun dosis tiopental yang dianjurkan untuk induksi anestesi adalah antara 3-5 mg/kgBB, tapi ini bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lain. Hal ini paling banyak disebabkan oleh efek tambahan dari obat premedikasi atau obat lain, selain juga disebabkan oleh penyakit yang ada sebelumnya (seperti hipovolemi atau penyakit jantung) atau usia tua.^{9,17,19} Beberapa ahli anestesi secara rutin memberikan lebih dahulu dosis kecil thiopentone (25-50 mg, disebut sebagai *test dose*), untuk meyakinkan bahwa obat tersebut tidak masuk ke dalam jaringan subkutan dan untuk mengetahui respon dari pasien sebelum memberikan dosis yang sebenarnya.^{9,16,17,19}

Tabel 5. Dosis dari beberapa barbiturat yang sering digunakan.

Agent	Use	Route	Concentration (%)	Dose
Thiopental, thiamylal	Induction	IV	2.5	3-6 mg/kg
	Sedation	IV	2.5	0.5-1.5 mg/kg
Methohexital	Induction	IV	1	1-2 mg/kg
	Sedation	IV	1	0.2-0.4 mg/kg
	Induction	Rectal (children)	10	25 mg/kg
Secobarbital, pentobarbital	Premedication	Oral	5	2-4 mg/kg*
		IM		2-4 mg/kg*
		Rectal suppository		3 mg/kg

IV = intravenous; IM = intramuscular.

*Maximum dose is 150 mg.

2. 4. 8. Penggunaan tiopental^{9,17-19}

1. Untuk induksi anestesi sebelum digunakan obat anestesi yang lain, keuntungannya penderita cepat tidur tanpa melalui Stadium II
2. Sebagai obat anestesi untuk tindakan atau operasi yang waktunya pendek.
3. Sebagai obat tambahan pada anestesi regional.
4. Sebagai obat tambahan pada anestesi inhalasi.

5. Untuk terapi pada keadaan *status convulsivus*.
6. Untuk sedasi.
7. Untuk menurunkan metabolisme otak pada penderita yang memerlukan resusitasi otak.

Kontra indikasi :^{9,17-19}

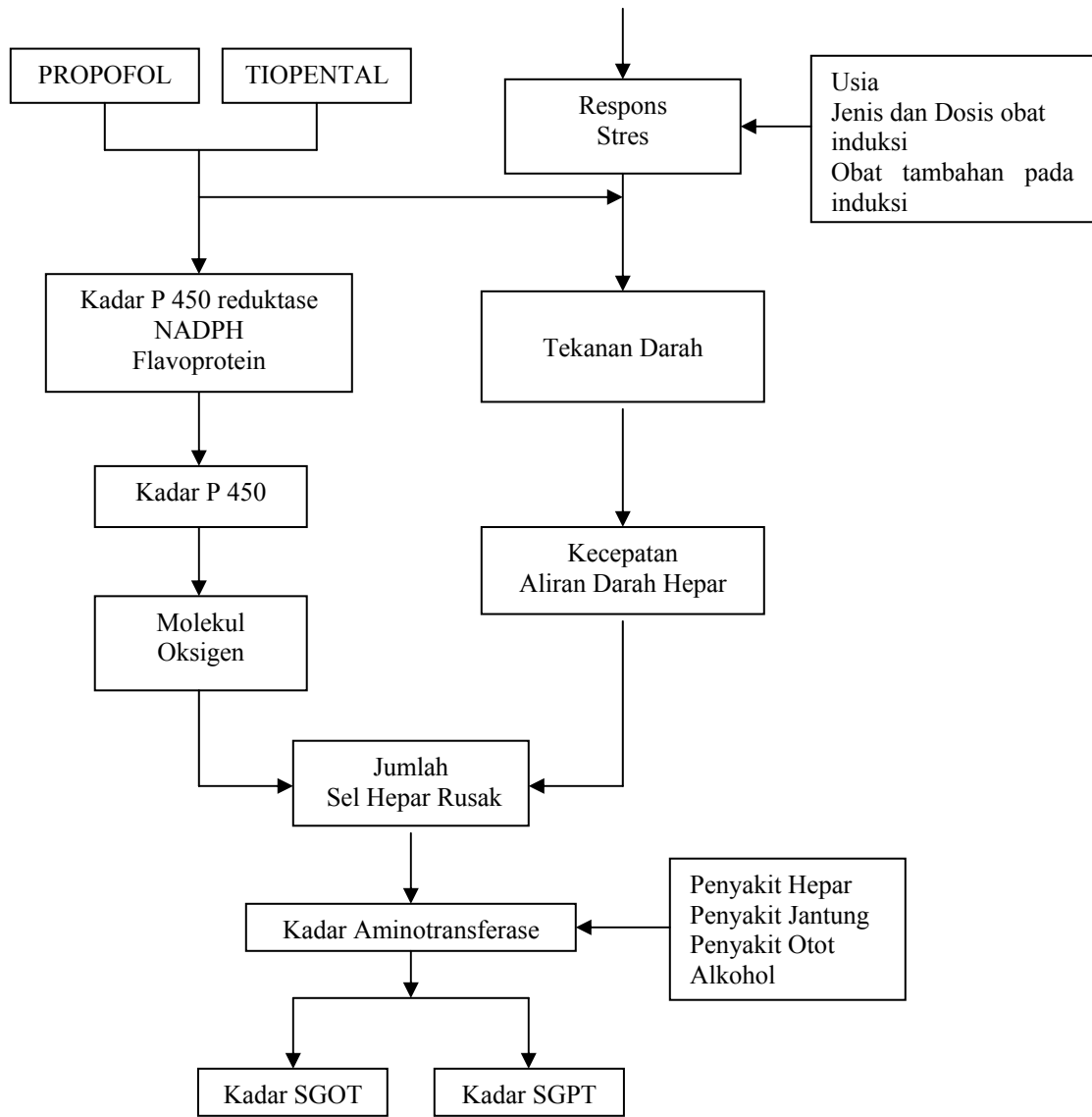
1. Alergi terhadap obat golongan barbiturat.
2. Penderita dengan status asmatikus.
3. Penderita dengan riwayat porfiria.
4. Perikarditis konstrikatif.
5. Tidak didapatkan vena yang bisa dipakai untuk menyuntik.
6. Anak usia kurang dari 4 tahun.
7. Penderita yang dalam keadaan syok.

BAB 3

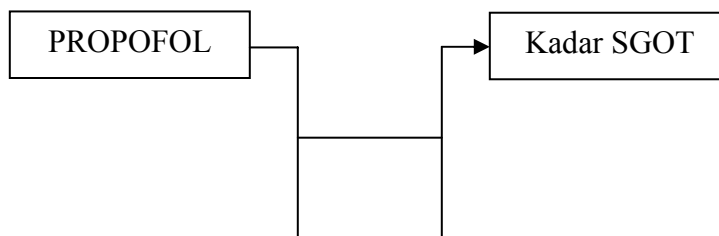
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3. 1. Kerangka teori

Anestesi / Tindakan operasi



3. 2. Kerangka konsep





Keterbatasan penelitian :

1. Kecepatan aliran darah pada penelitian ini tidak dinilai sudah terwakili oleh perubahan tekanan darah karena vasodilatasi obat-obatan anestesi.
2. Jumlah sel hepar tidak dihitung karena sudah terwakili oleh kadar SGOT dan SGPT dalam darah.

3. 3. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara sebelum dan sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum.
2. Terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara sebelum dan sesudah pemberian propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum.
3. Terdapat perbedaan perubahan kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB dan propofol 2 mg/kgBB intravena pada induksi anestesi umum.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4. 1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik fase 2 (bertujuan menilai sistem atau dosis pengobatan yang efektif). *Randomized Clinical Control Trial* dengan bentuk rancangan eksperimental ulang (*pretest dan posttest control design*). Dalam rancangan eksperimental, pengukuran atau observasi dilakukan diawal dan setelah perlakuan.⁵² Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok sebagai berikut :

Kelompok 1 (K1) : menggunakan propofol 2 mg/kgBB sebagai obat anestesi intravena induksi anestesi umum.

Kelompok 2 (K2) : menggunakan tiopental 4,5 mg/kgBB sebagai obat anestesi intravena induksi anestesi umum.

Skema penelitian dapat digambarkan sebagai berikut :

R = KDS 1 → propofol 2 mg/kgBB → KDS 2
KDS3 → tiopental 4,5 mg/kgBB → KDS 4

KDS 1 dan KDS 3 : kadar SGOT dan SGPT sebelum tindakan

KDS 2 dan KDS 4 : kadar SGOT dan SGPT setelah tindakan

4. 2. Tempat dan waktu penelitian

Tempat penelitian adalah Instalansi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang dan tempat melakukan pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi

Semarang. Waktu penelitian dimulai setelah proposal disetujui dan tercapai sampel yang telah ditetapkan.

4. 3. Sampel penelitian

Cara pengambilan sampel *consecutive sampling* yaitu : diambil dari pasien yang akan dan menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RS dr.Karyadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4. 3.1. Kriteria inklusi :

- Usia antara 14-50 tahun
- Status fisik ASA I-II
- Menjalani operasi dengan anestesi umum
- *Informed consent* (+)
- Berat badan normal (Brocca 90% -110%).

4. 3.2. Kriteria eksklusi

- Pasien dengan kontra indikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan yaitu tiopental, propofol, isofluran, atrakurium besilat dan fentanil.
- Pasien dengan kadar SGOT / SGPT > normal preinduksi
 - Pasien dengan kelainan fungsi hepar
 - Kelainan jantung
 - Kelainan otot
- Pasien menolak untuk diikutkan dalam penelitian.

4. 3.3. Besar sampel penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:⁵²

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

N : jumlah sampel

Sd : perkiraan simpang baku = 0,14 (*clinical judgement*)

d : selisih rerata kedua kelompok = 0,1 (*clinical judgement*)

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

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

Dari perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel : N = 23,9 orang.

Bila besarnya *dropout* diperkirakan 10%, maka besar sampel setelah koreksi

dropout adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)} = 26,55 \approx 27$$

Dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 27 orang

Total sampel adalah 54 orang dibagi menjadi 2 kelompok

Kelompok 1 (kelompok propofol) : 27 orang

Kelompok 2 (kelompok tiopental) : 27 orang

4. 4. Variabel penelitian

4. 4.1. Variabel bebas

Pemberian propofol dan tiopental pada induksi anestesi umum dengan skala nominal.

4. 4.2. Variabel terikat

Kadar SGOT dan SGPT setelah induksi anestesi umum dengan skala numerik.

4. 4.3. Definisi operasional

1. Pemberian propofol.

Ialah propofol sebagai obat induksi anestesi diberikan pada kelompok I dengan dosis 2 mg/kgBB intravena pada saat induksi anestesi umum.

2. Pemberian tiopental.

Ialah tiopental sebagai obat induksi anestesi diberikan pada kelompok II dengan dosis 4,5 mg/kgBB intravena pada saat induksi anestesi umum.

3. Kadar SGPT dan SGOT

Adalah kadar SGPT dan SGOT dalam serum yang ditetapkan dengan metode *Dimension® clinical chemistry system* dan dengan satuan U/L.

4. 5. Bahan dan alat penelitian

a) Bahan dan alat yang digunakan untuk pengambilan spesimen sebelum perlakuan

- spuit 10 cc
- tabung *vaccum* plastik

b) Bahan dan alat yang digunakan selama perlakuan

- Monitor Siemens SC 7000, untuk mengukur tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen dan suhu tubuh penderita.
- Kateter intra vena 18 G dan set infus.
- Semprit disposibel 10 cc, 5 cc dan 3 cc.
- Propofol injeksi.
- Tiopental injeksi.
- Fentanil injeksi.
- Atrakurium besilat injeksi.
- Isofluran.
- Tramadol
- Oksigen.
- Nitrogen oksida.
- Aqua pro injeksi.

c) Bahan dan alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sesudah perlakuan.

- Spuit 10 cc
- Tabung *vaccum* plastik

d) Bahan & alat yang digunakan untuk pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT

- Tabung mikro
- Rak sampel
- Pipet volumetrik μ l
- Reagen SGOT

R₁ botol 1 buffer fosfat pH 7,4 104 mmol/l, L aspartat 260 mmol/l botol 1a enzim/koenzim NADH 0,23 mmol/l, MDH 0,7 U/l, LDH 1,5 U/ml.

R₂ botol 2 α ketoglutarat 75 mmol/l.

- Reagen SGPT

R₁ botol 1 buffer fosfat pH 7,4 104 mmol/l, L alanin 1040 mmol/l botol 1a enzim/koenzim NADH 0,23 mmol/l, LDH 5 U/ml.

R₂ botol 2 α ketoglutarat 113 mmol/l.

4. 6. Prosedur pemeriksaan

4. 6.1. Cara pengambilan spesimen

Seleksi penderita dilakukan pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesia 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*.

Semua penderita dipuasakan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Spesimen diambil dari akses jalur pembuluh darah vena perifer sebanyak 3 cc. Spesimen dimasukkan tabung *vaccum* plastik. Spesimen segera dikirim ke

Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Karyadi sebagai sampel sebelum perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan kadar SGOT, SGPT.

Sebelum masuk ke kamar operasi, semua penderita menerima premedikasi. Fentanil 1,5 µg/kgBB intravena 2 menit sebelum induksi. Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung (LJ) dan saturasi oksigen (SaO₂) diukur 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi. Induksi dilakukan pada kelompok 1 (K1) dengan menggunakan propofol 2 mg/kgBB, sedangkan kelompok 2 (K2) menggunakan tiopental 4,5 mg/kgBB.

Setelah refleks bulu mata hilang, kedua kelompok diberikan atrakurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea. 5 menit setelah perlakuan. TDS, TDD, TAR, LJ, SaO₂ dan suhu tubuh diukur dan dicatat, diukur terus menerus setiap lima menit selama 30 menit. Kurang lebih 10 menit setelah induksi anestesi umum, spesimen darah pada kedua kelompok perlakuan diambil, sebanyak 3 cc, dimasukkan ke dalam tabung *vaccum* plastik. Spesimen segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Karyadi sebagai spesimen sesudah perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT.

Rumatan anestesi dengan menggunakan isofluran 0,8-1,7 vol%, N₂O 70% dan O₂ 30%, tramadol intravena. Atrakurium intermiten diberikan dengan dosis 0,2 mg/kgBB. Kurang lebih 60 menit setelah induksi anestesi umum, spesimen darah pada kedua kelompok perlakuan diambil kembali, sebanyak 3 cc, dimasukkan ke dalam tabung *vaccum* plastik. Spesimen segera dikirim untuk dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT.

Apabila terdapat efek samping obat, maka dicatat dan diberikan terapi yang sesuai.

4. 6.2. Cara kerja dan perlakuan terhadap spesimen⁵³

1. Beri label pada masing-masing tabung.
2. Siapkan tabung

- a. Untuk pemeriksaan SGOT

Persiapan larutan kerja : Larutkan 2 tablet reagen R1 dari botol 1a kedalam botol 1. Campur R1 dan R2 dengan perbandingan R1 : R2 = 5 : 1. Larutan ini stabil 7 hari pada suhu 2⁰-8⁰ C.

Masukkan 500 µl spesimen ke dalam tabung mikro, lalu letakkan pada rak sampel. Pilih program tes SGOT , selanjutnya pengukuran dilakukan alat (λ 340 nm) secara otomatis berturut – turut berupa pengambilan reagen 150 µl, pengenceran dengan H₂O 20 µl dan pengambilan sampel 15 µl. Setelah selesai program akan keluar hasil tes SGOT berupa lembar *print out*.

Nilai rujukan : 6-30 U/L.

- b. Untuk pemeriksaan SGPT

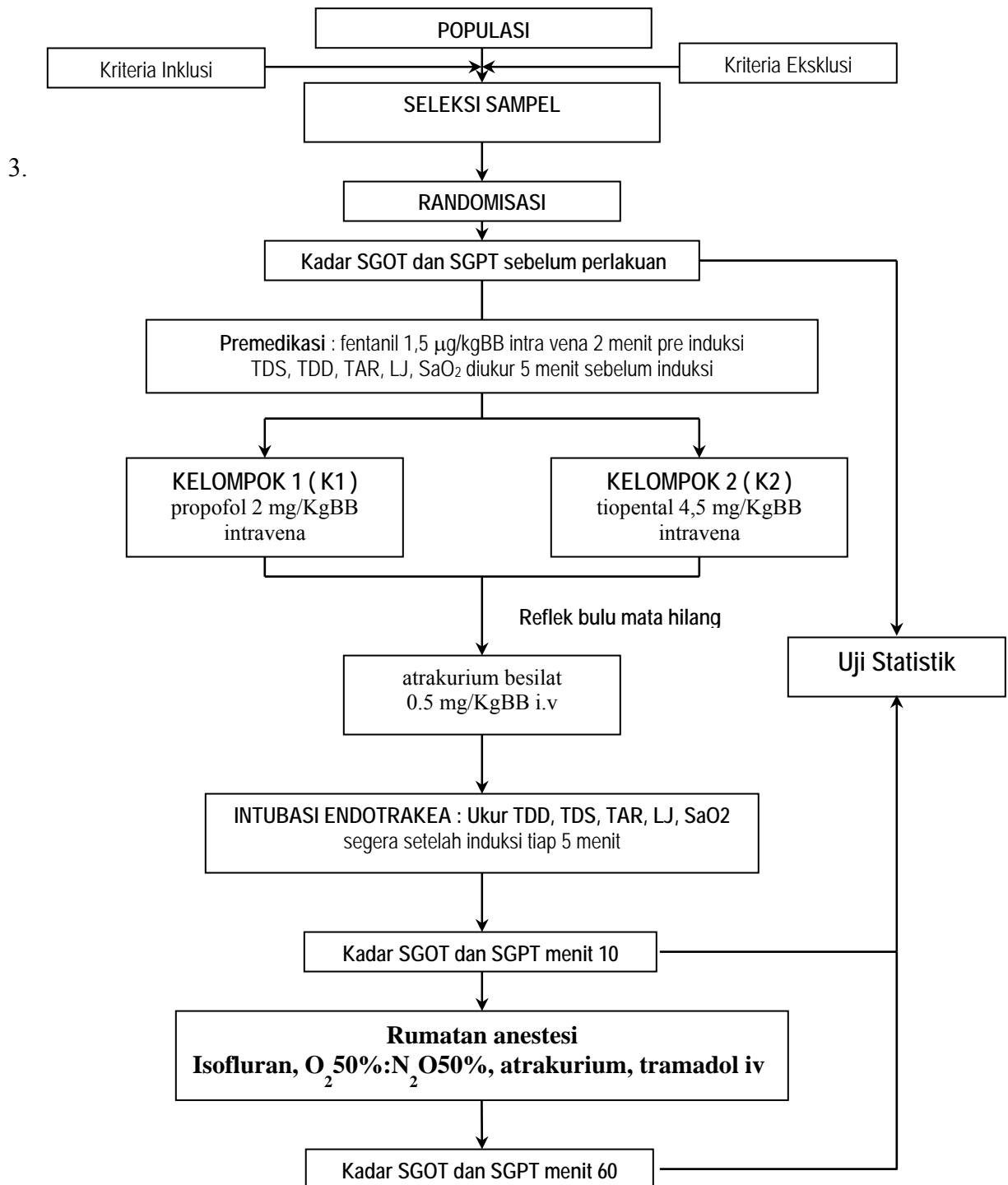
Persiapan larutan kerja : Larutkan 2 tablet reagen R1 dari botol 1a kedalam botol 1. Campur R1 dan R2 dengan perbandingan R1 : R2 = 5 : 1. Larutan ini stabil 7 hari pada suhu 2⁰-8⁰ C.

Masukkan 500 µl spesimen ke dalam tabung mikro, lalu letakkan pada rak sampel. Pilih program tes SGPT, selanjutnya pengukuran dilakukan alat (λ 340 nm) secara otomatis berturut-turut berupa pengambilan reagen 150

μl , pengenceran dengan H_2O 20 μl dan pengambilan sampel 15 μl . Setelah selesai program akan keluar hasil tes SGPT berupa lembar *print out*.

Nilai rujukan : 7-32 U/L.

4.7. Alur penelitian



8. Analisis data

1. Data yang terkumpul kemudian diedit, di-koding dan di-*entry* ke dalam *file* komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning data*.
2. Analisis deskriptif, data yang berskala katagorikal dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden (umur, jenis kelamin, status ASA) menurut 2 kelompok perlakuan (K1 dan K2). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel.
3. Dilakukan uji normalitas distribusi kadar SGOT dan SGPT dengan menggunakan *Kolmogorov-smirnov test*. $p > 0,05$ maka distribusinya normal.
4. Analisis analitik dilakukan untuk menguji perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok dengan *independent-t-test* (data berdistribusi normal) atau menggunakan *Mann-Whitney test* (distribusi data tidak normal).
5. Semua uji analitik menggunakan $\alpha = 0,05$
6. Semua perhitungan statistik menggunakan *software* SPSS 14

BAB 5
HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan pengaruh pemberian tiopental dan propofol terhadap kadar serum aminotrasferase pada induksi anestesi umum pada 54 orang penderita yang menjalani operasi atau tindakan bedah elektif dengan anestesi umum, dengan status ASA I dan II setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing adalah :

Kelompok 1 (K1) : menggunakan propofol 2 mg/kgBB sebagai obat anestesi intravena pada induksi anestesi umum.

Kelompok 2 (K2) : menggunakan tiopental 4,5 mg/kgBB sebagai obat anestesi intravena pada induksi anestesi umum.

Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P
Umur (tahun)	41,30±9,02	39,22 ± 10,73	0,445 ¹
Satus Fisik (n dan %)			
ASA I	11 (40,7%)	14 (51,9%)	0,417 ²
ASA II	16 (59.3%)	13 (48.1%)	
Jenis Kelamin (n dan %)			
Laki-Laki	10 (37%)	13 (38,1%)	0,276 ³
Perempuan	17 (63%)	14 (51,9%)	
Tinggi Badan (cm)	155,41±24,50	159,22±4,73	0,278 ¹
Berat Badan (Kg)	59,78±20,91	55,07±8,42	0,859 ¹
<i>BMI</i>	21,53±2,84	21,66±2,70	0,874 ¹

Ket : 1. independent t-test
2. mann-whitney test
3. chi-square test

Nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

$p < 0,05$ = ada perbedaan bermakna

$p > 0,05$ = perbedaan tidak bermakna

Rerata umur kelompok propofol adalah 41,30 tahun ($\pm 9,02$) sedangkan kelompok tiopental 39,22 tahun ($\pm 10,73$). Selisih umur ini, tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,445$). Subyek penelitian terdiri dari 25 ASA I dan 29 ASA II. Pada kelompok propofol subyek ASA I sejumlah 11 dan ASA II sejumlah 16, sedangkan pada kelompok tiopental ASA I ada 14 dan ASA II sejumlah 13 penderita. Berdasarkan jenis kelamin subyek penelitian terdiri dari 23 laki-laki dan 31 perempuan. Pada kelompok propofol subyek laki-laki sejumlah 10 dan perempuan sejumlah 17, sedangkan pada kelompok tiopental subyek laki-laki ada 13 dan perempuan sejumlah 14 penderita. Rerata tinggi badan kelompok propofol adalah 155,41 cm ($\pm 24,50$) sedangkan kelompok tiopental 159,22 ($\pm 4,73$), tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok pada rerata tinggi badan ($p=0,278$). Rerata berat badan kelompok propofol adalah 59,78 Kg ($\pm 20,91$) sedangkan kelompok tiopental 55,07 Kg ($\pm 8,42$), tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok pada rerata berat badan ($p=0,859$).

Tabel 7. Jenis operasi

Jenis operasi (n dan %)	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P
- FESS	3 (11,1%)	6 (22,2%)	0,337
- Tonsilektomi	2 (7,4%)	4(14,8%)	
- MOW	4 (14,8%)	2 (7,4%)	
- Thiroidectomy	1 (3,7%)	3 (11,1%)	
- Laparatomi	6 (22,2%)	3 (11,1%)	
- Biopsi	2 (7,4%)	1(3,7%)	
- Histerektomi	3 (11,1%)	1 (3,7%)	
- ORIF	3 (11,1%)	4 (14,8%)	
- Mastectomi	3 (11,1%)	3 (11,1%)	

Ket : mann-whitney test

Nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p>0,05$). Pada tabel 7 jenis operasi pada kelompok propofol dan tiopental berbeda secara tidak bermakna ($p=0,337$).

5.2 Tekanan darah, tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung, saturasi oksigen

Table 8. Tanda vital sebelum perlakuan

Tanda vital	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P
Tekanan Darah Sistolik	131,85 \pm 18,57	129,92 \pm 17,47	0,696 ¹
Tekanan Darah Diastolik	77,07 \pm 8,19	77,78 \pm 12,99	0,813 ¹
TAR (mmHg)	90,15 \pm 11,09	92,07 \pm 14,72	0,589 ¹
HR (x/menit)	84,52 \pm 14,24	87,81 \pm 14,75	0,407 ¹
Saturasi O2 (%)	99,93 \pm 0,38	99,96 \pm 0,19	0,979 ²

Ket : 1. independent t-test

2. mann-whitney test

Nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku, pada tabel 8 baik pada tekanan darah sistolik, diastolik, TAR, HR, dan saturasi O₂ kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p>0,05$)

Tabel 9 Perbandingan TDS, TDD, TAR, Laju Jantung dan SO₂ kedua kelompok setelah perlakuan.

Karakteristik pemeriksaan	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P*
Waktu			
TD Siastolik (mmHg)			
1 menit pasca bedah	128,70±19,35	126,93±13,06	0,694 ¹
5 menit pasca bedah	118,44±21,96	125,29±14,26	0,181 ¹
10 menit pasca bedah	118,63±23,83	127,19±18,34	0,145 ¹
15 menit pasca bedah	120,44±24,99	121,15±17,16	0,904 ¹
20 menit pasca bedah	124,63±21,18	120,74±12,83	0,419 ¹
25 menit pasca bedah	123,26±19,45	118,96±14,35	0,360 ¹
30 menit pasca bedah	123,07±19,06	117,15±12,99	0,188 ¹
TD Diastolik (mmHg)			
1 menit pasca bedah	74,70±10,28	70,74±11,28	0,183 ¹
5 menit pasca bedah	69,19±13,96	70,37±13,13	0,749 ¹
10 menit pasca bedah	70,41±14,45	70,33±12,80	0,984 ¹
15 menit pasca bedah	73,59±18,52	71,74±12,50	0,668 ¹
20 menit pasca bedah	75,33±13,99	73,15±11,73	0,537 ¹
25 menit pasca bedah	74,56±13,54	68,48±11,87	0,086 ¹
30 menit pasca bedah	73,81±14,30	66,85±12,85	0,065 ¹
TAR (mmHg)			
1 menit pasca bedah	88,82±15,94	82,70±12,21	0,120 ¹
5 menit pasca bedah	82,22±17,73	88,33±11,96	0,144 ¹
10 menit pasca bedah	83,29±17,42	89,85±16,05	0,157 ¹
15 menit pasca bedah	86,48±21,19	88,03±13,07	0,747 ¹
20 menit pasca bedah	90,18±16,20	88,81±9,94	0,710 ¹
25 menit pasca bedah	88,15±16,20	84,52±14,24	0,386 ¹
30 menit pasca bedah	88,78±16,93	86,29±13,30	0,552 ¹
HR (x/mnt)			
1 menit pasca bedah	87,15±13,05	86,67±17,23	0,908 ¹
5 menit pasca bedah	85,00±14,49	87,30±16,99	0,595 ¹
10 menit pasca bedah	83,70±15,95	87,78±15,83	0,351 ¹
15 menit pasca bedah	84,18±14,08	84,22±15,83	0,993 ¹
20 menit pasca bedah	85,22±12,80	83,85±17,70	0,746 ¹
25 menit pasca bedah	85,00±14,91	82,74±16,90	0,605 ¹
30 menit pasca bedah	83,37±13,58	82,11±16,49	0,761 ¹
Saturasi O₂ (%)			
1 menit pasca bedah	100,00± 0,00	99,81± 0,55	0,078 ²
5 menit pasca bedah	100,00± 0,00	99,81± 0,55	0,078 ²
10 menit pasca bedah	99,96± 0,19	99,70± 0,77	0,148 ²
15 menit pasca bedah	99,93± 0,27	99,78± 0,58	0,358 ²
20 menit pasca bedah	99,89± 0,42	99,78± 0,64	0,606 ²
25 menit pasca bedah	99,93± 0,27	99,78± 0,64	0,570 ²
30 menit pasca bedah	99,96± 0,19	99,85± 0,45	0,295 ²

Ket : ¹ = independent t-test

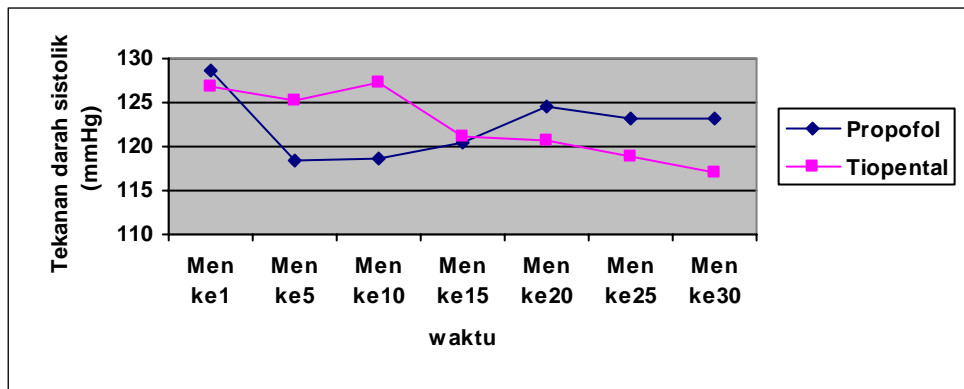
² = mann-whitney test

$p < 0,05$ * Terjadi perbedaan bermakna

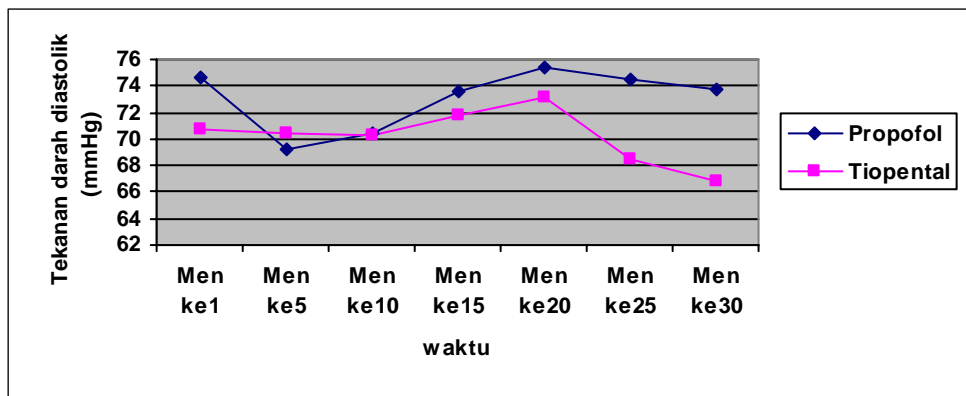
Dari tabel 9 diatas dapat dilihat bahwa untuk variabel tekanan darah sistolik dan diastolik, tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap reratanya antara kelompok propofol dan tiopental.

Begitu juga dengan variabel tekanan arteri rerata (TAR), HR, dan saturasi oksigen antara kelompok propofol dan tiopental juga tidak ditemukan perbedaan yang bermakna.

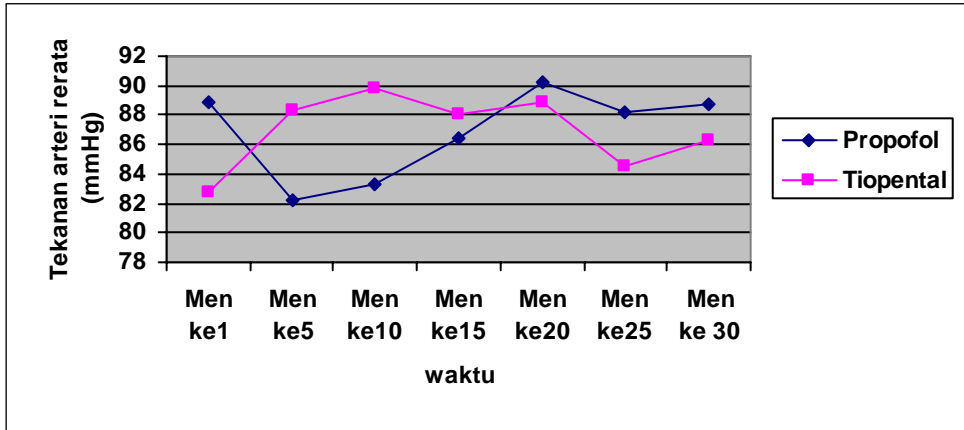
Keempat variabel ini diperbandingkan nilai reratanya yang diambil pada pra anestesi, menit 1 sampai menit ke 30, tapi tak satupun uji beda yang menunjukkan perbedaan bermakna.



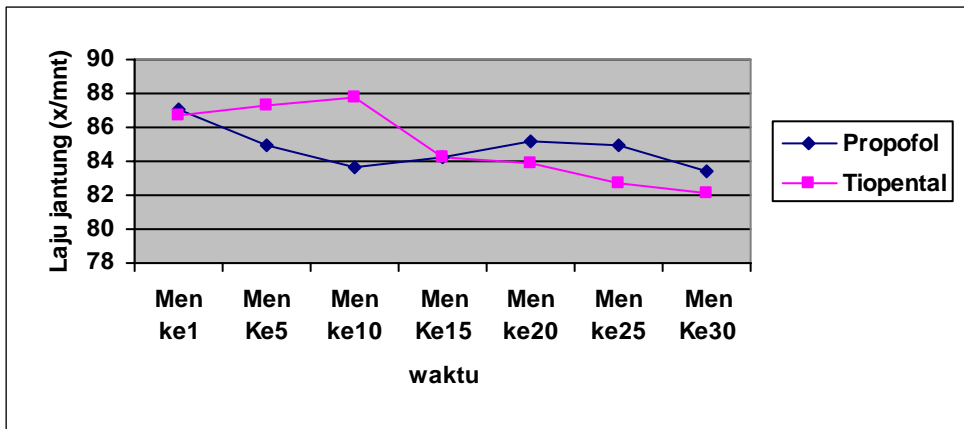
Grafik 1. Tanda vital kelompok (tekanan darah sistolik)



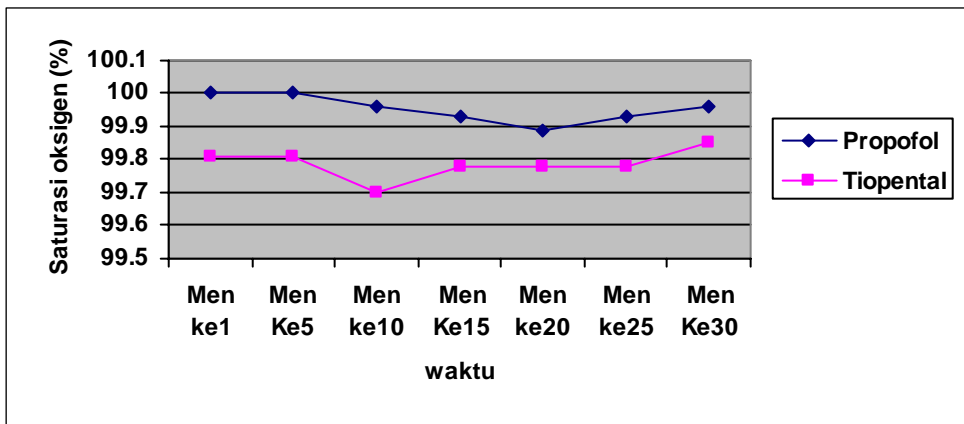
Grafik 2. Tanda vital kelompok (tekanan darah diastolik)



Grafik 3. Tanda vital kelompok (tekanan arteri rerata)



Grafik 4. Tanda vital kelompok (laju jantung)



Grafik 5. Tanda vital kelompok (saturasi oksigen)

5.3. Kadar SGOT dan SGPT pada masing-masing kelompok

5.3.1 Pada kelompok propofol

Rerata kadar SGOT pada kelompok propofol menunjukkan peningkatan pada menit ke 10 dibanding awal, lalu meningkat pada menit ke 60.

Sedangkan rerata kadar SGPT pada kelompok propofol menunjukkan peningkatan juga pada menit ke 10 dibanding menit awal dan menurun pada menit ke 60.

Tabel 10. Rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok propofol

Waktu pemeriksaan	SGOT (U/L) (n=27)	SGPT (U/L) (n=27)
Sebelum Perlakuan	19,93±6,18	23,15±5,10
Menit ke 10	21,89±5,83	24,04±3,45
Menit Ke 60	25,04±9,12	21,26±4,25

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar SGOT menit ke 10 dengan pra anestesi dan terdapat perbedaan bermakna menit ke 60 dengan kadar SGOT pra anestesi pada kelompok propofol ($p=0,012$).

Pada uji beda SGPT kelompok propofol tidak terdapat perbedaan bermakna kadar SGPT pra anestesi dengan menit 10 ($p>0,05$) dan terdapat perbedaan yang bermakna pada menit 60 ($p=0,001$). (tabel 11)

Tabel 11. Uji beda kadar SGOT dan SGPT pada kelompok propofol pra perlakuan

Waktu	(SGOT)	(SGPT)
Menit ke 10	P = 0,077 ¹	P = 0,187 ¹
Menit ke 60	P = 0,012 ^{1*}	P = 0,001 ^{1*}

¹ = Pair t test

* Signifikan ($p < 0,05$)

5.3.2 Pada kelompok tiopental

Sedangkan rerata kadar SGOT pada kelompok tiopental menunjukkan peningkatan pada menit ke 10 dibanding awal, lalu menurun pada menit ke 60.

Sedangkan rerata kadar SGPT pada kelompok tiopental menunjukkan peningkatan juga pada menit ke 10 dibanding menit awal dan menurun pada menit ke 60.

Tabel 12. Rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok tiopental

Waktu pemeriksaan	SGOT (U/L) (n=27)	SGPT (U/L) (n=27)
Sebelum Perlakuan	19,74±5,88	25,37±8,15
Menit ke 10	23,41±6,87	27,00±9,76
Menit Ke 60	19,85±5,49	24,07±6,51

Terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar SGOT menit ke 10 dengan kadar SGOT pra anestesi pada kelompok tiopental ($p=0,000$) dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan menit ke 60 ($p > 0,05$). (tabel 12)

Pada uji beda SGPT kelompok tiopental juga tidak terdapat perbedaan bermakna kadar SGPT pra anestesi dengan menit 10 dan 60 ($p > 0,05$).

Tabel 13. Uji beda kadar SGOT dan SGPT pada kelompok tiopental pra perlakuan

Waktu	(SGOT)	(SGPT)
Menit ke 10	P = 0,000 ^{1*}	P = 0,140 ¹
Menit ke 60	P = 0,884 ¹	P = 0,246 ¹

¹ = Pair t test

* Signifikan ($p < 0,05$)

5.4. Kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok

Table 14. Perbedaan rerata kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok

Kadar SGOT/SGPT (U/L)	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P
SGOT			
Sebelum Perlakuan	19,93±6,18	19,74±5,88	0,911 ¹
Menit ke 10	21,89±5,83	23,41±6,87	0,567 ²
Menit Ke 60	25,04±9,12	19,85±5,49	0,014 ^{1*}
SGPT			
Sebelum Perlakuan	23,15±5,10	25,37±8,15	0,236 ¹
Menit ke 10	24,04±3,45	27,00±9,76	0,503 ²
Menit Ke 60	21,26±4,25	24,07±6,51	0,066 ¹

1 = Uji Independent t test

2 = Mann Whitney Test

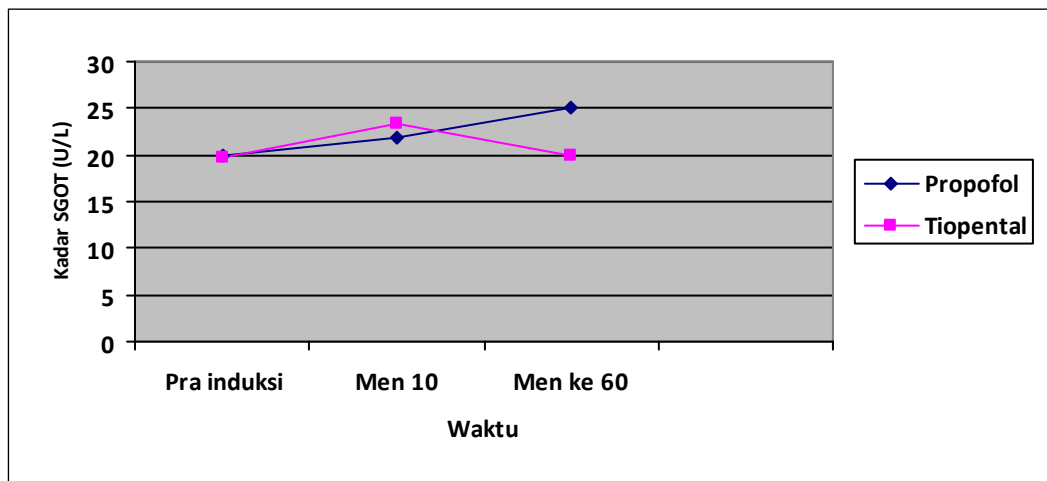
* Signifikan ($p < 0,05$)

5.4.1 Kadar SGOT

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, pada tabel 14 digambarkan bahwa secara umum kadar SGOT sebelum diberi perlakuan kelompok propofol

19,93($\pm 6,18$) dan tiopental 19,74 ($\pm 5,88$) tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p=0,911$).

Hal yang sama juga ditemukan pada menit ke 10 dimana tidak ditemukan perbedaan yang bermakna rerata kadar SGOT pada kedua kelompok ($p>0,05$), kemudian yang sudah diberi perlakuan antara kelompok propofol dan tiopental terhadap kadar SGOT menit ke 60 terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,014$) (tabel 14).



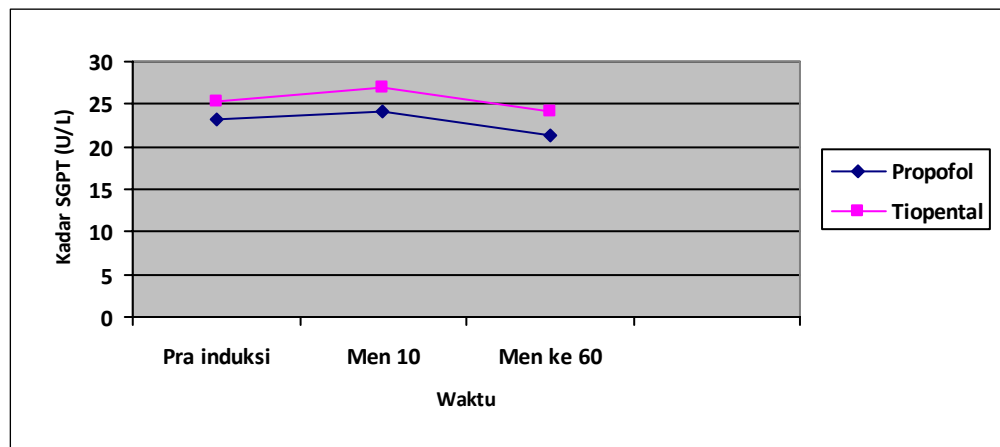
Grafik 1. Nilai rerata kadar SGOT

5.4.2 Kadar SGPT

Rerata kadar SGPT sebelum diberi perlakuan kelompok propofol adalah $23,15 \pm 5,10$ sedangkan pada kelompok tiopental $25,37 \pm 8,15$. Hasil uji beda tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok $p=0,236$ ($p>0,05$).

Hal yang sama juga ditemukan pada menit ke 10 dimana tidak ditemukan perbedaan yang bermakna rerata kadar SGPT pada kedua kelompok ($p>0,05$),

Perubahan pada kedua kelompok pada menit 60 terjadi penurunan kadar SGPT pada kedua kelompok dan hasil uji beda keduanya menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p=0,066$)



Grafik 2. Nilai rerata kadar SGPT

5.4 Efek samping obat

Tabel 15. Efek samping pemberian obat pada kedua kelompok perlakuan.

Efek samping	Kelompok Propofol (n=27)	Kelompok Tiopental (n=27)	P
Tidak ada Efek	26 (96,3%)	25 (92,6%)	0,556
Alergi	1 (3,7%)	2 (7,4%)	

Keterangan : Uji statistik menggunakan Mann whitney test dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Dari tabel 15 diatas terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping obat yang timbul pada kelompok propofol dibandingkan kelompok tiopental ($p>0,05$)

BAB 6

PEMBAHASAN

Aktifitas serum aminotransferase (SGOT/SGPT) meningkat pada semua tipe trauma hepar. Aminotransferase merupakan indikator yang baik untuk kerusakan hati apabila SGPT dan SGOT keduanya meningkat. SGOT dan SGPT penting didalam obat-obatan industrial untuk menentukan apakah orang-orang yang terkena karbon tetraklorida, kloroform atau pelarut lain yang tidak digunakan didalam industri kimia dan lain-lain menimbulkan kerusakan hati. Pelarut-pelarut ini menyebabkan degenerasi hati yang mengakibatkan kebocoran berbagai enzim kedalam sel darah dari hati yang terluka.

Pada penelitian ini kedua kelompok, kelompok I (kontrol) dan kelompok II (perlakuan) yang menggunakan propofol dan tiopental sebagai *agent* untuk induksi anestesi, dari data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, jenis operasi, dan status fisik penderita serta karakteristik klinis penderita sebelum induksi, dapat kita lihat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok perlakuan.

Sama seperti halnya data dasar, untuk variabel tekanan darah baik sistolik, maupun diastolik, tekanan arteri rerata dan nadi didapatkan perbedaan yang tidak bermakna. Data ini berdasarkan pada pengukuran pra anestesi, menit 1 sampai dengan menit 30, dimana pada masing-masing pengukuran tidak didapatkan adanya beda antara dua kelompok. Hal ini dapat mendefinisikan bahwa disamping propofol dan tiopental tidak menimbulkan

perubahan yang berbeda selama perioperatif status hidrasi dan stres operasi juga dianggap sama.

Pada tabel 10 tampak bahwa secara umum dari waktu pra induksi sampai sesaat setelah induksi terjadi kenaikan kadar SGOT dan SGPT namun tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa pada penelitian ini, induksi anestesi dengan propofol dan tiopental tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada kadar SGOT dan SGPT. Kadar SGOT antar kelompok berbeda secara bermakna terjadi pada waktu menit ke 60.

Kadar SGOT pada kelompok propofol pada pra anestesi, menit ke 10, menit ke 60 terjadi perubahan nilai rerata. Terjadi peningkatan nilai rerata pada menit ke 10 ($21,89 \pm 5,83$) dari $93 \pm 6,18$ pra induksi dan selanjutnya naik pada menit ke 60 ($25,04 \pm 9,12$). Pada kelompok ini kadar SGPT meningkat dari rerata $23,15 \pm 5,10$ pra induksi menjadi rerata $24,04 \pm 3,45$ menit 10 dan menurun rerata menit ke 60 ($21,26 \pm 4,25$).

Hasil ini tidak mendukung penelitian Chouker tahun 2004, menggunakan propofol 2-3 mg/kgBB untuk induksi anestesi hasilnya terdapat kenaikan yang bermakna kadar SGOT dan SGPT pada hari pertama *post* operasi dibandingkan kadar pada preoperatif. Kenaikan kadar SGOT dan SGPT ini dapat terjadi oleh karena propofol sebagai obat anestesi mungkin berpotensi menghambat sitokrom yang dapat menghambat aktifitas isoensim secara signifikan dan mereduksi metabolisme substrat sitokrom. Inhibisi ini terjadi pada tingkat *post-expression*, dan penggunaan konsentrasi propofol secara klinik tidak mempengaruhi ekspresi protein sitokrom. Propofol kemudian berinteraksi menginduksi obat pada aktifitas sitokrom P450 dengan dosis klinik. Propofol, 8%-nya terikat protein plasma, sangat lipofilik sehingga dengan cepat terdistribusi ke jaringan

yang kaya pembuluh darah. Dan ini menyebabkan cepatnya aksi dari propofol dibanding dengan tiopental. Kadar dalam plasma juga cepat menurun. Propofol tidak berpengaruh terhadap fungsi hati dan ginjal. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya perubahan pada fungsi enzim hati.

Pada penelitian ini pemberian tiopental menyebabkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang tidak bermakna. Pada kelompok ini kadar SGOT meningkat dari rerata $19,74 \pm 5,88$ pra induksi menjadi rerata $23,41 \pm 6,87$ menit 10 dan menurun rerata $19,85 \pm 5,49$ menit 60 paska operasi. Pada kelompok ini kadar SGPT meningkat dari rerata $25,37 \pm 8,15$ pra induksi menjadi rerata $27,00 \pm 9,76$ menit 10 dan menurun rerata $24,07 \pm 6,51$ menit ke 60. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sentihilkumar tahun 1999 dan Orii tahun 2000, yang mendapatkan kenaikan kadar SGOT dan SGPT akibat pemberian induksi tiopental 5 mg/kgBB. Kenaikan kadar SGOT dan SGPT ini kemungkinan besar disebabkan bahwa golongan barbiturat menurunkan aliran darah di hepar dan terjadi induksi metabolisme obat pada mikrosom, yang berikatan dengan sitokrom P450 akan mempengaruhi metabolisme berbagai macam obat. Pada pemberian dalam jangka waktu lama akan terjadi induksi enzim dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan *oksidase* campuran P450 serta peningkatan metabolisme obat yang lain di hepar. Tiopental dapat menurunkan aliran darah hati dan laju filtrasi glomerulus, dapat menyebabkan penurunan glikogen di hepar serta penekanan fungsi hepar. Pada ginjal, hanya terjadi sedikit perubahan, tetapi cepat pulih setelah penggunaan tiopental diakhiri. Mekanismenya belum diketahui, tetapi diduga akibat meningkatnya sekresi ADH, vasokonstriksi langsung arteria renalis atau sekunder akibat turunnya tekanan darah dan *cardiac output*. Metabolisme tiopental terutama terjadi di hepar, dan hanya sebagian kecil

(kurang dari 1%) tiopental akan dikeluarkan lewat urin tanpa mengalami perubahan. Metabolisme tiopental terjadi sangat lambat dan akan didistribusikan ke hati. Pulih sadar yang cepat setelah pemberian disebabkan oleh karena pemecahan tiopental dalam hepar yang cepat.

Penelitian ini juga disebutkan bahwa sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian tiopental terhadap kadar SGOT ditemukan perbedaan yang bermakna antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian tiopental pada menit 60 dengan $p = 0,014$ ($p < 0,05$). Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kotake tahun 2001, induksi anestesi dengan tiopental setelah 1 jam terdapat peningkatan kadar SGOT. Pada menit ke 60 ini trauma operasi sudah terjadi tetapi kadar SGOT pada kelompok tiopental menurun, hal ini menunjukkan bahwa induksi anestesi dengan tiopental menurunkan kadar SGOT dalam sirkulasi selama operasi. *Clearance* propofol sebagian terjadi di hepar dan paru-paru. Peningkatan SGOT pada banyak keadaan mencerminkan distribusi enzim relatif lebih luas diberbagai organ di bandingkan SGPT seperti pada jantung, otot, ginjal, pankreas. Adanya peningkatan jumlah enzim merupakan konsekuensi dari cedera sehingga molekul-molekul intra sel dapat lolos keluar. Pada sel hati yang mengalami kerusakan enzim-enzim yang dalam keadaan normal terdapat didalam sel hepar masuk peredaran darah tubuh ke organ-organ. Kelainan diluar hati khususnya kolaps sirkulasi gagal jantung kongesti, dan infark jantung meningkatkan kadar aminotransferase karena sel hati yang dekat vena sentralis dalam setiap lobus mudah dipengaruhi hipoksia, yang ditengah lobus mengalami kerusakan bila hipotensi menyebabkan jumlah darah yang masuk kedalam hati berkurang.

Pada penelitian ini terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping obat timbul pada kelompok propofol dibandingkan kelompok tiopental ($p > 0,05$). Dimana pada kelompok propofol 1 pasien alergi dibandingkan tiopental dengan 2 pasien alergi paska induksi. Hal ini mengartikan bahwa pemilihan agent intravena anestesi propofol atau tiopental untuk pembedahan tidak berbeda efeknya.

Respons stres adalah suatu keadaan dimana terjadi perubahan-perubahan fisiologis tubuh sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh keadaan-keadaan seperti syok, trauma, operasi, anestesi, gangguan fungsi paru, infeksi dan gagal fungsi organ yang multipel. Pada respons stres akan dilepaskan hormon-hormon yang dikenal sebagai neuroendokrin hormon yaitu : ADH, aldosteron, angiotensin II, cortisol, epinephrin dan norepinephrin. Hormon-hormon ini akan berpengaruh terhadap beberapa fungsi fisiologik tubuh yang penting dan merupakan suatu mekanisme kompensasi untuk melindungi fungsi fisiologik tubuh.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *agent* anestesi intravena propofol dan tiopental untuk induksi anestesi dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada awal pembedahan dan penggunaan tiopental selama pembedahan menurun kadar SGOT secara bermakna, masih dalam nilai rujukan dibandingkan penggunaan anestesi intravena propofol yaitu pada menit ke 60.

Diharapkan dengan adanya penelitian ini , maka dapat dijadikan pertimbangan tambahan dalam memilih obat anestesi intravena terutama pada pasien dengan kelainan fungsi hepar atau kondisi tertentu (hepatitis, iskemik, pankreatitis, cedera otot)

BAB 7
SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Terdapat perbedaan bermakna kadar SGOT dan tidak bermakna kadar SGPT pada menit ke 10 serta perbedaan tidak bermakna kadar SGOT, SGPT menit ke 60 sesudah pemberian tiopental 4,5 mg/kgBB .
2. Terdapat perbedaan tidak bermakna kadar SGOT, SGPT pada menit ke 10 dan bermakna kadar SGOT, SGPT menit ke 60 sesudah pemberian propofol 2 mg/kgBB.
3. Kadar SGOT sesudah pemberian propofol 2 mg/kgBB lebih tinggi bermakna dibandingkan tiopental 4,5 mg/kgBB pada menit ke 60.

7.2 Saran

1. Kedua obat ini dapat dijadikan dasar pertimbangan dalam memilih obat anestesi pada induksi anestesi umum, karena meskipun terdapat perubahan kadar SGOT secara statistik berbeda bermakna pada pemberian propofol dibanding tiopental, namun nilai rerata masih dalam batas nilai rujukan (6-30 U/L).
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh tiopental sebagai obat anestesi pada induksi anestesi umum terhadap fungsi hepar dalam jangka waktu yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maria Almira. Biotransformasi obat. Dalam : Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. ed 6. Terjemahan Anwar Agoes. Jakarta : EGC, 1998 ; 53-65.
2. Dennis WC. Hepatobiliary disease and Anesthesia In : Collin VJ. ed. Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. 4th ed. Chicago : William and Wilkins, 1996 ; p 395-415.
3. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology 2nd ed. Prentice-Hall International Inc, 1996; p 625-35.
4. Huriawati Hartanto. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium (Terjemahan). ed 11. Jakarta : EGC, 2002 ; 341-71.
5. Siti Boedina Kresno. Tinjauan Klinis Atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium (Terjemahan). Jakarta : EGC, 1995 ; 301-30.
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. London : Blackwell Publishing, 2002 ; p 25-30.
7. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice . 3rd. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1999 ; p 140 – 5.
8. Hutton P, Faroqui M. The Liver and Anaesthesia. In : Healy TEJ, Cohen PJ. eds. A Practice of Anesthesia 6th ed. Singapore : PG Publishing Pte Ltd, 1995 ; p 769-807.
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatile Anesthetic Agent. In : Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 ; p 127-51.
10. Muhardi Muhiman, Said Latief, Gunawan Basuki. Anestesiologi. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UI. Jakarta : CV Infomedika, 1989 ; 93-102.
11. Julien FB, Rodney G, Michael N, et al. Propofol : An update on its clinical use . Anesthesiology 1994 ; 81: 1005-43.
12. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Intravenous anaesthesia. In Lee's synopsis of anesthesia. 12th ed. Oxford : Butterworth Co, 1999 ; p 175-8.
13. Clarke RSJ. Intravenous anaesthetic agent : induction and maintenance. In : Healy TEJ, Cohen PJ. eds. A Practice of anaesthesia. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995 ; p 91-101.
14. Said Latif, Kartini Suryadi, Ruswan Dachlan. Petunjuk Praktis Anestesiologi. ed 2. Bagian Anestesiologi Dan Terapi Intensif FK UI. Jakarta, 2007 ; 9-33.
15. Cucchiara R. F, Miller E. D, Reves J. G. Nonbarbiturate Intravenous Anesthesia. 9th ed. In : Ronald.D. Miller. ed. Anesthesia, 2005 ; p 249-56.
16. Trevor AJ., Miller RD. Obat anestesi umum. Dalam : Katzung BG. ed. Farmakologi dasar dan klinik. ed 6. Terjemahan Anwar Agoes. Jakarta : EGC, 1998 ; 400-12.
17. Collins VJ. Sedative and hypnotic drugs : Barbiturates. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. 4th ed. In : Collins VJ. ed. Baltimore : William & Wilkins, 1996 ; p 513-25.

18. Satoto D, Thaib MR. Obat anestetika intravena. Dalam : Muhiman M, Thaib MR, Sunatrio S, Dachlan R. Anestesiologi. Jakarta : Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1989 ; 65-7.
19. Kennedy SK. Nonopioid intravenous anesthetics. In : Longnecker DE., Murphy FL. eds. Introduction to anesthesia. 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 ; p 88-92.
20. Stoelting RK. Barbiturates. In : Stoelting RK. ed. Pharmacology and Physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1991 ; p 102-17.
21. Senthilkumar, Saxena A, Kathirvel S, Kannan T. R, Trikha A, Mohan V. The Safety and Efficacy of Prophylactic Ondansetron in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 1340-5.
22. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Chang K Takayama T, et al. Effects of Amrinone on Ischemia Reperfusion Injury In Cirrhotic Patients Undergoing Hepatectomy : A Comparative Study With Prostaglandin E₁. *British Journal of Anaesthesia* 2000 ; 85 (3) : 389-95.
23. Kotake Y, Takeda J, Matsumoto, Tagawa M, Kikuchi H. Subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic. *British Journal of Anaesthesia*, 2001 ; Vol. 87 (5) : 774-7.
24. Choukèr A, Schachtner T, Schauer T, Dugas M, Lohe F, Martignoni A, et al. Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. *British Journal of Anaesthesia* 2004 ; 93 (2) : 204-11.
25. Mervyn M, Nathan M.B . Anesthesia and the Hepatobiliary System. In : Miller RD.ed. Anesthesia. 5th ed. New York : Churchill Livingstone, 2005 ; p 1960-70.
26. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice . 3rd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1999 ; p 35-72.
27. Collins VJ. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. 4th ed. In : Collins VJ. ed. Baltimore : William & Wilkins, 1996 ; p 1-87.
28. Neil E. F, Paul S P, David C. Cardiovascular Pharmacology. In : Ronald.D. Miller. ed. Anesthesia. 9th ed. Philadelphia, 2005 ; p 191-215.
29. Marc G. S, George H. L. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clinical Chemistry*. 1997 ; 43 : 1512-26.
30. Andry Hartono. Biokimia Harper (Terjemahan). ed 25. Jakarta : EGC, 2003 ; 297-300.
31. Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Fluinois J. P, Perdrix J. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *British journal of Anesthesia*. 1998 ; 80 : 788-95.
32. [Yang LQ](#), [Yu WF](#), [Cao YF](#), [Gong B](#), [Chang Q](#), [Yang GS](#). Potential inhibition of cytochrome P450 3A4 by propofol in human primary hepatocytes. [World J Gastroenterol](#). 2003 ; 9 (9) : 1959-62.
33. Amrein R, Hetzel W, Allen SR. Co – induction of anaesthesia : the rationale. *European Journal of Anaesthesiology* 1995 ; 12 : 5-11.

34. Dabbaus A.S, Rizk L.B. A combination of alFentanil – lidocain- propofol better intubating condition than Fentanil – lidocain – propofol in the absence of muscle relaxan.Can J Anesthesi 2003 ; 50 : 116-20.
35. Taha S, Siddik S, Alameddine M. Propofol is superior to Tiopental for intubation without muscle relaxant. Can J Anesthesi 2005 ; 52 : 249-53.
36. Elvan, Gulden U. Propofol Not thiopenton or etomidate with remifentanil provides adequate intubating condition the absence of neuromuscular blockade. Can J Anesthesi 2003 ; 50 : 108-15.
37. Stoelting RK. Inhaled anesthetics. In : Stoelting RK. ed. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Phyladelphia : JB Lippincott Company 1991 ; 35-63
38. Boswell MV., Collins VJ. Fluorinated ether anesthetics. In : Collins VJ. ed. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore : William & Wilkins, 1996 ; 687-91.
39. Duthie DJR. Remifentanil and tramadol, recent advances in opioid pharmacology. Br. J. Anaesth. 1998 ; 81: 51-7.
40. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Acute pain management. In : Lee's synopsis of anesthesia.12th ed. Oxford : Reed Education and Professional Publishing Ltd., 1999 ; 81-2.
41. Sigh M. Stress Respponse And Anaesthesia Altering the peri and post-operative Management. Indian J Anesth 2003 ; 47 : 427-34.
42. Stoelting RK. Pharmacology and physiologi in anesthetic practice 3th ed. Philadelphia : J.B. Lippincott - Raven , 1999 ; p 736 – 47.
43. Irawati Setiawan. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Terjemahan). ed 9. Jakarta : EGC, 1997 ; 1103-7.
44. Maggy Thenawidjaja. Dasar – Dasar Biokimia (Terjemahan). Jilid 2. Jakarta : Erlangga, 1995 ; 218 -48.
45. Carla A B, Edward R A., David E. Principles of Clinical Enzymology. In : Tietz. ed. Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Philadelphia : Elsevier Inc, 2006 ; p 1770-80.
46. Mohammad Sadikin. Biokimia Enzim. Jakarta ; Penerbit Widya Medika, 2002 : 280-309.
47. Elvan, Gulden U. Propofol Not thiopenton or etomidate with remifentanil provides adequate intubating condition the absence of neuromuscular blockade. Can J Anesthesi 2003 ; 50 : 108-15.
48. Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB. Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 798-803.
49. 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.
50. Joenoerham J, Latief SA. Anestesia umum. Dalam : Muhiman M., Thaib MR., Sunatrio S., Dachlan R. Anestesiologi. Jakarta : Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1989 ; 93-7.
51. Chambi D, Omoigui S. Precipitation of thiopental by some muscle relaxants. Anesth Analg 1995 ; 81 : 1112.

52. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – dasar metodologi penelitian klinis. ed 2. Jakarta : CV Sagung Seto, 2002 ; 146-54.
53. Hardjoeno. Interpretasi Hasil Tes Laboratorium Diagnostik. ed 4. Makasar : Hasanuddin University Press, 2006 ; 271-82.

JUDUL PENELITIAN :

PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL DAN TIOPENTAL TERHADAP KADAR SERUM AMINOTRANSFERASE PADA INDUKSI ANESTESI UMUM

INSTANSI PELAKSANA :

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip/RSUP. Dr. Kariadi Semarang

**Persetujuan Setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)**

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden Penelitian : (a.l. berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis. : diambil darah & diwawancarai).

Bapak/Ibu Yth. :

Tujuan Penelitian :

Kami akan meneliti tentang perbedaan pengaruh pemberian propofol dan tiopental terhadap kadar serum aminotransferase. Pemeriksaan diambil dari darah vena perifer sebelum pasien ditidurkan dan setelah ditidurkan. Hasilnya akan dibaca dengan alat monitoring SGOT dan SGPT pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi. Bila terjadi hipotensi dapat diatasi dengan mengurangi dosis MAC dari obat inhalasi, atau pemberian efedrin 10 mg intravena. Bila terjadi cegukan dapat diatasi dengan mendalamkan anestesi dengan cara menaikkan MAC atau dengan cara diberi pelumpuh otot. Bila timbul eritema dapat diatasi dengan pemberian obat kortikosteroid misalnya : dexamethason 5 mg/methylprednisolon 125 mg.

Manfaat untuk bapak/ibu :

Pemberian obat anestesi induksi merupakan obat rutin yang digunakan untuk pemeliharaan selama operasi dengan anestesi umum. Pemeriksaan ini bermanfaat untuk pasien yang dioperasi. Pasien dapat mengetahui obat anestesi yang mempengaruhi fungsi hepar dan obat yang digunakan pada pasien dengan indikasi gangguan fungsi hepar, yang akan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas selama dan sesudah operasi, sehingga akan mengurangi lama perawatan pasien dirumah sakit dan menurunkan beban biaya pengobatan pasien. Seluruh biaya penelitian ditanggung peneliti, sehingga tidak membebani pasien.

Tindakan yang akan dialami oleh bapak/ibu :

Pada operasi bapak/ibu akan dilakukan anestesi umum dan diberikan obat bius propofol dan tiopental untuk induksi. Akan diteliti perbedaan antara kelompok yang diberi propofol dengan yang diberikan tiopental terhadap kadar serum aminotransferase.

Apabila dalam perjalanan penelitian nantinya bapak/ibu menghendaki mengundurkan diri, kami akan menghormati keinginan tersebut.

Atas kerjasama dari bapak/ibu kami ucapkan terimakasih.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

SETUJU / TIDAK SETUJU

untuk ikut sebagai responden/sampel penelitian.

Semarang,

2009

Saksi

Nama terang :

Alamat :

Nama terang :

Alamat :

PROTOKOL PENELITIAN
PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL DAN TIOPENTAL
TERHADAP KADAR SERUM AMINOTRANSFERASE PADA INDUKSI
ANESTESI UMUM

A. Identitas penderita

Nama :
Umur :
jenis kelamin : L/P
Jenis Operasi :
Status Fisik : A S A I/II
Tinggi badan : cm
Berat badan : kg

B. Hasil Tes Serum Aminotransferase :

Pra Induksi (sebelum perlakuan)

SGOT :

SGPT :

Setelah induksi (setelah perlakuan)

10 menit :

SGOT :

SGPT :

60 menit :

SGOT :

SGPT :

C. Pemeriksaan :

Pra bedah

Tekanan darah sistolik (mmHg) :

Tekanan darah diastolik (mmHg) :

Tekanan arteri rerata (mmHg) :

Laju jantung (x / menit) :

Saturasi Oksigen :

Pemeriksaan setelah induksi

Menit	TD Sistolik	TD Diastolik	T Arteri rerata	Laju jantung	Saturasi O2
1.					
5.					
10.					
15.					

20.					
25.					
30.					

D. Efek Sampling :

TABEL RANDOM

1	B	11	B	21	B	31	B	41	A	51	B
2	A	12	A	22	A	32	B	42	B	52	B
3	A	13	A	23	B	33	A	43	B	53	A
4	B	14	B	24	B	34	B	44	A	54	A
5	B	15	A	25	A	35	B	45	A		
6	B	16	A	26	A	36	A	46	B		
7	A	17	B	27	A	37	A	47	B		
8	A	18	B	28	B	38	B	48	B		
9	B	19	A	29	B	39	A	49	A		
10	B	20	A	30	A	40	A	50	A		

Keterangan : A = kelompok I (propofol sebagai obat anestesi induksi)
 B = kelompok II (tiopental sebagai obat anestesi induksi)

