



**PENGARUH PENAMBAHAN NATRIUM BIKARBONAT
TERHADAP MULA KERJA BUPIVAKAIN 0,5% PADA
BLOKADE SARAF PERIFER KATAK**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan
melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:

FIKRIE EL MUJAHID

G2A005075

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

SEMARANG

2009

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
ABSTRAK	v
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Bupivakain 0,5%.....	6
2.1.1 Mekanisme Kerja	6
2.1.2 Farmakodinamik	8
2.1.3 Farmakokinetik.....	8
2.2 Pengaruh pH	9
2.3 Aktivitas Motorik	10
2.4 Organ Motorik Amfibi.....	12
2.5 Nervus Iskhiadikus.....	13
2.6 Kerangka Teori.....	14
2.7 Kerangka Konsep.....	15
2.8 Hipotesis Penelitian.....	15
BAB 3 METODOLOGI	
3.1 Rancangan Penelitian	16
3.2 Sampel	16
3.3 Data Penelitian	17
3.4 Bahan dan Alat Penelitian	17

3.5	Cara Pengumpulan Data	18
3.6	Alur Penelitian	20
3.7	Analisis	21
BAB 4 HASIL PENELITIAN		
4.1	Hasil Penelitian	22
BAB 5 PEMBAHASAN		
5.1	Pembahasan	24
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN		
6.1	Kesimpulan	29
6.2	Saran	29
DAFTAR PUSTAKA		30
LAMPIRAN		34

**PENGARUH PENAMBAHAN NATRIUM BIKARBONAT TERHADAP
MULA KERJA BUPIVAKAIN 0,5% PADA BLOKADE SARAF PERIFER
KATAK**

Fikrie El Mujahid ^{*}, Witjaksono ^{**}

ABSTRAK

Latar belakang : Bupivakain adalah anestetik lokal yang paling sering digunakan untuk nyeri perioperatif dan postoperatif di banyak negara. Salah satu kelemahannya adalah bupivakain memiliki mula kerja lambat walaupun memiliki lama kerja panjang. Alkalinisasi larutan anestetik lokal memperpendek mula kerja dari blokade saraf. Penambahan Natrium Bikarbonat sebagai agen alkali bisa meningkatkan mula kerja bupivakain.

Tujuan : Mengetahui pengaruh penambahan natrium bikarbonat terhadap mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer katak

Metode : Merupakan penelitian pra eksperimental *static group comparison*. 16 ekor katak hijau dibagi dalam dua kelompok (kontrol dan perlakuan) sehingga tiap-tiap kelompok terdiri dari delapan ekor sampel. Kelompok kontrol (I) diberi campuran bupivakain 0,5% dan NaCl 0,9%, kelompok perlakuan (II) diberi campuran bupivakain 0,5% dan natrium bikarbonat. Larutan itu diteteskan ke n. iskhiadikus katak kemudian dirangsang secara berkala. Dicatat waktu ketika otot pertama kali berhenti merespon rangsang.

Hasil : Penilaian waktu mula kerja pada kedua kelompok terdapat perbedaan bermakna dengan $p=0,00$ ($p<0,05$).

Kesimpulan : Penambahan natrium bikarbonat memperpendek mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer katak

Kata kunci : Natrium bikarbonat, bupivakain, n. iskhiadikus.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

**Staf Pengajar Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**THE EFFECT OF NATRIUM BICARBONATE ADDITION TOWARD
ONSET OF ACTION OF BUPIVACAINE 0,5% ON PERIFER NERVE
BLOCK OF FROG**

*Fikrie El Mujahid **, *Witjaksono ***

ABSTRACT

Background : *Bupivacaine is the most used local anesthetic for perioperative and postoperative pain in many country. One of its weakness is it has late onset although it has long duration of action. The alkalization for local anesthetic solution can shorten the onset of perifer block. Addition of natrium bicarbonat as a alkali agent can shorten the onset of bupivacaine.*

Purpose : *The aim of our study was to know the effect of natrium bicarbonat addition toward onset of action of bupivacaine 0,5% on perifer nerve block*

Method : *This is an praexperimental study with a static group comparison. Samples consist of 16 green frog devide into two groups so every group has 8 samples. The groups (I) were given solution of bupivacaine 0,5% and NaCl 0,9% . The group II were given solution of bupivacaine 0,5% and natrium bicarbonat. That solution were dropped to n. ischiadicus of frog then the nerve was stimulated periodically. Time were recorded when them muscle did not present a respon.*

Result : *There was statistically significant differences of onset of action between the two groups, $p=0,00$ ($p<0,05$).*

Conclusion : *Natrium bicarbonat addition shorten the onset of action of bupivacaine 0,5% on perifer nerve block of frog.*

Key word : *Natrium bicarbonat, bupivacaine, n. ischiadicus.*

* *Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang*

** *Anesthesiology Lecturer Staff, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Bupivakain adalah anestetik lokal yang paling sering digunakan untuk nyeri perioperatif dan postoperatif di banyak negara.¹ Salah satu kelemahannya adalah bupivakain memiliki mula kerja lambat walaupun memiliki lama kerja panjang.²

Anestesi regional biasa dikelola dengan kemanjuran dan keamanan yang sangat bagus, guna menganestesi anak untuk analgesia postoperatif, blokade saraf perifer, dan analgesia epidural.³ Ketika digunakan tunggal, bupivakain telah memiliki reputasi sebagai obat dengan onset yang lambat. Sekarang ini, dalam sebuah jadwal operasi yang padat, bupivakain terlihat sangat menarik untuk digunakan sebagai agen yang memiliki karakteristik onset cepat ketika masih ada keinginan mempertahankan lamanya durasi kerja dari bupivakain.⁴

Pada studi-studi sebelumnya telah dilaporkan bahwa kenaikan pH anestetik lokal menghasilkan mula kerja yang lebih cepat, dengan ditingkatkannya kualitas dan durasi blokade.⁵ Mula kerja dari bupivakain cepat dan anestesiannya awet. Durasi anestesi lebih panjang secara signifikan dengan bupivakain daripada dengan anestetik lokal lain yang biasa digunakan. Bupivakain juga sudah tercatat bahwa terdapat sebuah periode analgesia yang tetap berlaku setelah kembalinya sensasi, selama waktu yang dibutuhkan untuk analgesik kuat direduksi.⁶

Pada banyak studi klinis, telah menunjukkan di dalam sebuah usaha untuk menstabilkan efek dari alkalinisasi pada potensi anestetik lokal. Perbedaan hasil

yang diperoleh kemungkinan karena perbedaan studi, menggunakan metode yang berbeda.⁷

Kata anestesi diperkenalkan oleh Oliver Wendell Holmes yang menggambarkan keadaan tidak sadar yang bersifat sementara, karena pemberian obat dengan tujuan untuk menghilangkan nyeri pembedahan.⁸ Evolusi bedah modern dihambat tidak hanya oleh rendahnya pengetahuan tentang proses penyakit, anatomi, dan aseptis bedah, tapi juga oleh kurangnya kepercayaan dan keamanan teknik anestesi. Teknik ini meliputi: pertama dengan anestesi inhalasi, diikuti dengan anestesi lokal dan regional, dan terakhir anestesi intravena. Perkembangan anestesi bedah benar-benar dianggap sebagai salah satu dari penemuan paling penting dalam sejarah manusia.⁹

Kerja anestetik lokal pertama kali didemonstrasikan oleh Koller, seorang ahli bedah mata yang bekerja di Vienna. Obat-obat anestesi lokal bekerja dengan memproduksi sebuah blokade reversibel ke dalam transmisi dari impuls saraf perifer. Banyak obat-obat anestesi lokal. Prokain, disintesis pada 1904, merupakan obat anestesi lokal yang mengawali kemajuan yang pesat dan diikuti penggunaan yang luas dari teknik anestesi lokal. Banyak obat lain yang dikenalkan, tetapi tidak ada yang dapat menggantikan prokain sebagai obat standar sampai disintesisnya lignokain (lidokain) pada tahun 1940.¹⁰ Anestesi lokal tambahan yang muncul setelah itu adalah khlorprokain (1955), mepivakain (1957), prilokain (1960), bupivakain (1963), dan etidokain (1972).⁹ Bupivakain adalah homolog mepivakain, secara kimia terkait dengan lidokain, digunakan sebagai anestetik lokal untuk infiltrasi lokal, blok saraf perifer, blok retrobulbar,

blok simpatik, anestesi kaudal, dan anestesi epidural.¹³ Bupivakain merupakan struktur amida dengan mula kerja yang lambat dan durasi kerja yang lama yang tidak terpengaruh dengan penambahan vasokonstriktor.⁹ Dengan lambatnya mula kerja bupivakain, maka diperlukan sebuah modifikasi untuk mempercepat mula kerja bupivakain sehingga bisa menjadi anestetik lokal alternatif yang baik.

Terdapat sifat anestetik lokal yang ideal. Anestetik lokal sebaiknya tidak mengiritasi dan tidak merusak jaringan secara permanen. Kebanyakan anestetik lokal memenuhi syarat ini. Batas keamanan harus lebar. Mula kerja harus sesingkat mungkin, sedangkan masa kerja harus cukup lama untuk melakukan tindakan operasi, tetapi tidak demikian lama sampai memperpanjang masa pemulihan.¹¹

Mula kerja bergantung beberapa faktor, yaitu: pertama, pKa mendekati pH fisiologis sehingga konsentrasi bagian tak terionisasi meningkat dan dapat menembus membran sel saraf sehingga menghasilkan mula kerja cepat. Kedua, alkalinisasi anestetika lokal membuat mula kerja cepat. Ketiga, konsentrasi obat anestetik lokal.¹² Alkalinisasi larutan anestetik lokal memperpendek mula kerja dari blokade saraf, mempertinggi kedalaman blokade saraf sensorik dan motorik, dan meningkatkan penyebaran blokade epidural.¹³

Salah satu agen alkali adalah natrium bikarbonat. Natrium bikarbonat atau sodium bikarbonat adalah garam monosodium dari asam karbonik, NaHCO_3 . Sodium bikarbonat disebut juga *bicarbonate of soda*.¹⁴

Katak merupakan hewan amfibi. Amfibi adalah hewan peralihan antara ikan yang hidup penuh di air tawar dan hewan yang hidup di darat.¹⁴ Informasi

tentang perkembangan otot-otot skelet dari amfibi masih tidak lengkap. Untuk saraf perifer sendiri, terdapat dua divisi dari sistem saraf perifer yaitu somatik dan otonom. Sistem somatik mengandung serat motor yang berakhir di dalam otot skelet; sistem otonom adalah sistem eferen murni yang mengandung serat yang berakhir di glandula, viscera, pembuluh darah, dan otot polos.¹⁵

Nervus iskhiadikus katak tidak begitu berbeda bermakna dengan manusia. Nervus Iskhiadikus merupakan cabang pleksus sakralis yang terbesar dan merupakan saraf terbesar di dalam tubuh.¹⁷

Bupivakain yang memiliki mula kerja cukup lambat bisa menjadi agen alternatif di samping agen-agen utama dengan sedikit modifikasi sehingga ada perbaikan mula kerja. Modifikasi itu bisa berupa alkalinisasi terhadap larutan anestetik bupivakain dengan melihat efek anestesi bupivakain terhadap aktivitas motorik.

Berdasarkan hal di atas, terdapat berbagai kemungkinan aktivitas motorik yang ditimbulkan dari perbedaan pH larutan anestetik lokal, sehingga perlu diteliti sejauh mana pengaruh penambahan natrium bikarbonat terhadap mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer nervus iskhiadikus katak.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah penambahan natrium bikarbonat memberikan pengaruh terhadap mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer katak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh penambahan natrium bikarbonat terhadap mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer katak

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer.
2. Mengetahui aktivitas motorik terhadap m. gastroknemius katak.
3. Mengetahui pengaruh blokade saraf perifer pada nervus iskhiaikus katak.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif obat anestesi lokal dengan mula kerja pendek.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai petunjuk dalam penggunaan bupivakain.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi bagi peneliti lebih lanjut.

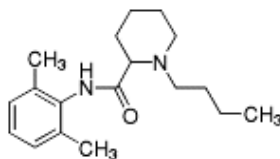
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bupivakain 0,5%

Anestetik lokal dengan sebuah rantai amida di antara ujung aromatik dan ikatan tengah menunjuk pada amino amida dan meliputi lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, dan etidokain.¹⁸

Anestetik lokal merupakan obat yang menghasilkan stimulasi blokade konduksi reversibel sepanjang saraf sentral dan perifer. Peningkatan konsentrasi anestetik lokal secara progresif akan mempengaruhi transmisi otonomik, somatosensorik, dan somatomotor. Akibatnya terdapat blokade saraf otonom, anestesia sensorik dan paralisis muskuloskeletal pada area yang diinervasi oleh saraf tersebut. Perubahan anestesi lokal pada keadaan semula diikuti dengan pulihnya konduksi saraf secara spontan dan lengkap, tanpa adanya bukti terjadinya kerusakan struktur saraf hasil dari efek agen anestetik lokal.¹²



Gambar 1. Bupivakainhidroklorid (monohidrat)

2.1.1 Mekanisme Kerja

Anestetik lokal mencegah transmisi impuls saraf dengan menghambat jalan ion natrium pada saluran natrium di membran saraf. Saluran natrium sendiri memiliki reseptor spesifik dari molekul anestetik lokal, yang menghasilkan inhibisi ringan sampai total pada permeabilitas saluran natrium. Kegagalan permeabilitas saluran natrium meningkat perlahan dari depolarisasi rata-rata karena itu potensial aksi tidak meluas dan tidak menyebar. Anestetik lokal tidak merubah membran potensial istirahat dan ambang potensialnya.¹²

Pada keadaan istirahat, konsentrasi ion kalium di dalam sel dapat dipertahankan melalui potensi elektrik yang menjaga agar bagian dalam sel negatif terhadap bagian luar. Konsentrasi ion kalium di dalam sel biasanya tiga puluh kali lebih besar daripada di luar. Ion natrium akan didorong keluar dari dalam sel melalui mekanisme yang disebut pompa natrium dan natrium intraseluler akan tetap rendah. Konsentrasi ion natrium di luar sel biasanya sepuluh kali lebih besar dari pada konsentrasi di dalam sel. Membran sel saraf umumnya permeabel terhadap ion kalium namun relatif tidak permeabel terhadap ion natrium. Pada saraf sensoris dan motoris, stimulasi saraf dapat dianggap sebagai gelombang aktivitas elektrik yang berjalan sepanjang serabut saraf sebagai akibat dari pertukaran kation (natrium dan kalium) melalui membran permukaan sel saraf.¹²

Saluran natrium yang terdiri dari lima subunit (dua subunit alfa, satu subunit beta, satu subunit gama, dan satu subunit teta). Terdapat H sebagai subunit alfa yang berhubungan dan mengikat agen anestesi lokal, dengan jenis

ikatan yang stereotipik dan bergantung pada tingkat adaptasi dari saluran natrium sendiri, walaupun demikian subunit beta memodulasi ikatan antara subunit alfa dan agen anestesi lokal.¹²

Molekul anestetik lokal dan reseptor spesifik dengan ikatan selektif pada subunit alfa (*internal gate/H gate*) akan menstabilkan saluran natrium dan mencegah terjadinya depolarisasi. Keadaan ini yang menyebabkan konduksi saraf tidak menyebar dan mempertahankan saluran natrium pada keadaan inaktif atau saluran natrium menutup.¹²

2.1.2 Farmakodinamik

Bupivakain memiliki mula kerja lambat yaitu 15 menit. Sebuah perbandingan campuran kimia homolog menunjukkan hubungan antara struktur, sifat fisikokimia dan aktivitas anestesi. Dalam obat-obat seri amida, bupivakain berbeda dari mepivakain dengan penambahan sebuah golongan butil ke molekul amina akhir yang membuat bupivakain lebih lipofilik dan lebih banyak ikatan protein daripada mepivakain. Obat dengan potensi yang tinggi dan durasi kerja yang lama adalah tetrakain, bupivakain, dan etidokain. Bupivakain memiliki mula kerja anestesi yang cukup lambat.¹⁸

2.1.3 Farmakokinetik

Absorpsi dari anestetik lokal bervariasi yang dipengaruhi oleh fungsi tempat injeksi, dosis, penambahan obat vasokonstriktor, dan kerja dari obat spesifik. Penambahan vasokonstriktor ke larutan anestetik lokal mengurangi rasio

penyerapan agen pada beberapa tata laksana. Epinefrin akan secara signifikan mengurangi kadar puncak dalam darah dari prilokain, bupivakain, dan etidokain yang tercapai setelah blokade saraf perifer, tetapi memiliki pengaruh yang kecil pada penyerapan obat ini setelah pemberian anestesi epidural lumbar.¹⁸

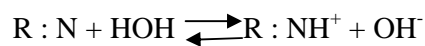
Rasio dan derajat penyerapan vaskuler bermacam-macam di antara agen. Bupivakain diserap lebih cepat daripada etidokain. Lebih rendahnya kadar puncak dalam darah etidokain dari bupivakain mungkin berhubungan dengan kelarutan lemak yang lebih besar dan masukan oleh lemak perifer dari etidokain. Waktu paruh alfa dan beta dari bupivakain jauh lebih panjang daripada etidokain, yang ditandai dengan lebih lambatnya redistribusi jaringan dan metabolisme dari bupivakain. Bupivakain dimetabolisme sangat lambat.¹⁸ Terdapat variasi dalam kecepatan metabolik hepatic dari tiap-tiap senyawa amida, perkiraan tingkatannya adalah: prilokain (tercepat) > etidokain > lidokain > mepivakain > ropivakain > bupivakain (terlamban).²⁰

2.2 Pengaruh pH

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi mula kerja. Dalam bentuk basa bebas, anestetik lokal hanya sedikit larut dan tidak stabil dalam bentuk larutan. Oleh karena itu, anestetik lokal diperdagangkan dalam bentuk garam yang mudah larut dalam air, biasanya garam hidroklorid. Anestetik lokal merupakan basa lemah, tetapi larutan garamnya bersifat agak asam, hal ini menguntungkan karena menambah stabilitas anestetik lokal tersebut. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa dalam jaringan, garam asam ini harus dinetralkan lebih dahulu dan

dilepaskan suatu basa bebas sebelum obat tersebut menembus jaringan dan menghasilkan efek anestesi.¹¹

Anestetik lokal yang sering digunakan umumnya mengandung asam tersier dan sekunder, oleh karena itu tergantung dari pKa dan pH larutan akan terbentuk amin tersier atau sekunder yang tidak bermuatan listrik, atau terbentuk kation amonium, ionisasi suatu anestetik lokal dapat dilukiskan sebagai berikut



Anestetik lokal yang biasa digunakan mempunyai pKa antara 8-9, sehingga pada pH jaringan tubuh hanya didapatkan 5-2% dalam bentuk basa bebas. Bagian ini walaupun kecil sangat penting, karena untuk mencapai tempat kerjanya obat harus berdifusi melalui jaringan penyambung dan membran sel lain, dan hal ini hanya mungkin terjadi dengan bentuk amin yang tidak bermuatan listrik. Hal yang mencegah pembentukan potensial aksi adalah bentuk kation yang bergabung dengan reseptor di membran sel, yaitu mengadakan interaksi dengan kanal Na⁺.¹¹

Alkalinisasi larutan anestetik lokal memperpendek mula kerja dari blokade saraf, mempertahankan kedalaman blokade sensorik dan motorik, dan meningkatkan blokade epidural. Nilai pH larutan anestesi lokal pada persiapan komersial memiliki rentang 3,9 sampai 6,5 dan khususnya bersifat asam jika dikemas dengan epinefrin. Nilai pKa dari anestetik lokal yang digunakan secara klinis adalah mendekati 8, sehingga hanya sebuah fraksi kecil (sekitar 3%) dari anestetik lokal yang ada dalam bentuk larut lemak. Alkalinisasi menambah prosentase dari keberadaan anestetik lokal di dalam bentuk larut lemak yang

mampu secara difus menembus barier seluler lemak. Menambah natrium bikarbonat akan mempercepat mula kerja dari blokade saraf perifer dan blokade epidural menjadi 3 sampai 5 menit.¹²

2.3 Aktivitas Motorik

Sel-sel otot (seperti neuron) dapat dirangsang secara kimia, secara listrik dan secara mekanik untuk menimbulkan suatu potensial aksi yang dihantarkan sepanjang membran selnya. Ia mengandung protein kontraktile dan (berbeda dari neuron) ia mempunyai mekanisme kontraktile yang diaktivasi oleh potensial aksi.²⁰

Mekanisme umum terhadap terjadinya kontraksi otot dimulai saat potensial aksi terjadi dari saraf motorik berjalan sampai ujung saraf terminal pada serat otot yang akan mengeluarkan asetilkolin dalam jumlah sedikit, asetilkolin ini digunakan untuk membuka banyak saluran-saluran bergerbang asetilkolin melalui molekul-molekul protein dalam membran serat otot, setelah terbukanya saluran tersebut, ion natrium mengalir ke dalam otot pada titik terminal saraf otot. Potensial aksi masuk ke dalam serat otot dan potensial aksi pun berlanjut pada serabut otot dan mengakibatkan depolarisasi membran sel otot, potensial aksi juga mempengaruhi retikulum sarkoplasma untuk melepaskan sejumlah ion kalsium yang telah disimpan di dalam retikulum menuju miofibril. Ion-ion kalsium menimbulkan kekuatan menarik antara filamen aktin dan miosin yang menyebabkannya bergerak bersama-sama. Setelah kurang dari satu detik, ion kalsium dipompa kembali ke dalam retikulum sarkoplasma, tempat ion-ion ini disimpan sampai potensial aksi otot yang baru datang kembali, kembali

kembalinya ion kalsium dari miofibril akan menyebabkan kontraksi otot terhenti.¹⁶

Otot seran lintang dipersarafi oleh serat saraf besar dan bermielin yang berasal dari motor neuron besar pada kornu anterior medula spinalis. Masing-masing saraf besarnya bercabang beberapa kali dan merangsang serabut otot rangka. Ujung-ujung saraf tersebut dengan serat otot rangka membentuk suatu hubungan neuromuskular. Setelah hubungan neuromuskular terjadi sekitar 125 kantong asetilkolin dilepaskan dari terminal saraf masuk ke dalam celah sinaps. Terdapat densben pada permukaan membran saraf, pada setiap sisinya terdapat partikel protein yang menembus membran saraf dan membuka saluran ion kalsium, bila terjadi pada hampir seluruh ujung saraf terminal, sejumlah besar ion kalsium, bila terjadi pada hampir seluruh ujung saraf terminal, sejumlah besar ion kalsium akan berdifusi ke dalam terminal saraf. Kemudian ion kalsium berkemampuan untuk menarik vesikel-vesikel berisi asetilkolin ke membran saraf dan vesikel tersebut akan melepas asetilkolin secara eksostosis. Asetilkolin tersebut akan menempel pada reseptornya di celah subneural, tepatnya menempel pada reseptor alfa. Akibat hal tersebut menyebabkan perubahan bentuk yang akan membukanya saluran asetilkolin. Saluran tersebut memiliki diameter 0,65 nanometer yang cukup besar dan memungkinkan ion positif besar masuk seperti natrium, kalium, dan kalsium, sedangkan ion negatif tidak dapat masuk karena bagian dalam membran otot mempunyai nilai sangat negatif yaitu -80 sampai -90 mv, mencegah kalium keluar dan natrium diizinkan masuk. Peristiwa ini akan mengubah potensial setempat pada membran serat otot yang disebut potensial

lempeng akhir. Kemudian akan menyebabkan suatu potensial aksi pada membran otot dan selanjutnya akan menimbulkan kontraksi otot.¹⁶

2.4 Organ Motorik Amfibi

Amfibi adalah hewan menengah yang berada di antara ikan perairan penuh dan hewan daratan. Walaubagaimanapun, transisinya tidak sederhana dalam hal morfologi, sejarah hidup, ekologi, dan pola hidupnya.¹⁴

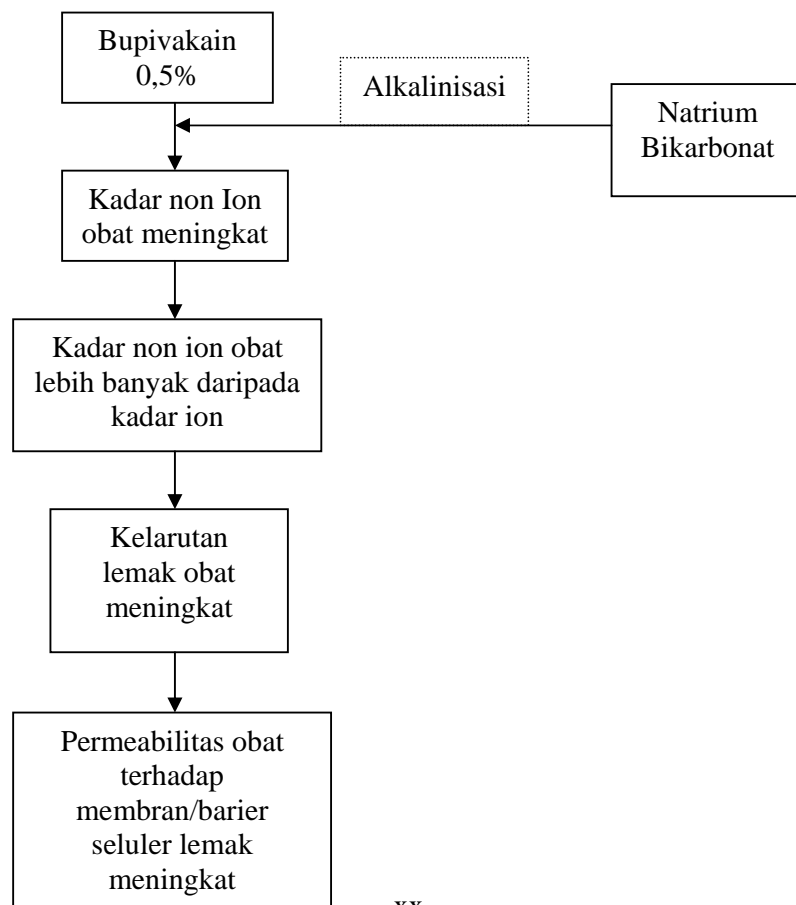
Semua pergerakan, dari kontraksi dan dilatasi pembuluh darah dan organ dalam sampai daya gerak, itu dibawa oleh proses bergantian antara kontraksi dan relaksasi dari serat saraf. Nama otot (*muscle*) sendiri berasal dari perkiraan kemiripan beberapa otot pada tikus (*mice*). Nama latin *musculus* adalah tiruan dari mus atau tikus (*mouse*). Ada tiga tipe otot yang ditemukan pada tubuh hewan yaitu (a) viscera/polos/involunter, ditemukan di viscera dan di pembuluh darah, (b) jantung, ditemukan hanya di jantung, dan (c) rangka/lurik/volunter, melekat pada rangka.¹⁵

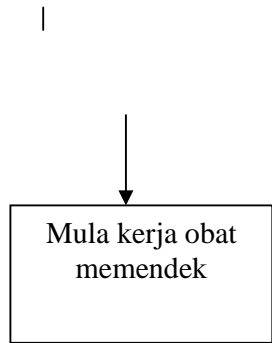
Kerja yang baik dari otot itu bergantung dari sarafnya yang berakhir di dalam serat otot di akhiran organ spesifik yang disebut motor end plate. Otot yang tidak mendapatkan rangsangan saraf akan mengalami paralisis, atropi, dan akhirnya mati. Impuls ini akan menjaga otot pada sebuah tingkatan parsial dari kontraksi yang dikenal dengan sebutan tonus otot.¹⁵

2.5 Nervus Iskhiadikus

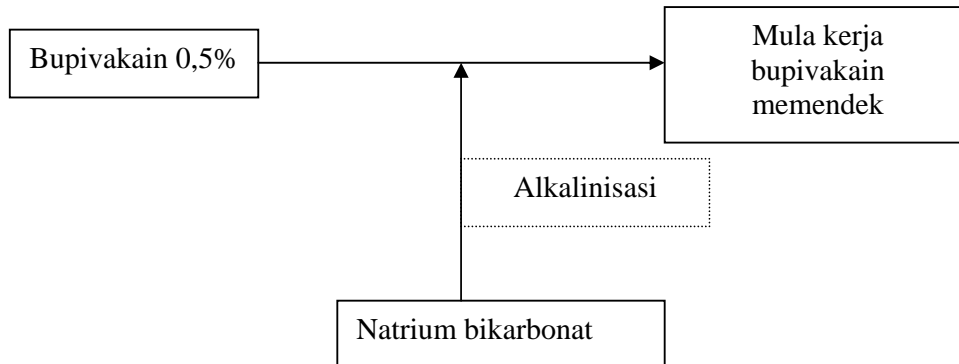
Nervus iskhiaikus, sebuah cabang dari pleksus sakralis (L4 dan 5; S1, 2, dan 3), meninggalkan regio glutea dengan berjalan turun di garis tengah tungkai atas. Saraf ini di posterior tertutup oleh pinggir *m. biceps femoris* dan *m. semimembranosus*. Saraf ini terletak pada aspek posterior *m. adductor magnus*. Pada sepertiga bagian bawah tungkai atas saraf ini berakhir dengan bercabang dua menjadi *n. Tibialis* dan *n. Peroneus communis*. Kadang-kadang n. Ishkiadikus membagi menjadi dua bagian terminal di tingkat yang lebih tinggi, yaitu pada bagian atas tungkai atas, di regio glutea, atau bahkan di dalam pelvis.¹⁷

2.6 Kerangka Teori





2.7 Kerangka Konsep



2.8 Hipotesis Penelitian

Penambahan natrium bikarbonat terhadap larutan anestetik memperpendek mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer n. iskhidikus katak.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian pra eksperimental. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *static group comparison*.

3.2. Sampel

3.2.1 Cara Pengambilan Sampel

Kriteria Inklusi:

1. Katak Hijau
2. Berat badan 50-70 gram
3. Kondisi Sehat (aktif dan tidak cacat)

Kriteria Ekslusi

1. Jika pada otopsi ditemukan kelainan bawaan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan
2. Katak tidak bergerak secara aktif
3. Katak mati selama masa penelitian

3.2.2 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan standar WHO yaitu minimal lima ekor sampel untuk setiap kelompok perlakuan. Pada penelitian ini terdapat dua kelompok perlakuan. Oleh karena itu, diperlukan minimal 10 ekor sampel. Untuk penelitian ini, peneliti menggunakan 16 ekor sampel dengan 8 ekor sampel untuk tiap-tiap kelompok perlakuan.

3.3. Data Penelitian

Data penelitian merupakan data primer yang didapat dengan mengukur waktu antara pemberian anestesi dengan berhentinya respon rangsang dari katak.

3.4. Bahan dan Alat Penelitian

3.4.1 Alat

1. Kimograf + kertas + perekat
2. Statif + klem + garpu tala

3. Pencatat otot
4. Kumparan Rhumkorf + elektroda perangsang
5. Saklar + kawat-kawat listrik
6. Papan fiksasi katak + bak malam + jarum bundel + penusuk katak
7. Benang + kapas + kertas saring
8. Botol bersih berisi larutan Ringer + Pipet
9. Waskom + gelas beker + es

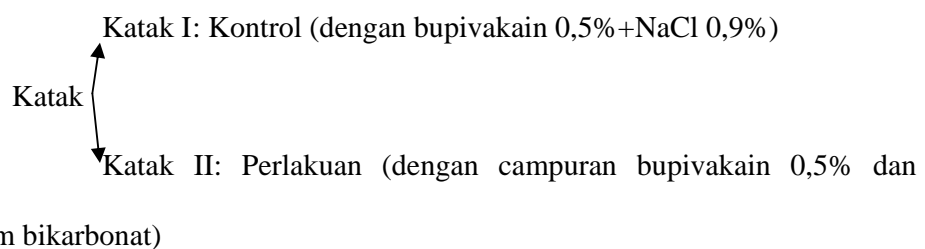
3.4.2 Bahan Penelitian

1. Larutan NaCl 0,9%
2. Larutan bupivakain 0,5% (marcaine 0,5%)
3. Larutan natrium bikarbonat
4. Katak Hijau

3.5 Cara Pengumpulan Data

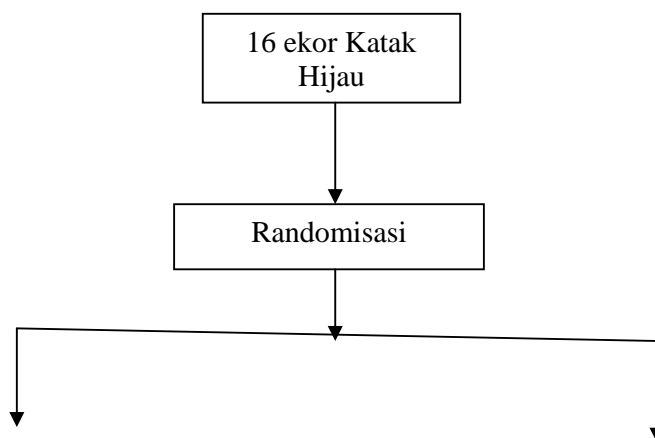
Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 16 ekor katak hijau. Katak tersebut dibagi dalam dua kelompok sehingga tiap-tiap kelompok terdiri dari delapan ekor sampel.

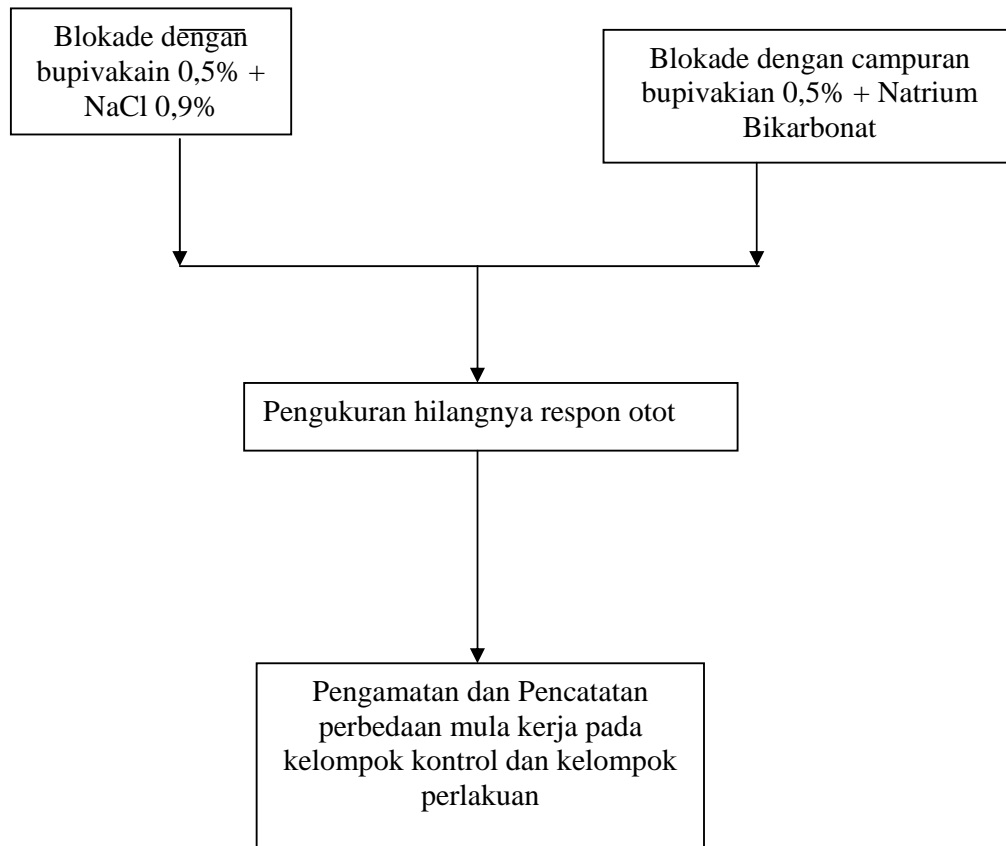
Masing-masing kelompok diperlakukan sebagai berikut:



1. Membuat sediaan otot saraf (m. gastroknemius dan n. iskhiadikus), dan dipasang pada papan fiksasi katak
2. Mengatur sedemikian rupa sehingga ujung penulis, pengungkit otot, magnet tanda waktu dan tanda rangsangan terletak dalam satu garis vertikal
3. Menyiapkan katak kelompok I (kontrol)
4. Meneteskan dengan hati-hati larutan bupivakain 0,5% (4 tetes pipet) + NaCl 0,9% (1 tetes pipet) ke n. iskhiadikus pada sebelah distal dari elektroda perangsang.
5. Merangsang n. iskhiadikus secara berkala.
6. Mencatat waktu ketika otot sudah berhenti merespon rangsangan.
7. Melakukan hal tersebut pada semua katak kelompok kontrol.
8. Menyiapkan larutan campuran antara bupivakain 0,5% dengan kadar natrium bikarbonat sebesar $\frac{1}{5}$ dari jumlah total larutan (bupivakain 0,5% 4 tetes pipet + natrium bikarbonat 1 tetes pipet)
9. Meneteskan dengan hati-hati larutan bupivakain 0,5% + natrium bikarbonat ke n. iskhiadikus pada sebelah distal dari elektroda perangsangan.
10. Merangsang n. iskhiadikus secara berkala.
11. Mencatat waktu ketika otot sudah berhenti merespon rangsangan dan mengamati perbedaan waktu hilangnya respon antara kedua kelompok.
12. Selama jeda perangsangan, saraf dan otot ditetesi larutan ringer untuk menjaga kesegaran.

3.6 Alur Penelitian





3.7 Analisa Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil pengukuran 16 subjek dengan mengukur waktu hilangnya respon otot. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok kecil.

Dilakukan uji normalitas distribusi kadar glukosa darah dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test*. Jika didapat sebaran yang normal $p > 0.05$ maka

dilanjutkan dengan uji t tidak berpasangan. Jika didapat sebaran yang tidak normal $p < 0,05$ maka dilanjutkan dengan uji Man Whitney.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh penambahan natrium bikarbonat terhadap mula kerja bupivakain 0,5% pada 8 katak kelompok kontrol

dan 8 katak kelompok perlakuan. Untuk kelompok kontrol, terdapat satu sampel katak yang mati ketika penelitian, sehingga tidak masuk dalam perhitungan.

Tabel 1. Waktu berhentinya respon (detik)

No	Kontrol	Perlakuan
1	328	343
2	325	154
3	441	74
4	493	94
5	509	156
6	373	92
7	441	148
8	mati	88

Tabel 2. Nilai Rata-rata, Median dan Maksimum-Minimum Mula Kerja (detik)

Kelompok	Jumlah (n)	Mean	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	7	415,71	441	325	509
Perlakuan	8	143,63	121	74	343

Dari data mula kerja sampel terdapat hasil 7 sampel kelompok kontrol dan 8 sampel kelompok perlakuan. Didapatkan rata-rata mula kerja kelompok kontrol

415,71 detik dengan mula kerja terpendek 325 detik dan mula kerja terpanjang 509 detik. Rata-rata mula kerja kelompok perlakuan 143,63 detik dengan mula kerja terpendek 74 detik dan mula kerja terpanjang 343 detik. Nilai tengah mula kerja kelompok kontrol 441 detik dan nilai tengah mula kerja kelompok perlakuan 121 detik.

Tabel 3. Uji normalitas Mula kerja kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *Shapiro-Wilk test*

Variabel	P	Keterangan
Kontrol	0,337	Distribusi normal
Perlakuan	0,006	Distribusi normal

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa data mula kerja kelompok kontrol dan kelompok perlakuan bernilai $p > 0,005$ yang berarti memiliki distribusi yang normal. Maka dilanjutkan dengan uji analisa dengan uji t tidak berpasangan.. Dengan t tidak berpasangan diperoleh nilai *significancy* 0,000 ($p < 0,05$), dengan demikian disimpulkan bahwa terdapat perbedaan mula kerja yang bermakna antara kelompok kontrol (bupivakain) dengan kelompok perlakuan (bupivakain+natrium bikarbonat).

BAB V

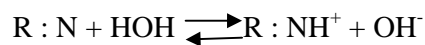
PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, penambahan natrium bikarbonat menyebabkan terdapatnya perbedaan mula kerja yang bermakna ($p < 0,05$) antara bupivakain tanpa penambahan natrium bikarbonat (kelompok kontrol) dan bupivakain dengan penambahan natrium bikarbonat. Hal ini terlihat dari waktu mula kerja yang memendek dari nilai tengah 441 detik dengan nilai terendah 325 detik dan nilai tertinggi 509 detik pada kelompok kontrol menjadi nilai tengah 121 detik dengan nilai terendah 74 detik dan nilai tertinggi 343 detik pada kelompok perlakuan.

Bupivakain memiliki mula kerja yang lambat terutama jika diberikan secara tunggal sehingga perlu dilakukan pemberian secara kombinasi.² Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Hae Jung Lee yang melaporkan adanya perbedaan mula kerja yang signifikan pada penambahan natrium bikarbonat kepada bupivakain pada anestesi kaudal.²⁴ Demikian juga dengan Turan Kilic melaporkan terdapat perbedaan signifikan pada penambahan natrium bikarbonat kepada bupivakain pada anestesi epidural pada suhu $+4^{\circ}\text{C}$.²⁵ Banyak yang berperan dalam pemendekan mula kerja bupivakain tersebut, di antaranya tingginya kadar pH dan juga kondisi temperatur. Pada penelitian Kilic, mula kerja memendek pada pH tinggi dan pada suhu 4°C .²⁵ Hal yang sama juga dilaporkan oleh Capogna yang melaporkan bahwa alkalinisasi menghasilkan hasil terbaik dengan lidokain dan bupivakain pada blokade epidural, dengan lidokain pada blokade pleksus brakial, dan dengan mepivakain pada blokade nervus femoralis.²⁶ Penelitian oleh D. G. Ririe juga menerangkan adanya pemendekan mula kerja anestesi lokal pada penambahan natrium bikarbonat. Ketika pH ekstraseluler meningkat karena penambahan natrium bikarbonat, berkurangnya pH intraseluler

selama difusi CO₂ bisa juga memainkan peran dalam meningkatkan blokade anestesi lokal selama protonasi basa bebas anestesi lokal intraseluler (ion trapping) dan meningkatkan gradien konsentrasi basa bebas anestesi lokal melintasi membran plasma.²⁷

Hal ini disebabkan penambahan natrium bikarbonat menyebabkan terjadinya alkalinisasi. Dalam bentuk basa bebas, anestetik lokal hanya sedikit larut dan tidak stabil dalam bentuk larutan. Oleh karena itu anestetik lokal diperdagangkan dalam bentuk garam yang mudah larut dalam air, biasanya garam hidroklorid. Anestetik lokal merupakan basa lemah, tetapi larutan garamnya bersifat agak asam, hal ini menguntungkan karena menambah stabilitas anestetik lokal tersebut. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa dalam jaringan, garam asam ini harus dinetralkan terlebih dahulu dan dilepaskan dalam bentuk basa bebas sebelum obat tersebut menembus jaringan dan menghasilkan efek anestetik. Anestetik lokal yang sering digunakan umumnya mengandung atom N tersier dan sekunder, oleh karena itu tergantung dari pKa dan pH larutan akan terbentuk amin tersier atau sekunder yang tidak bermuatan listrik, atau terbentuk kation amonium, ionisasi suatu anestetik lokal dapat dilukiskan sebagai berikut



Anestetik lokal yang biasa digunakan mempunyai pKa antara 8-9, sehingga pada pH jaringan tubuh hanya didapatkan 5-20% dalam bentuk basa bebas. Bagian ini walaupun kecil sangat penting, karena untuk mencapai tempat kerjanya obat harus berdifusi melalui jaringan penyambung dan membran sel lain, dan hal ini hanya mungkin terjadi dengan bentuk amin yang tidak bermuatan listrik. Hal

yang mencegah pembentukan potensial aksi adalah bentuk kation yang bergabung dengan reseptor di membran sel, yaitu mengadakan interaksi dengan kanal Na^+ . Masih merupakan pertanyaan dalam bentuk apa suatu anestetik lokal aktif setelah mencapai saraf. Dari penelitian mengenai efek anestetik lokal terhadap penghambatan proses pembelahan sel telur landak laut, dapat disimpulkan bahwa hanya dalam bentuk kationlah suatu anestetik lokal dapat menghambat pembelahan sel. Penelitian lain yang menggunakan saraf tidak bermielin menyokong pendapat di atas; konduksi saraf dapat dihambat atau tidak dihambat hanya dengan mengubah pH larutan menjadi 7 atau 9,5. Pada pH 7, terjadi hambatan hantaran dan sebagian besar anestetik lokal berada dalam bentuk kation yang bergabung dalam bentuk reseptor di membran sel, yaitu mengadakan interaksi dengan kanal Na^+ . Tetapi akhir-akhir ini terbukti bahwa kedua bentuk molekul tersebut memiliki aktivitas anastesia, namun apakah hanya satu reseptor tunggal untuk kedua bentuk molekul tersebut, masih perlu diteliti lebih lanjut.¹¹ Alkalinisasi menambah prosentase dari keberadaan anestetik lokal di dalam bentuk larut lemak yang mampu secara difusi menembus barrier seluler lemak.¹²

Berdasarkan studi dari Marwoto dan Raharjo SP, penambahan 0,5 cc 1,4% natrium bikarbonat menjadi 20 cc 0,5% larutan bupivakain akan mempercepat mula kerja bupivakain pada blokade epidural. Diketahui bahwa obat anestetik lokal dijual dalam bentuk larutan natrium hidroklorid untuk menjaga solubilitas dan stabilitas agar tetap tinggi. Tetapi dalam kasus ini, larutan pH larutan lebih rendah daripada pKa, oleh karena itu, rasio bentuk non ion akan bergeser ke bentuk ion. Padahal untuk menembus membran neuron, larutan non ion larut

lemak dibutuhkan. Jadi, obat anestetik lokal membutuhkan proses depolarisasi ekstra seluler lebih dahulu untuk mengubah bentuk ion menjadi bentuk non ion. Proses ini membutuhkan waktu sehingga akan memperpanjang waktu mula kerja. Mula kerja anestetik lokal merefeksikan difusi dari bentuk non ion larut lemak menembus membran saraf. Secara teoritis, peningkatan pH dari alkalinisasi yang adekuat dapat mengubah obat bentuk ion menjadi bentuk non ion. Bentuk alkali netral non ion larut lemak ini akan mempenetrasi membran neuron dengan lebih mudah, dan akan mempenetrasi aksoplasma, kemudian akan mendepolarisasi untuk mengikat reseptor spesifik pada saluran sodium. Ikatan ini memblok pintu masuk natrium sehingga proses depolarisasi tidak dapat mencapai ambang batas untuk menimbulkan potensial aksi. Semakin banyak bentuk non ion, semakin cepat pula mula kerjanya.²⁸

Menurut studi dari Ririe, dkk, penambahan natrium bikarbonat terhadap anestetik lokal (pada penelitian tersebut adalah lidokain) dapat meningkatkan secara signifikan pH larutan, yang memungkinkan mempengaruhi blokade anestesi lokal dengan berbagai jalan. Penambahan pH ekstraseluler dengan konsentrasi anestetik lokal ekstraseluler yang konstan menghasilkan konsentrasi anestetik lokal intraseluler yang lebih besar dan lebih menghasilkan hambatan kepada aliran sodium, dengan ada atau tidak adanya perubahan pH atau karbon dioksida intraseluler. Ketika pH ekstraseluler ditingkatkan dengan penambahan natrium bikarbonat, pengurangan pH intraseluler melalui difusi karbon dioksida (diproduksi dari reaksi H^+ dan HCO_3^- dalam larutan ekstraseluler) dapat juga memainkan peran dalam mempertinggi blokade anestetik lokal melalui protonasi

anestetik lokal basa bebas intraseluler (ion trapping) dan meningkatkan gradien konsentrasi anestetik lokal basa bebas melewati membran plasma. Dalam penambahan, ion bikarbonat kemungkinan secara tidak spesifik mengurangi batas keamanan untuk konduksi saraf dan mungkin memiliki kerja langsung pada ikatan anestetik lokal ke saluran sodium.²⁷

Menurut Studi dari Kilic T, dkk, efek anestesi lokal dapat ditambah dengan meningkatkan pH karena hal tersebut bisa menyebabkan peningkatan agen bentuk non ion. Banyak faktor berperan pada kecepatan analgesia khususnya selama anestesia epidural. Walau bagaimanapun, peningkatan pH lebih penting permulaan efek. Untuk memperpendek mula kerja analgesia, banyak studi menunjukkan dengan peningkatan pH dan perubahan temperatur. Menurut studi dari Kilic ,dkk, waktu analgesia dan anestesia lebih pendek dengan alkalinisasi bupivakain dan pada temperatur rendah. Alkalinisasi bupivakain pada temperatur rendah (sebagai anestetik dengan mula kerja panjang sebagai kelemahan) sangat menguntungkan pada anestesia epidural.²⁵

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Penambahan natrium bikarbonat terhadap larutan anestetik memperpendek mula kerja bupivakain 0,5% pada blokade saraf perifer n. iskhidikus katak.

SARAN

1. Perlu penelitian tentang alkalinisasi untuk anestetik lokal lainnya.
2. Perlu penelitian lebih lanjut tentang alkalinisasi bupivakain pada manusia.
3. Perlu penelitian lebih lanjut tentang alkalinisasi anestetik lokal lainnya pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fox AJ, Rowbotham DJ. Clinical Review, Recent advances, Anaesthesia. British Medical Journal 1999; 319: 557-560
2. Marwoto. Perbandingan Mula dan Lama Kerja antara Lidokain, Lidokain-Bupivakain dan Bupivakain pada Blok Epidural. Jurnal MMI 2000; 35: 1-2
3. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the Treatment of Pain in Children. New England Journal of Medicine 2002; 347(19):1542
4. Zand F, Razavizadeh MR, Azemati S. Comparative Study of Onset and Duration of Action of 0,5% Bupivacaine and A Mixture of 0,5% Bupivacaine and 2% Lidocaine for Epidural Anesthesia. Acta Medica Iranica 2004; Vol. 42, No. 4
5. Mc Morland GH, Douglas MJ, Axelson JE, Kim JH, Nlair I, Ross PL, Gambling DR, Swenerton JE. The Effect of PH Adjustment of Bupivacaine on Onset and Duration of Epidural Anaesthesia for Caesarian Section. Canadian Journal of Anaesthesia 1988; Vol 35: 457-461
6. Anonymous. Bupivacaine Spinal Bupivacaine in Dexstrose Injection, Usp. Medicineonline. Available from : URL.

[Http://www.Medicineonline.com/drugs/b/1372/bupivacaine-spinalbupivacaine-in-dextrose-injection-usp.html](http://www.Medicineonline.com/drugs/b/1372/bupivacaine-spinalbupivacaine-in-dextrose-injection-usp.html). Cited 20th March 2009

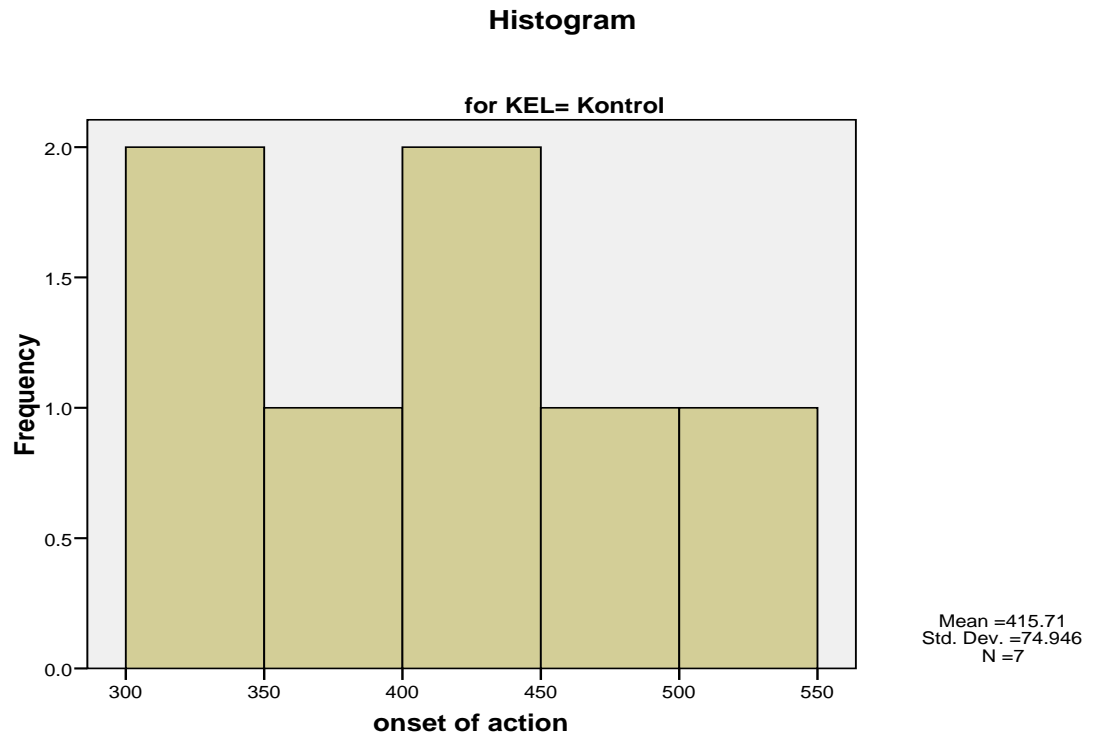
7. Capogna G, Celleno D, Laudano D, Giunta F. Alkalinization of Local Anesthetics. Which Block, wick Local Anesthetics? NCBI 1995;20(5):369-77
8. Latief SA, Suryani KA, Dachlan MR. Petunjuk Praktis Anestesiologi. 2nd ed. Jakarta: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI; 2001: 97-104
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 4th ed. New York: MC.Graw Hill Lange Medical Books; 2006: 324-41
10. Aitkenhead AR, Smith G. Textbook of Anaesthesia. 2nd ed. Edinbrugh: Churchill Livingstone; 1990: 257
11. Bagian Farmakologi dan Terapi FKUI. Farmakologi dan Terapi. 4th ed. Jakarta: Gaya BAru; 1995: 240-41
12. Stoelting RK, Simon CH. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Praticce. 4th ed. Philladelphia: Lipincott Wiliam and Wilkins; 2006: 79-203
13. Hartanto H, dkk. Kamus Kedokteran Dorland. 29th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000: 2012
14. Trueb L, Duellman WI. Biology of Amphibians. New York: Mc Graw Hill,Inc: 1986: 386
15. Montagna W. Comparative Anatomy. New York: John Wiley&Sons,Inc; 1959: 133-339
16. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 9th ed. Jakarta: Gaya Baru; 1995: 240-241

17. Snell RS. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran. 6th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000: 587-588
18. Scurr C, Fieldman S, Soni N. Scientific Foundation of Anaesthesia: The Basis of Intensive Care. 4th ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1990; 636-639
19. Katzung BG/Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Farmakologi Dasar dan Klinik. 8th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2002: 163
20. Ganong WF/Andiranto P. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 14th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1995: 55
21. Marwoto. Kuliah Nyeri. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
22. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth 2001; 87: 3-11.
23. Maramis WF. Aspek Psikologik dari Nyeri. Dalam: Nyeri : Pengenalan dan Tatalaksana. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro Indonesia. 1996: 41-47
24. Lee HJ, Jeong GW, Park NH. The Effect of PH Adjustment of Bupivacaine on Caudal Anesthesia. The Journal of The Korean Society of Anesthesiologists 1990; Vol 23; No. 1:36-40
25. Kilic T, Sahinoglu H, Esener Z. The Use of Alkalinized Bupivacaine for Epidural Anesthesia at Different Temperatures. Turk J Med Res 1993; 11(6): 277-81

26. Capogna G; Calleo D; Laudano D; Giunta F. Alkalinization of Local Anesthetics, Wich Block, Wich Local Anesthetic? *Regional Anesthesia* 1995; 20(5): 369-77
27. Ririe DG, Walker FO, James RL, Butterworth J. Effect of Alkalinization of Lidocaine on Median Nerve Block. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84(2): 163-8
28. Marwoto, Raharjo SP. Onset Response of Bupivacaine 0,5% Which Has Been Added with Sodium Bicarbonate on Epidural Block. *Medical Journal of Indonesia* 2005; 14(1): 7-10

LAMPIRAN

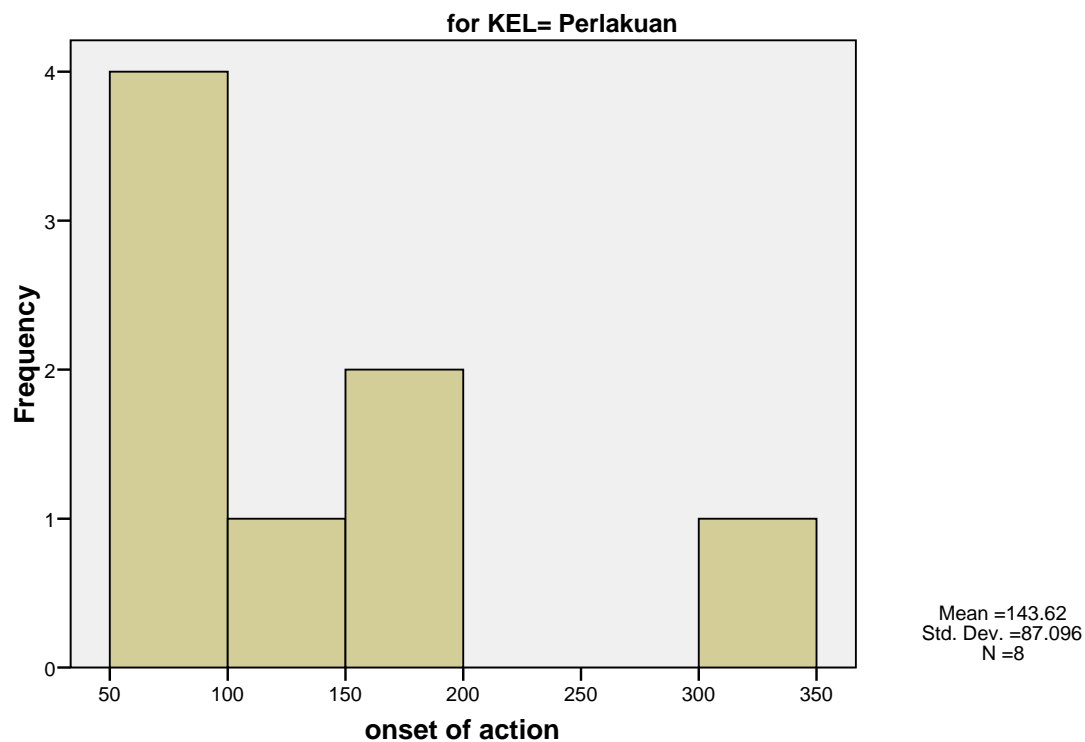
Grafik 1. Mula kerja Kelompok Kontrol



Dari grafik 1 terlihat frekuensi sampel terhadap nilai mula kerja kelompok kontrol. Rerata mula kerja kelompok kontrol $415,71 \pm 74,946$ detik.

Grafik 2. Mula kerja Kelompok Perlakuan

Histogram



Dari grafik 2 terlihat frekuensi sampel terhadap nilai mula kerja kelompok kontrol. Rerata mula kerja kelompok kontrol $143,62 \pm 87,096$ detik. Frekuensi tertinggi ada pada mula kerja antara 50-100 detik yaitu empat sampel (88, 92, 94, 74 detik).