



**PERBANDINGAN PERUBAHAN GEJALA HEMODINAMIK ANTARA
PREKURARISASI ATRAKURIUM 0,05 mg / kg BB DENGAN MgSO₄ 40% 40
mg KARENA PENGGUNAAN SUKSINILKOLIN SEBAGAI FASILITAS
INTUBASI**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh

Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Oleh:

Liborius Vendwi Bramantyo

G2A 005 115

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN

JUDUL

HALAMAN PENGESAHAN

Karya tulis ini telah dipertahankan di depan tim Karya Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 21 Agustus 2009, dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang telah diberikan.

Tim Penguji Karya Ilmiah

Penguji

dr. Uripno Budiono, Sp. An (K)

NIP. 19510404198003 1 003

Pembimbing

dr. Hariyo Satoto, Sp. An

NIP. 19511214197912 1 001

Ketua Penguji

dr. Witjaksono, Sp. An, M. Kes

NIP. 130 605 723

DAFTAR ISI

| | | |
|--------------------|------------------------------|----|
| Halaman Judul | i | |
| Halaman Pengesahan | ii | |
| Daftar Isi | iii | |
| BAB I | PENDAHULUAN | 1 |
| | 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| | 1.2. Perumusan Masalah | 3 |
| | 1.3. Tujuan Penelitian | 3 |
| | 1.3.1. Tujuan Umum | 3 |
| | 1.3.2. Tujuan Khusus | 3 |
| | 1.4. Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB II | TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| | II.1. Fisiologi Otot-Saraf | 4 |
| | II.1.1. Motor Unit | 4 |
| | II.1.2. Potensial Aksi | 5 |
| | II.2. Suksinilkolin | 6 |
| | II.3. Atrakurium | 12 |
| | II.4. Magnesium | 13 |
| | II.5. Monitoring Hemodinamik | 17 |
| | II.6. Kerangka Teori | 20 |
| | II.7. Kerangka Konsep | 20 |
| | II.8. Hipotesis | 21 |

| | | |
|---------|---------------------------------------|----|
| BAB III | METODE PENELITIAN | 22 |
| | III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian | 22 |
| | III.2. Ruang Lingkup Penelitian | 22 |
| | III.3. Populasi dan Sampel Penelitian | 23 |
| | III.4. Variabel Penelitian | 25 |
| | III.5. Metode Blinding | 26 |
| | III.6. Bahan dan Cara Penelitian | 26 |
| | III.7. Etika Penelitian | 28 |
| | III.8. Analisis Data | 28 |
| | III.9. Definisi Operasional | 29 |
| BAB IV | HASIL PENELITIAN | 31 |
| BAB V | PEMBAHASAN | 34 |
| BAB VI | KESIMPULAN DAN SARAN | 36 |
| | VI.1. Kesimpulan | 36 |
| | VI.2. Saran | 36 |
| | Daftar Pustaka | 38 |
| | Lampiran | 46 |

**PERBANDINGAN PERUBAHAN GEJALA HEMODINAMIK ANTARA PREKURARISASI
ATRAKURIUM 0,05 mg / kg BB DENGAN MgSO₄ 40% 40 mg KARENA PENGGUNAAN
SUKSINILKOLIN SEBAGAI FASILITAS INTUBASI**

Liborius Vendwi Bramantyo*

ABSTRAK

Latar Belakang : Suksinilkolin merupakan pelumpuh otot golongan depolarisasi, karena mula kerjanya cepat dan lama kerja yang singkat, sehingga obat ini banyak digunakan untuk induksi cepat. Sayangnya, seiring dengan keunggulan yang dimiliki, suksinilkolin memiliki efek samping yang cukup banyak. Seyogyanya, obat dengan keunggulan demikian memiliki efek samping yang minimal. Atrakurium, seperti pelumpuh otot non depolarisasi lain, telah teruji sebagai baku emas "*pretreatment*" terhadap efek samping ini. Magnesium sulfat (MgSO₄) yang populer sebagai obat premedikasi belum banyak diteliti sebagai "*pretreatment*".

Tujuan : Mencari bukti obyektif efektivitas pemberian atrakurium dan magnesium sulfat pre induksi suksinilkolin yang dilihat dari perubahan gejala hemodinamik paska operasi.

Cara Kerja : Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dipuasakan 6 jam. Penderita mendapat preoksigenasi 3 l/menit selama 5 menit, kemudian tekanan darah, tekanan arteri rerata, dan laju jantung diukur serta dicatat. Penderita mendapat pra-pengobatan sesuai kelompok yang telah ditentukan secara random sebelumnya, yaitu MgSO₄ 40% 40mg (kelompok I) dan atrakurium 0,05 mg/kgBB (kelompok II), disuntikkan secara intravena selama 10 detik. 3 menit kemudian semua kelompok diinduksi dengan propofol 1% secara titrasi intravena (2 - 2,25 mg/kgBB) dengan kecepatan 0,5 cc/detik. Bila reflek bulu mata hilang diberikan suksinilkolin 1,5 mg/kgBB intravena dalam 10 detik. Setelah kelumpuhan maksimal tercapai kemudian dilakukan intubasi endotrakea dilanjutkan pencatatan tekanan darah, tekanan arteri rerata, dan laju nadi paska intubasi. Untuk analgetik selama anestesi diberikan tramadol 2 mg/kgBB intravena dan rumatan anestesi menggunakan isofluran, O₂ : N₂O (50% : 50%) dan atrakurium hingga selesai.

Hasil : Hasil pencatatan menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata terjadi pada kedua kelompok. Dimana perubahan yang terjadi pada MgSO₄ lebih besar dibandingkan atrakurium. Dan secara statistik, perubahan yang terjadi adalah bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Dari penelitian ditemukan bahwa penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata pada pengguna MgSO₄ lebih besar dibanding dengan atrakurium. Dan hampir semua perubahan baik pada MgSO₄ maupun atrakurium ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa peningkatan atau penurunan bermakna secara statistik, hanya pada tekanan darah diastolik penggunaan atrakurium terjadi perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kata Kunci : Efek Hemodinamik, Suksinilkolin, Atrakurium, Magnesium Sulfat.

COMPARISON CHANGING OF HEMODYNAMIC PARAMETER BETWEEN ATRACURIUM 0,05 mg / kg BB AND MgSO4 40% 40mg BECAUSE OF USING SUCCINYLCHOLINE AS INTUBATING FACILITY

ABSTRACT

Background : Succinylcholine is a depolarizing type of muscle relaxant, because of its fast onset and short duration, it was used in many fast anesthesia. Unfortunately, pace with its useful properties is a long list of side effects. Such a drug should provide similar clinical efficacy with minimal adverse effect. Atracurium, like other non-depolarizing muscle relaxants, had been proved as a gold standard for pretreatment against these side effects. Magnesium sulphate (MgSO4) that has been known as popular premedication drug, has not been studied most for these utilities yet.

Objective : To asking for evidence effectivity of using atracurium and magnesium sulfat pre induce succinylcholine which could be seen from changing of hemodynamic parameter post operation.

Method : Patients who fit the inclusive criteria have to start fasting for 6 hours. Preoxygenation 3 l/minute for 5 minutes, then blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate measurement were taken. Patients were given pretreatment upon the groups which was established randomly before, receiving MgSO4 40% 40mg (group I) and receiving atracurium 0,05 mg/kgBB (group II), was injected intravenous for 10 seconds. 3 minutes later all of groups was induced with propofol 1% intravenous titration (2 – 2,25 mg/kgBB) by 0,5 cc/second of speed. If eyelash reflect was negative, succinylcholine 1,5 mg/kgBB was given intravenous for 10 seconds. After maximal relaxation has achieved, intubating endotrachea continued with blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate measurement post intubation. For analgetik during anesthesia, patient was given with tramadol 2 mg/kgBB intravenous and isoflurane, O2 : N2O (50% : 50%) and atracurium until finished.

Results : The record shows that there's a decrease on SBP, DBP, MAP, and HR on both groups. Which is changing occurred on MgSO4 is greater than atracurium. And statistically, significant changes have been recorded ($p < 0,05$).

Conclusion : The research finding that decrease of SBP, DBP, HR, and MAP on MgSO4 is greater than atracurium. And almost all of changes either on MgSO4 or atracurium ($p < 0,05$) shows that increase or decrease is significant statistically, only on SBP using atracurium occur no significant changes ($p > 0,05$).

Keyword : Hemodynamic Effects, Succinylcholine, Atracurium, Magnesium Sulphate.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Obat pelumpuh otot sangat membantu pelaksanaan anestesi umum, antara lain memudahkan dan mengurangi cedera pada tindakan laringoskopi dan intubasi trakea, serta memberi relaksasi otot sehingga mempermudah pembedahan dan ventilasi kendali. Obat pelumpuh otot saat ini banyak digunakan oleh ahli anestesi.

Stabilitas hemodinamik merupakan salah satu faktor yang penting dan berpengaruh terhadap rencana pengelolaan anestesi¹, karena adanya faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan kebutuhan miokardium akan oksigen, seperti peningkatan laju jantung (HR), tekanan darah (BP), kontraktilitas miokardium serta tahanan arteri sistemik dan pulmonal. Hal-hal tersebut dapat menimbulkan iskemik bahkan infark miokard¹. Banyak hal yang bertanggung jawab terhadap timbulnya peningkatan laju jantung, tekanan darah, kontraksi miokardium, termasuk pemakaian pelumpuh otot².

Monitoring keadaan hemodinamik yang terbaik adalah dengan mengetahui curah jantung (CO) yang dipengaruhi oleh curah balik, resistensi vaskuler perifer, kebutuhan oksigen jaringan perifer, volume darah, posisi tubuh, pola respirasi, laju jantung, dan kontraktilitas⁵. Parameter yang dapat ditentukan ketika curah jantung diketahui, dapat digunakan untuk menentukan fungsi ventrikel dengan mendapatkan kurva Starling⁵. Pengukuran curah jantung menggunakan metode termodilusi dengan pemakaian kateter Swan-Ganz⁵. Monitoring invasif dengan kateter Swan-Ganz, manfaat potensial yang diperoleh dari informasi harus lebih banyak daripada resiko prosedur⁵. Estimasi secara kasar dengan pengukuran HR, BP, MAP, dapat menunjukkan keadaan curah jantung yang secara

tidak langsung menunjukkan keadaan hemodinamik secara akurat dengan monitoring non invasif yang dapat mengurangi resiko komplikasi⁶.

Suksinilkolin merupakan pelumpuh otot golongan depolarisasi, karena mula kerjanya cepat dan lama kerja yang singkat, sehingga obat ini banyak digunakan untuk induksi cepat.

Suksinilkolin memiliki banyak kelemahan, seperti nyeri otot, efek kardiovaskuler^{7,8}, kenaikan tekanan intra gaster^{7,9}, kenaikan tekanan intra okuli⁹, dan hiperkalemi¹⁰. Sementara ini suksinilkolin tetap dipergunakan selama belum ditemukannya pelumpuh otot non depolarisasi yang mempunyai mula kerja secepat suksinilkolin, kecuali jika ada kontra indikasi tidak boleh memakai suksinilkolin.

Atrakurium adalah salah satu obat golongan pelumpuh otot non-depolarisasi kerja sedang yang saat ini banyak digunakan. Atrakurium memiliki beberapa keuntungan dibandingkan pelumpuh otot non-depolarisasi 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 kardiovaskuler minimal, sementara nilai kerjanya hampir sama (3-5 menit). Di antara banyak jenis obat pelumpuh otot non depolarisasi yang digunakan, atrakurium cukup sering digunakan sebagai regimen penelitian, baik dibandingkan dengan kontrol^{11,12}, dengan obat "*pretreatment*" lain (sebagai pembanding)^{13,14}, maupun dengan pelumpuh otot non depolarisasi lain^{15,16}.

Baraka dan Yazigi mendapatkan perpanjangan durasi dari vecuronium secara signifikan pada pasien yang mendapat MgSO₄ tetapi secara klinis aman tanpa adanya efek samping kelemahan otot yang dilaporkan oleh pasien meskipun konsentrasi magnesium di dalam plasma 1,7-2,5 mmol / liter. Dari data ini mengindikasikan bahwa "*pretreatment*" dengan MgSO₄ 40 mg / kg tidak memicu terjadinya blok neuromuscular sehingga "*pretreatment*" dengan MgSO₄ dosis 40 mg / kg adalah aman.¹⁷

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan masalah penelitian :
Apakah pemberian MgSO₄ lebih efektif dibanding atrakurium dilihat dari perubahan gejala hemodinamik paska operasi.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. TUJUAN UMUM

Mencari bukti obyektif efektivitas pemberian atrakurium dan magnesium sulfat pre induksi suksinilkolin yang dilihat dari perubahan gejala hemodinamik paska operasi.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Mencari hubungan antara pemberian atrakurium dan magnesium sulfat dengan perubahan gejala hemodinamik.
2. Membandingkan apakah terdapat perbedaan yang bermakna gejala hemodinamik antara yang mendapatkan atrakurium dan magnesium sulfat sebelum intubasi menggunakan suksinilkolin.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Jika hasil penelitian ini dapat mencegah perubahan gejala hemodinamik akibat pemakaian suksinilkolin maka dapat digunakan sebagai alternatif untuk pra pengobatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. FISILOGI OTOT-SARAF

II.1.1. Motor Unit

Otot lurik atau bergaris diatur oleh saraf atau “*motor neuron*” yang tersusun memanjang dari saraf spinal / kranial pada sel otot. Diameter akson motor \pm 10-20 μm . “*Dendrit*” akan memberikan rangsangan / informasi / potensial aksi ke sel bodi selanjutnya diintegrasikan dan dimodulasi oleh sinap yang berasal dari sel lain dan melalui struktur akson rangsangan ini ditransmisikan. Sinap merupakan struktur saraf yang dekat dengan otot, “*end-plate*” merupakan struktur saraf yang berlawanan dengan otot. Pada daerah inilah timbulnya proses kimiawi dengan dikeluarkannya “*neurotransmitter*” yaitu asetilkolin yang terikat secara selektif pada reseptor “*end-plate*”. Sebelum terjadi hubungan saraf-otot, akson saraf bercabang pada saraf terminal yang selanjutnya memberi persarafan pada banyak sel otot. Dengan terjadinya pelepasan ion kalsium oleh retikulum endoplasma maka terjadilah aksi potensial pada sel atau serabut otot sehingga dimulailah proses kontraksi. Kecepatan penjalaran aksi potensial makin meningkat ketika terdapat kumpulan mielin, ada celah yang disebut “*node of ranvier*”. Masing-masing membran sel saraf atau sel otot mempunyai sifat perangsangan oleh impuls listrik. Susunan membran sel terdiri dari 2 lapisan fosfolipid yang di dalamnya mengandung protein yang berfungsi sebagai pengatur pergerakan ion dan makanan.¹⁸

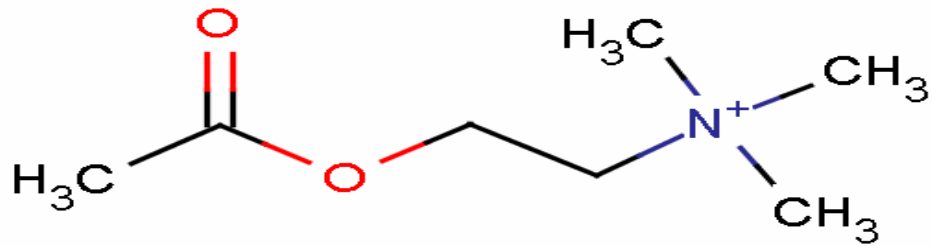
II.1.2 POTENSIAL AKSI

Depolarisasi membran sel merupakan akibat dari adanya perubahan potensial aksi akibat rangsangan listrik atau kimia di dalam sel-sel saraf, oleh karena kondisi di dalam sel lebih negatif dibanding di luar sel menyebabkan permeabilitas ion natrium akan meningkat dibanding ion kalium. Proses potensial aksi ini diawali dengan adanya perbedaan konsentrasi ion natrium dimana pembukaan kanal ion natrium ini menyebabkan pergerakan ion-ion natrium yang bermuatan positif masuk ke dalam sel sehingga suasana lebih positif dibanding luar sel selanjutnya potensial membran kembali normal, pembukaan kanal ini terjadi ketika voltase melintasi membran depolarisasi atau membuat suasana lebih negatif. Kanal natrium (aliran muatan positif) yang terbuka segera menutup kembali dalam waktu yang pendek dan singkat. Perubahan potensial membran akibat terbukanya kanal ion natrium ini mengakibatkan juga terbukanya kanal spesifik ion-ion kalium bergerak ke arah yang berlawanan (keluar) sehingga potensial membran kembali pulih menjadi negatif lagi, dalam waktu dan periode yang singkat kanal kalium akan menutup kembali, perubahan potensial membran dari -60 mV menjadi $+30$ mV yang cepat ini disebut potensial aksi. Selanjutnya sel saraf dapat terangsang kembali. Waktu dan lamanya potensial aksi ini tergantung dari masing-masing tipe sel misalnya : sel saraf ± 1 ms, sel otot rangka $\pm 5-10$ ms. Dan sel otot jantung $\pm 200-300$ ms.¹⁸

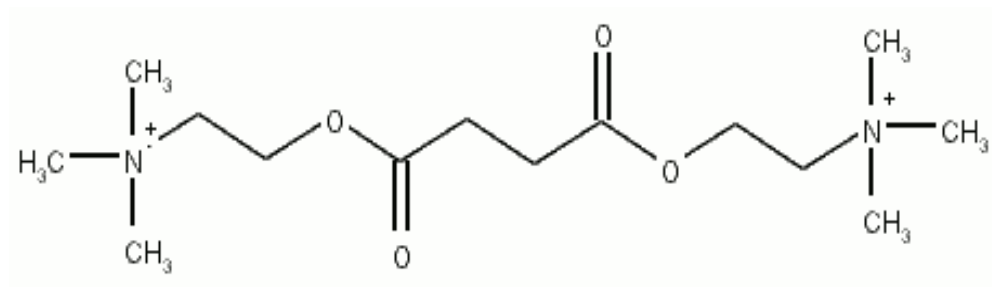
II.2. SUKSINILKOLIN

Obat pelumpuh otot yang memiliki aksi cepat dengan durasi pendek. Sfingter oesophagus bagian bawah memiliki mekanisme mencegah regurgitasi isi lambung pada saat induksi anestesi suksinilkolin dipergunakan sebagai pelumpuh otot pada

teknik intubasi sulit, “*rapid-sequence induction*” (RSI) atau “*crash-induction*” untuk menghindari aspirasi pada situasi lambung penuh. Efek lain fasikulasi, nyeri paska operasi, kenaikan gejala hemodinamik.^{19,20,21,22}



Gbr.1. Struktur kimia Asetilkolin



Gbr.2. Struktur kimia Suksinilkolin

Pemberian suksinilkolin dapat menaikkan tekanan intra okuler (TIO), oleh karena tekanan otot ekstra okuler, sehingga pemberian pada penderita “*glaucoma*” dan “*strabismus*” harus dihindari. Dosis lazim pemberian suksinilkolin 1-2 mg / kg BB, pada anak diperlukan dosis lebih tinggi 2 mg / kg BB dikarenakan aktivitas plasma kolinesterase lebih rendah pada usia di bawah 6 bulan dan distribusi obat pada ekstraseluler. Kompartemen cairan relatif lebih besar. Pemulihan sama dengan dewasa disebabkan aktivitas kolinesterase betul-betul adekuat metabolisme obat. “*Cardiac arrhythmia*” dapat dicegah dengan pemberian intramuscular 4 mg / kg BB sehingga menyebabkan sedikit perubahan irama jantung, bradikardia diberikan atropin dengan

dosis 0,02 mg / kg BB. Kejadian mioglobinemia dan mioglobinuria dapat terjadi dengan pemberian pemeliharaan halotan. Kejadian rhabdomyolisis, mioglobinuria berat dan henti jantung dapat terjadi pada "*Duchenne Muscular Distrophy*". Spasme otot masseter dapat terjadi dengan frekuensi 1 dibanding 100 kasus, oleh karena induksi thiopental, fasilitas intubasi menggunakan suksinilkolin dan pemeliharaan dengan halotan. Perbandingan tekanan intragaster sedikit naik pada anak dan dewasa muda dan pada dewasa maupun yang lebih tua.^{19,23,24,25,26,27}

Pada trauma kepala dengan kenaikan tekanan intra kranial (TIK) dan adanya lambung penuh maka pemberian suksinilkolin biasanya secara klinis tidak signifikan meningkatkan tekanan intra kranial. Suksinilkolin sering digunakan sebagai fasilitas intubasi oleh karena onset yang cepat dan durasi yang singkat, pemberian dengan dosis 1-2 mg / kg BB atau 3-4 mg / kg BB im sebelumnya diberikan atropine 0,01-0,02 mg / kg BB dengan dosis minimum 0,1 mg untuk mencegah bradikardi. Sebagai alternatif dapat diberikan pelumpuh otot non-depolarisasi sehingga tidak meningkatkan metabolisme otak, aliran darah otak dan kenaikan tekanan intra kranial. Jika menggunakan pelumpuh otot non-depolarisasi dosis suksinilkolin harus ditingkatkan menjadi 1,5-2 mg / kg BB. Suksinilkolin dapat mencetuskan hiperkalemia pada penderita dengan kerusakan saraf oleh karena bermacam-macam penyebab termasuk trauma kepala yang berat, "*crush injuries*", luka bakar, "*spinal cord dysfunction*", "*encephalitis*," "*multiple sclerosis*", "*stroke*" dan tetanus.^{19,26,28,29}

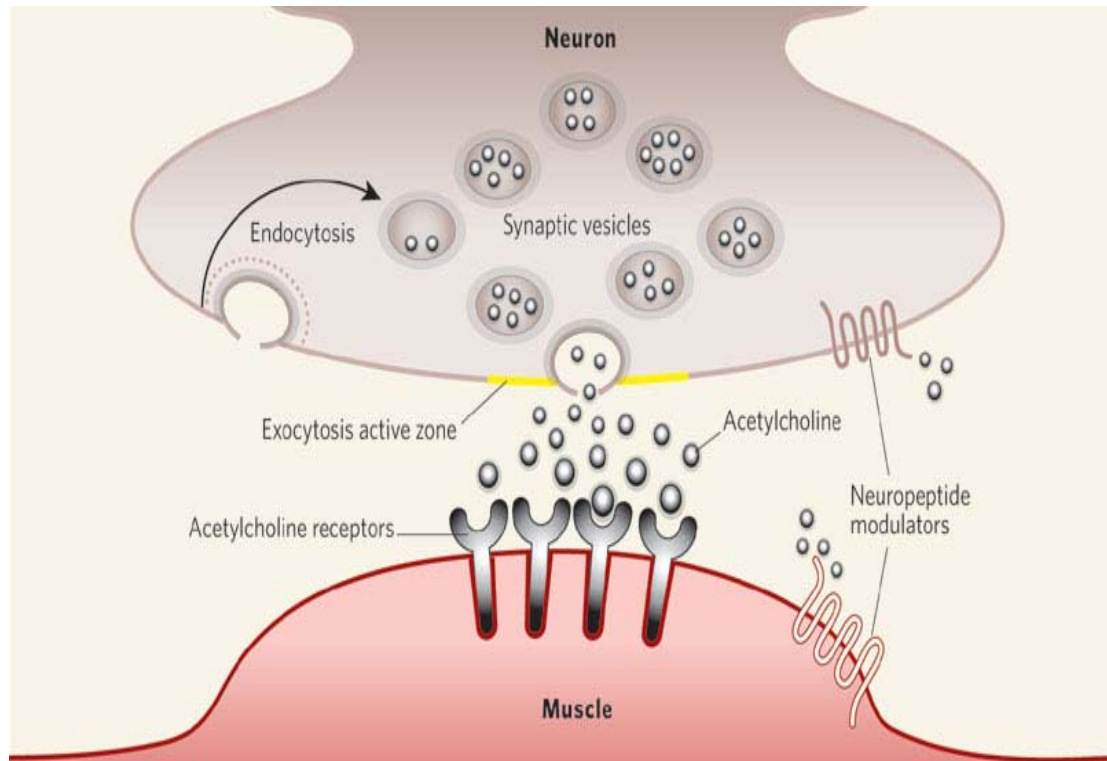
Beberapa efek yang tidak diinginkan dapat dimodifikasi dengan pra-pengobatan dengan dosis kecil pelumpuh otot non-depolarisasi, akan tetapi tidak semua pelumpuh otot non-depolarisasi efektif untuk mencegah efek samping pemberian suksinilkolin, misalnya d-tubocurarine ditemukan lebih superior dibanding pancuronium dan

atrakurium dalam menurunkan fasikulasi. Variasi ini dihubungkan perbedaan efek pelumpuh otot non-depolarisasi di “*neuromuscular junction*”. Rocuronium memiliki efek yang lebih besar pada presinapsis dan untuk vecuronium pada kedua-duanya baik efek di presinapsis maupun di postsinapsis “*neuromuscular junction*”. Oleh karena itu pra-pengobatan dengan rocuronium atau vecuronium memiliki perbedaan efek pada pemberian suksinilkolin.

Efek samping pemberian suksinilkolin yang dapat menyebabkan nyeri otot masih belum jelas, peneliti ada yang menduga disebabkan oleh inflamasi “*interleukin-6*” yang merupakan petanda inflamasi, akhirnya dicoba diteliti dengan membandingkan deksametason dan saline ternyata disimpulkan bahwa pra-pengobatan deksametason sebelum suksinilkolin tidak efektif dalam menurunkan insiden atau beratnya nyeri paska operasi, oleh karena itu tidak ada hubungan yang signifikan antara nyeri otot, waktu dan konsentrasi “*interleukin-6*” yang merupakan petanda inflamasi. Pra-pengobatan deksametason tidak mencegah POM (Paska Operasi Mialgia) setelah pemberian suksinilkolin.^{19,30}

Nyeri otot setelah pemberian suksinilkolin biasanya terjadi secara umum tetapi yang paling sering meliputi otot-otot bahu, leher dan dada, nyeri ini hampir menyerupai nyeri yang disebabkan oleh miositis karena virus. Insiden nyeri otot ini dipengaruhi oleh : 1). Umur, nyeri yang disebabkan suksinilkolin tidak biasa terjadi pada anak muda dan orang tua. 2). Jenis kelamin, wanita lebih peka merasa nyeri dibanding laki-laki dan insiden ini menurun selama kehamilan. 3). Tipe pembedahan, terdapat kenaikan insiden setelah operasi dengan prosedur minor dan pada pasien rawat jalan. 4). Kebugaran tubuh, insiden akan meningkat pada individu yang dalam kondisi sehat.^{19,31}

Penyebab nyeri otot setelah pemberian suksinilkolin tidak diketahui, fasikulasi yang dihasilkan oleh depolarisasi dari “*motor nerve end plate*” tidak berkorelasi dengan beratnya rangkaian nyeri. Mioglobinuria terjadi setelah pemberian suksinilkolin yang menunjukkan adanya kerusakan sel-sel otot.^{19,31}



Gbr.3. Cara Kerja Asetilkolin pada Sinaps dan Metabolisme Asetilkolin

Derajat nyeri akibat pemberian suksinilkolin dapat ditentukan derajatnya dengan memberikan pra-pengobatan sebagai berikut : 1). Dosis kecil pelumpuh otot non-depolarisasi (biasanya 10 % dari dosis normal) diberikan 2-3 menit sebelum induksi anestesi. 2). Lidokain 1 mg / kg BB. 3). Diazepam 0,15 mg / kg BB iv sebelum induksi anestesi. 4). Dantrolene diberikan 2 jam sebelum operasi.^{19,31}

A. Dosis Suksinilkolin

Untuk intubasi trakea 1-2 mg / kg BB, pada neonatus dosis diberikan yang lebih besar. Pada usia dewasa dosis 1 mg / kg BB menghasilkan “*apnea*” dan waktu pemulihan kelumpuhan otot tangan berakhir sekitar 5 menit.^{19,31}

B. Metabolisme dan Ekskresi

Onset yang cepat 30-60 detik dan konsentrasi “*half-life*” rata-rata 4 menit dengan durasi yang pendek. Suksinilkolin masuk ke sirkulasi, sebagian besar dimetabolisme oleh pseudokolinesterase menjadi suksinilkolin. Proses ini efisien oleh karena hanya sebagian dosis yang diinjeksikan mencapai “*neuromuscular junction*”. Segera tingkat serum obat turun, molekul suksinilkolin menyebar dari “*neuromuscular junction*” sehingga membatasi durasi aksi.^{19,31}

Durasi diperpanjang oleh dosis yang tinggi atau metabolisme yang abnormal seperti hipotermi, kadar enzim yang rendah atau “*genetically aberrant enzyme (homozygous atypical)*”. Hipotermi menurunkan rata-rata hidrolisis. Pseudokolinesterase yang rendah terjadi pada kehamilan, penyakit hati, gagal ginjal dan terapi obat. Produksi enzim dikontrol secara genetik. Pasien yang peka dengan dosis normal dapat terjadi paralisis respirasi sampai 2 jam atau lebih, pengobatan dengan pemberian ventilasi buatan dan mempertahankan anestesi sampai pemulihan.^{19,31}

C. Efek samping

a. Nyeri Otot (Mialgia)

Insidensi nyeri otot dilaporkan sekitar angka 5 – 83 %, merupakan angka yang cukup lebar sebarannya, sehingga menjadi masih merupakan masalah utama penderita yang dirasakan sakit pada otot tubuhnya setelah selesai operasi.

Penelitian RCT dari 44 pasien dengan membagi menjadi 3 kelompok yang menerima atrakurium 0,025 mg / kg, d-tubocurarine 0,05 mg / kg dan normal saline

dengan disimpulkan bahwa kelompok atrakurium sekitar 85 % bebas nyeri pada hari pertama nyeri otot paska operasi.³²

Penelitian RCT dengan menggunakan ketorolak dalam pencegahan nyeri otot pada 60 pasien dengan ASA 1 dilakukan ekstraksi gigi dibagi dalam 3 kelompok yang mendapat saline 0,9 % (placebo), atrakurium 0,05 mg / kg dan ketorolak 10 mg iv. Disimpulkan atrakurium insidensi nyeri otot menurun secara signifikan menjadi 22 % dibanding ketorolak 85 % dan saline 85 %.³³

Dilaporkan bahwa besarnya derajat kerusakan otot dihubungkan dengan besarnya dosis pemberian suksinilkolin, kerusakan otot diakibatkan “*shearing forces*” di antara serabut otot selama fasikulasi, Waiter dan Mapleson memperkirakan dosis suksinilkolin yang lebih besar maka kontraksi otot menjadi sinkron yang berakibat penurunan beratnya kerusakan otot. Dalam penelitian Loughlin MC terhadap 30 pasien ASA I dan II menjalani pembedahan sehari masing-masing kelompok mendapat dosis suksinilkolin 0,5 mg / kg, 1,5 mg / kg dan 3,0 mg / kg disimpulkan bahwa pada dosis 3 mg / kg memberikan kombinasi intubasi yang lebih baik dan efek minimal nyeri otot paska operasi daripada kelompok lain.³⁴

Penelitian RCT lain 80 pasien ASA I dan II pada pasien yang dioperasi tonsilektomi dibandingkan 2 kelompok yang mendapat pra-pengobatan dengan suksinilkolin dan pancuronium bromida disimpulkan pra-pengobatan dengan pancuronium bromida menurunkan nyeri otot paska operasi sampai 7,5 % dibanding suksinilkolin 42,5 %.³⁵

b. Fasikulasi

Onset dari kelumpuhan oleh suksinilkolin ditandai kontraksi unit motor, dapat dicegah dengan pra-pengobatan dosis kecil pelumpuh otot non-depolarisasi. Dengan pra-pengobatan dosis suksinilkolin diberikan lebih tinggi 1,5 mg / kg.¹⁹

II.3. 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 non-depolarisasi 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 kardiovaskuler minimal, sementara nilai kerjanya hampir sama (3-5 menit). Atrakurium mengalami degradasi spontan pada suhu dan pH tubuh normal dengan suatu reaksi "*basec-catalysed*" yang disebut eliminasi "*Hofmann*", sedangkan jalur metabolisme kedua berupa hidrolisis ester. Metabolit primer kedua reaksi tersebut berupa laudanosin.^{36,37} Eliminasi waktu paruh \pm 22 menit. Tempat kerja atrakurium adalah reseptor kolinergik nikotik, baik presinaptik maupun postsinaptik. Blok neuromuskular juga timbul karena pengaruh langsung atrakurium terhadap pertukaran ion melalui saluran-saluran pada reseptor kolinergik nikotik.³⁶

Penggunaan atrakurium dosis kecil sebagai pra-pengobatan fasikulasi telah dilakukan dalam beberapa penelitian sebelumnya dan mekanismenya telah dijelaskan di atas. Dosis yang paling sering digunakan untuk prekurarisasi ini adalah 0,05 mg / kg BB iv.^{38,39,40} Dalam suatu penelitian diperoleh fakta bahwa interval waktu pemberian antara dosis kecil atrakurium dan suksinilkolin yang dibutuhkan untuk mencapai pencegahan fasikulasi 80 % adalah 2,16 menit, sementara untuk mencapai 90 % dibutuhkan waktu 3,24 menit.⁴¹ Beberapa buku teks juga menganjurkan obat

prekursorisasi diberikan 3 menit sebelum suksinilkolin.^{42,43,44} Pemberian prekursorisasi dengan atrakurium (dan pelumpuh otot non-depolarisasi lain) mengakibatkan perlambatan mula kerja dan penurunan kualitas (kondisi intubasi) blok neuromuskular oleh suksinilkolin, sehingga dosis suksinilkolin harus ditingkatkan 50 % dari 1 mg / kg BB menjadi 1,5 mg / kg BB.^{37,44} Prekursorisasi dengan pelumpuh otot non-depolarisasi (termasuk atrakurium) ini terbukti lebih baik (superior) dibandingkan metode pra-pengobatan, dengan obat-obat lain sehingga menjadi semacam baku emas.^{38,45,46,47}

II.4. MAGNESIUM

Magnesium merupakan kation keempat yang terpenting di dalam tubuh dan merupakan kation kedua terpenting dalam cairan intraseluler setelah kalium. Juga berperan sebagai ko-faktor pada lebih dari 300 reaksi enzimatik dalam metabolisme energi, sintesa asam nukleat. Juga terlibat dalam beberapa proses termasuk "*hormone reseptor binding*", kanal ion kalsium, pergerakan ion di transmembran, pengaturan enzim adenilat siklase, kontraksi otot, kontrol tonus vasomotor, eksitabilitas jantung dan pelepasan neurotransmitter. Mekanisme kerjanya seperti bekerja sebagai antagonis ion kalsium.^{48,49,50}

Pada manusia, kurang dari 1 % total magnesium di dalam tubuh ditemukan di dalam serum dan sel darah merah. Distribusinya pada tulang 53 %, kompartemen intraseluler otot 27 % dan jaringan lunak 19 %. 90 % magnesium intraseluler terikat pada bahan-bahan organik. Terdapat tiga bentuk ion magnesium yaitu : bentuk terionisasi 62 %, terikat dengan protein terutama albumin 33 % terikat sebagai anion bersama sitrat dan fosfat 5 %.

Kebutuhan rata-rata perhari magnesium adalah 200 mg untuk wanita dan 250 mg untuk pria. Secara prinsip absorpsi magnesium terjadi di ileum dan kolon sedangkan ekskresinya dikontrol melalui ginjal. Seperti kation yang lain ion magnesium difiltrasi di glomerulus, lebih banyak pada “*ascending limb*” dari ansa henle dibanding pada “*tubulus proximal convoluted*”. Konsentrasi ion magnesium rata-rata adalah 0,860 mmol / liter dengan “*range*” normal antara 0,76 – 0,96 mmol / liter.

Interaksi yang lebih penting dari ion magnesium dengan ion-ion terjadi di tingkat seluler, di mana konsentrasi ion kalsium diatur dalam batas yang sangat sempit di mana peningkatan yang sangat cepat segera dikembalikan ke tingkat yang normal. Pelepasan kalsium intraseluler memainkan peran yang sangat penting pada banyak fungsi sel, baik fungsi dasar (pembelahan sel dan ekspresi gen) maupun fungsi yang spesialis (eksitasi, kontraksi dan sekresi). Jalur utama pelepasan ion kalsium dari berbagai stimulus seperti hormon, faktor pertumbuhan dan neurotransmitter adalah aktivasi “*phospholipase C*” dan “*hidrolisis phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*” menjadi “*inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3)*”. Di mana IP3 bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor transmembran IP3 sehingga menyebabkan terbukanya kanal kalsium yang juga terbuka untuk molekul-molekul yang sama. Magnesium bekerja sebagai kompetitif inhibitor gerbang IP3 pada kanal kalsium dan mencegah ikatan IP3 dengan reseptornya. Karenanya magnesium merupakan antagonis kalsium di tingkat seluler pada kanal IP3 kalsium. Peran magnesium dalam fungsi seluler adalah berperan dalam pertukaran ion kalsium, natrium dan kalium transmembran pada fase depolarisasi dan repolarisasi, melalui aktivitas enzim “*Ca-ATPase*” dan “*Na-ATPase*”. Kekurangan Mg akan menurunkan konsentrasi kalium dalam sel dan meningkatkan konsentrasi Na dan Ca dalam sel yang pada akhirnya mengurangi ATP intraseluler, sehingga Mg dianggap sebagai stabilisator membran sel. Magnesium juga

merupakan regulator dari berbagai kanal ion. Konsentrasi Mg intraseluler yang rendah membuat kalium keluar sel sehingga mengganggu konduksi dan metabolisme sel. Magnesium juga berperan sebagai penghambat kanal kalsium dan bersifat antagonis kompetitif. Transmisi neuromuskular dipengaruhi Mg dengan cara menghambat “uptake” kalsium ke dalam ujung presinapsis, akibatnya pelepasan asetilkolin akan berkurang pada kondisi hipermagnesia. Di postsinapsis Mg menurunkan efek asetilkolin pada reseptor dan meningkatkan batas ambang eksitasi akson.⁵⁰

Pada pasien dengan hipomagnesia, monitoring untuk serum magnesium yang ingin dicapai adalah antara 2-4 mmol / liter. Efek samping seperti kelemahan otot, hilangnya reflek tendo serta depresi nafas terjadi pada konsentrasi yang lebih dari 5 mmol / liter.⁵⁰

Penelitian yang dimulai pada awal tahun 1950 telah memperlihatkan peran dari ion kalsium dan magnesium pada “*neuromuscular junction*”. Magnesium memiliki efek minor pada “*postjunctional*” sedangkan pada “*motor end plate*” ion magnesium memiliki efek kompetisi dengan ion kalsium di daerah “*prejunctional*”. Ion magnesium dan ion kalsium bersifat antagonis satu sama lain, konsentrasi ion magnesium yang tinggi akan menghambat pelepasan asetilkolin, sedangkan konsentrasi ion kalsium yang tinggi akan meningkatkan pelepasan asetilkolin dari “*nerve terminal presynaptik*”. Pada penelitian ini juga memperlihatkan bahwa ion magnesium memiliki efek inhibisi pada potensial “*postjunctional*” dan menyebabkan penurunan eksitabilitas dari serabut-serabut otot.^{48,49}

Lee, Zhang, dan Kwan mendapatkan efek potensial MgSO₄ dengan obat pelumpuh otot vecuronium setelah pemberian MgSO₄ 40 mg / kg, durasinya memanjang menjadi hampir dua kali lipat.⁵⁰ Baraka dan Yazigi mendapatkan perpanjangan durasi dari vecuronium secara signifikan pada pasien yang mendapat

MgSO₄ tetapi secara klinis aman tanpa adanya efek samping kelemahan otot yang dilaporkan oleh pasien meskipun konsentrasi magnesium di dalam plasma 1,7-2,5 mmol / liter. Dari data ini mengindikasikan bahwa pra-pengobatan dengan MgSO₄ 40 mg / kg tidak memicu terjadinya blok neuromuskular sehingga pra-pengobatan dengan MgSO₄ dosis 40 mg / kg adalah aman.¹⁷

Peran magnesium sulphate pada pasien dengan eklamsi belum sepenuhnya diketahui, dari penelitian memperlihatkan bahwa magnesium memblok reseptor NMDA melalui kanal glutamat di mana ion kalsium memasuki sel dan menyebabkan kerusakan neuronal selama iskemia serebral. Iskemi menyebabkan penurunan potensial sehingga terjadi penurunan masuknya ion kalsium melalui membran sel dan dari retikulum endoplasma serta mitokondria.⁵⁰

II.5. MONITORING HEMODINAMIK

Monitoring hemodinamik bertujuan untuk mengenali dan mengevaluasi perubahan-perubahan fisiologis hemodinamik pada saat yang tepat, agar segera dilakukan terapi koreksi.⁵¹ Alat-alat untuk monitoring sistem kardiovaskuler terdiri dari yang non-invasif (seperti : kuf tekanan darah dan EKG) sampai yang invasif (seperti : kateter Swan-Ganz). Resiko prosedur secara invasif harus lebih kecil daripada manfaat informasi yang diperoleh.⁵² Monitoring lengkap meliputi : EKG, laju nadi, tekanan darah arteri, tekanan vena sentral, tekanan baji kapiler pulmoner, tekanan oksigen dan karbondioksida arteri, status asam basa, pengeluaran urine, pengukuran termodilusi curah jantung, temperature pusat dan perifer, serum K dan keseimbangan darah.⁵²

Tekanan Darah Arteri

Tekanan darah arteri merupakan ukuran kuantitatif yang digunakan untuk penilaian status sistem kardiovaskuler.^{51,52} Tekanan darah arteri tidak mengukur secara langsung penurunan aliran dan volume darah, tetapi lebih pada kegagalan kompensasi sirkulasi.⁵¹

Tekanan nadi adalah perbedaan antara tekanan sistolik dan diastolik yang tergantung pada isi sekuncup dan kapasitas arteri.⁵² Penurunan tekanan nadi seringkali mendahului penurunan tekanan diastolik pada penderita syok hipovolemik, kenaikan tekanan nadi merupakan tanda awal perbaikan volume.⁵¹

Tekanan arteri rata-rata merupakan tekanan rata-rata selama siklus jantung yang dipengaruhi oleh curah jantung dan resistensi perifer. Hubungan ini dinyatakan dengan rumus sebagai berikut.⁵² :

$$MAP = CO \times TPR$$

MAP = tekanan arteri rata-rata

CO = curah jantung

TPR = resistensi perifer total

MAP biasanya diperoleh dengan damping elektrik atau dengan perhitungan menggunakan rumus sebagai berikut.^{51,52} :

$$MAP = DP + 1/3 (SP-DP)$$

Atau⁵¹ :

$$MAP = 1/3 (SP+2DP)$$

SP = tekanan sistolik

DP = tekanan diastolik

SP-DP = tekanan nadi

Tekanan arteri rata-rata menggambarkan tekanan yang mendorong darah masuk ke dalam organ, dan sering digunakan didalam perhitungan variabel-variabel

hemodinamik seperti resistensi vaskuler sistemik (SVR), kerja sekuncup ventrikel kiri (LVSV) dan kerja jantung kiri dan kanan (LCW dan RCW).⁵¹

Pengukuran tekanan darah sebisa mungkin secara non-invasif untuk mengurangi resiko komplikasi.⁵³ Pengukuran tekanan darah non-invasif paling sering diperoleh dengan metode auskultasi bunyi “*Korotkoff*”⁵², selain itu dengan pengamatan osilasi dan palpasi pulsasi sebelah distal kuf.^{52,53} Bunyi “*Korotkoff*” didefinisikan sebagai rangkaian bunyi yang diauskultasi karena tekanan kuf diturunkan dari di atas tekanan sistolik sampai di bawah diastolik.

Tekanan darah sistolik merupakan titik di mana bunyi “*Korotkoff*” pertama kali terdengar. Fase yang menentukan tekanan diastolik secara pasti, masih kontroversial.^{52,53} Pengukuran tekanan darah non-invasif otomatis menggunakan alat mekanik yang memompa kuf dan mengukur tekanan darah secara otomatis.⁵³ Penaz (1969) memperkenalkan teknik pemakaian kuf secara kontinu sehingga arteri di bawahnya tetap pada volume yang konstan untuk perhitungan kontinu tekanan darah arteri.⁵³ Teknik lain untuk mengukur tekanan darah secara invasif tidak dilakukan pada penelitian ini.

Pengukuran Curah Jantung

Curah jantung (CO) adalah jumlah darah yang dipompakan ke sirkulasi perifer oleh jantung per menit. Curah jantung sama dengan isi sekuncup (SV) dikalikan laju jantung (HR)⁵²:

$$CO = SV \times HR$$

Laju jantung dipengaruhi oleh sistem saraf sentral dan otonom, dan isi sekuncup dipengaruhi oleh “*preload*”, “*afterload*”, dan kontraktilitas miokard.⁵²

Faktor-faktor yang mengontrol curah jantung meliputi curah balik, resistensi vaskuler, kebutuhan oksigen jaringan perifer, volume darah, posisi tubuh, pola respirasi, laju jantung dan kontraktilitas miokard.⁵²

Tekanan Vena Sentral (Pada penelitian ini tidak dilakukan monitoring CVP)

Pengukuran tekanan vena sentral memberikan informasi mengenai fungsi jantung kanan⁵¹, tetapi tidak dapat memberikan informasi mengenai status volume intravaskuler. Metode pilihan monitoring CVP adalah kanulasi vena jugularis interna.⁵²

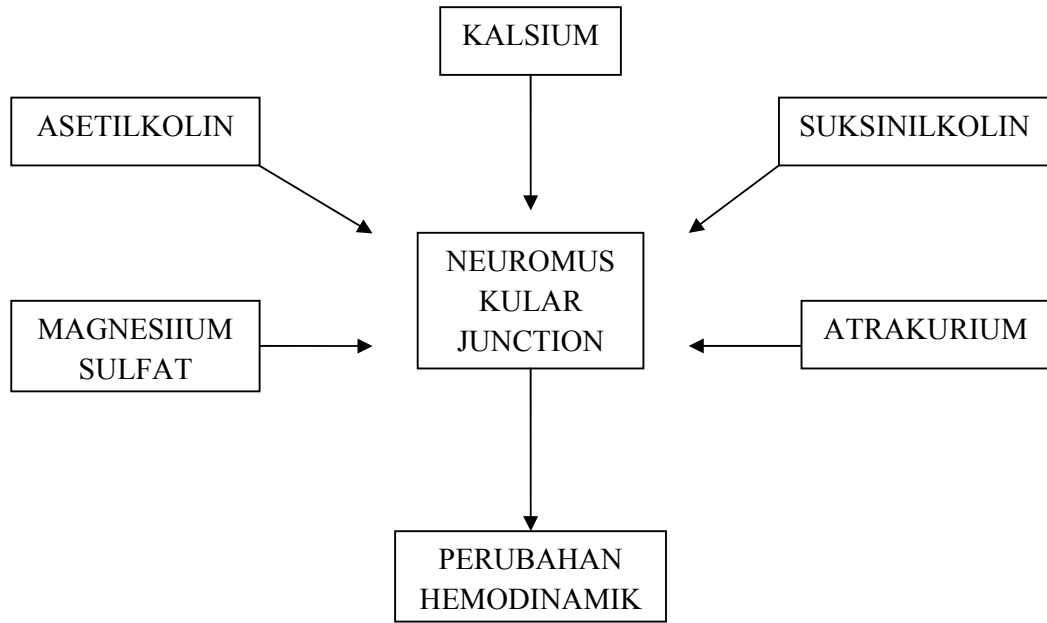
Tekanan Arteri Pulmonalis (Pada penelitian ini tidak dilakukan monitoring PAP dan PCWP)

Penggunaan kateter arteri pulmonalis Swan-Ganz memungkinkan pengukuran tekanan arteri pulmonalis (PAP), tekanan baji kapiler paru (PCWP), CVP, dan curah jantung menggunakan teknik dilusi termal.⁵²

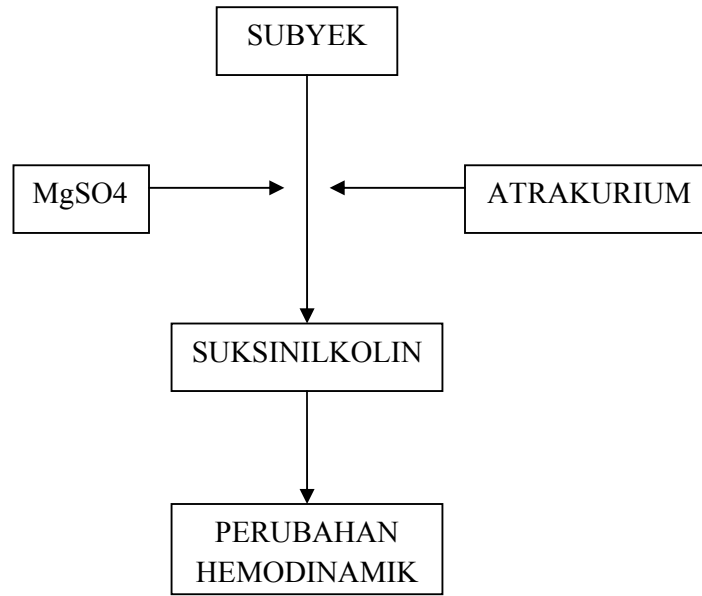
Pengukuran Fungsi Ventrikel (Pada penelitian ini tidak dilakukan monitoring)

Terdapat dua teknik pengukuran fungsi ventrikel, yaitu kurva fungsi ventrikel dan pengukuran kontraktilitas.⁵²

II.6. KERANGKA TEORI



II.7. KERANGKA KONSEP



II.8. HIPOTESIS

Perubahan gejala hemodinamik pada prekurarisasi MgSO₄ lebih kecil dibandingkan dengan atrakurium.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Jenis penelitian ini termasuk eksperimental berupa uji klinik tahap 2 yang dilakukan secara acak tersamar ganda “(*double blind randomized controlled trial*)” dengan tujuan untuk mengetahui bukti yang obyektif derajat perubahan hemodinamik dengan membandingkan 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok kontrol atrakurium (I) dan magnesium (II) melalui rancangan “*pre test – post test group design*” .

III.2. RUANG LINGKUP PENELITIAN

1. Subyek penelitian

Semua penderita di RS. Dr. Kariadi yang dipersiapkan untuk pembedahan elektif dengan menggunakan teknik anestesi umum yang memenuhi kriteria seleksi tertentu.

2. Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang.

3. Waktu penelitian

Penelitian dimulai setelah usulan penelitian ini disetujui dan direncanakan berlangsung dalam waktu 8-10 minggu.

III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

1. Populasi target

Adalah semua penderita yang akan menjalani pembedahan elektif dengan teknik anestesi umum.

2. Populasi terjangkau

Penderita yang akan menjalani pembedahan elektif di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang.

3. Sampel

Semua penderita yang dipersiapkan untuk operasi elektif, diinduksi dengan suksinilkolin, yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam sampel sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi dan bersedia.

A. Kriteria Inklusi :

- Usia 20-60 tahun
- ASA I-II
- Berat badan 50-60 kg
- Tinggi badan 150-170 cm
- Bersedia sebagai sampel
- Jenis kelamin laki-laki atau perempuan

B. Kriteria Eksklusi :

- Pasien tidak kooperatif
- Posisi penderita
- Riwayat hipertermia maligna
- Mendapat injeksi intra muskuler
- Menggunakan obat tertentu
- Penyakit atau kelainan neuromuskuler
- Penyakit atau kelainan metabolik
- Latihan fisik atau trauma
- Lama atau jenis operasi
- Keganasan

- Luka bakar dan kejang

4. Metode randomisasi

Cara pemilihan sampel dilakukan dengan cara random sederhana dengan “*Quota Sampling (consecutive sampling)*” terhadap semua penderita pada kedua kelompok.

5. Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_\alpha + z_\beta) s}{(x_2 - x_1)} \right]^2$$

dimana :

z_α dan z_β adalah deviasi baku normal untuk z_α (tingkat kesalahan tipe I) dan z_β (tingkat kesalahan tipe II).

Pada penelitian ini ditetapkan $\alpha = ?$ atau tingkat kemaknaannya ?, dan $\beta = ?$ atau tingkat ketajaman (“*power*”) ? Nilai z_α dan z_β

s = simpang baku yang diharapkan

Dari rumus diatas ditentukan :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_\alpha + z_\beta) s}{(x_2 - x_1)} \right]^2$$

α (tingkat kemaknaan) = 0,05 maka $z_\alpha = 1,960$ (tabel)

β (power) = 0,9 maka $z_\beta = 1,282$ (tabel)

s (simpang baku) = 20,93 (penelitian pustaka no 30)

$x_2 - x_1$ (perbedaan klinis) = 35 (penelitian pustaka no 30)

Jumlah sampel tiap kelompok =

$$2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta) s}{(x_2 - x_1)} \right]^2 = 29,65 \approx 30$$

Maka jumlah sampel keseluruhan = $30 \times 2 = 60$ orang

III.4. VARIABEL PENELITIAN

A. Variabel Bebas

- Atrakurium
- Magnesium sulfat

B. Variabel Terpengaruh

- Gejala hemodinamik

C. Variabel Perancu

- Posisi penderita
- Hipertermia maligna
- Injeksi intra muskular obat tertentu
- Kejang
- Penyakit atau kelainan metabolik
- Latihan fisik atau trauma
- Lama dan jenis operasi
- Keganasan
- Luka bakar
- Penyakit atau kelainan neuromuscular

III.5. METODE BLINDING

- Obat perlakuan dan kontrol (keduanya berwarna jernih / tidak berwarna) diambil dengan semprit sesuai dengan dosis yang akan diberikan.
- Obat perlakuan dan kontrol diinjeksikan oleh peneliti pembantu yang terlibat dalam proses randomisasi dan analisa penelitian.
- Penilaian gejala hemodinamik oleh peneliti pembantu yang tidak terlibat dalam proses randomisasi dan analisa penelitian.

III.6. BAHAN DAN CARA KERJA PENELITIAN

1. Alat yang digunakan
 - Semprit “*disposable*” 3cc, 5cc, dan 10cc
 - Kateter intravena no 18
 - Set infus
 - Monitor siemens SC 7000
2. Obat yang digunakan
 - Suksinilkolin 2 % (Quelicin®, Abbot)
 - Atrakurium (Glaxo-Smith Kline)
 - MgSO₄ 40 % (Otsuka)
 - Propofol 1 % (Recofol®, Dexamedica)
 - Tramadol 5 % (Trasik®, Fahrenheit)
 - Isofluran (Abbot), O₂ dan N₂O

3. Cara Kerja

- Subyek dipuasakan 6 jam sebelum operasi, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan infus ringer laktat.
- Sebelum dibawa ke ruang operasi (di ruang perawatan) subyek tidak mendapatkan premedikasi.
- Subyek mendapat preoksigenasi 3 l/menit selama 5 menit, kemudian tekanan darah, tekanan arteri rerata, dan laju nadi diukur serta dicatat.
- Subyek mendapat pra-pengobatan sesuai kelompok yang telah ditentukan secara random sebelumnya, yaitu MgSO₄ 40% 40mg (kelompok I) dan atrakurium 0,05 mg/kgBB (kelompok II), disuntikkan secara intravena selama 10 detik.
- Setelah 3 menit semua kelompok diinduksi dengan propofol 1 % secara titrasi intravena (2 - 2,25 mg/kgBB) dengan kecepatan 0,5 cc/detik.
- Setelah reflek bulu mata hilang diberikan suksinilkolin 1,5 mg/kgBB intravena dalam 10 detik.
- Setelah kelumpuhan maksimal tercapai kemudian dilakukan intubasi endotrakea dilanjutkan pencatatan tekanan darah, tekanan arteri rerata, dan laju nadi paska intubasi.
- Untuk analgetik selama anestesi diberikan tramadol 2 mg/kgBB intravena dan rumatan anestesi menggunakan isofluran, O₂ : N₂O (50% : 50%) dan atrakurium hingga selesai.

III.7. ETIKA PENELITIAN

Setelah diberi penjelasan mengenai hal-hal yang berhubungan dengan prosedur penelitian yang akan dijalani, semua subyek akan diminta persetujuannya “(*informed consent*)” secara tertulis sebelum penelitian.

III.8. ANALISIS DATA

Data yang terkumpul akan dikoding, ditabulasi dan dimasukkan sebagai data komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis menggunakan program SPSS 15,0.

Pada analisis deskriptif, data yang berskala kategorial (jenis kelamin, jenis operasi, tingkat pendidikan) akan dinyatakan dalam bentuk frekuensi dan persentasi, sedangkan data yang berskala kontinu / numeric (umur, lama operasi, tekanan sistolik, diastolik, tekanan arteri rerata sebelum dan sesudah operasi serta perbedaan perubahan gejala hemodinamik) akan dinyatakan dalam bentuk rerata dan simpang baku.

Uji hipotesis untuk perbedaan (delta) gejala hemodinamik sebelum dan sesudah operasi kedua kelompok menggunakan “*independent t-test*” (bila distribusi normal) atau menggunakan “*Mann-Whitney U test*” (bila distribusi tidak normal).

Derajat kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ (p dua ekor) dengan interval kepercayaan 95% dan “*power*” 90%.

Data dari penelitian ini merupakan data sekunder, yaitu data yang dikumpulkan dari hasil penelitian dr. Rahadi, residen anestesi Fakultas

Kedokteran UNDIP, yang berjudul : EFEKTIVITAS ATRAKURIUM 0,05 mg/kgBB DIBANDING MAGNESIUM SULFAT 40% 40mg/kgBB TERHADAP PARAMETER EFEK SAMPING INDUKSI SUKSINILKOLIN BERUPA PENINGKATAN KADAR SERUM KREATIN FOSFOKINASE dan ION KALIUM PADA OTOT.

III.9. DEFINISI OPERASIONAL

1. Suksinilkolin : larutan suksinilkolin 2% (Quelicin®, Abbot) dengan dosis 1,5 mg/kgBB, diambil dengan semprit 5cc.
2. Pra-pengobatan : pemberian medikamentosa sebelum injeksi suksinilkolin dengan tujuan mengurangi efek samping suksinilkolin terutama mialgia dan perubahan gejala hemodinamik.
3. Magnesium sulfat : larutan magnesium 40% (Otsuka) diambil dengan dosis 40 mg/kgBB yang digunakan sebagai pra-pengobatan (kelompok perlakuan).
4. Atrakurium : Dosis pra-pengobatan 0,05 mg/kgBB dengan semprit 5cc dari larutan atrakurium 1% (Trakrium®, Glaxo-Smith Kline).
5. Propofol : larutan propofol 1% (Recofol®, Dexamedica) diambil dengan semprit 10cc sebanyak kebutuhan (dosis titrasi 2-2,25 mg/kgBB).
6. Perubahan hemodinamik : perubahan aliran darah pada sirkulasi yang menunjukkan kemampuan kerja jantung.
7. Tekanan darah : ukuran kuantitatif yang digunakan untuk menilai status system kardiovaskuler. Pengukuran tekanan darah dilakukan

secara otomatis non-invasif menggunakan Criticon Dinamap 845 XT.

Tekanan darah sistolik adalah titik dimana bunyi korotkoff pertama kali terdengar.

Tekanan darah diastolic adalah titik dimana bunyi korotkoff tidak terdengar lagi.

8. Laju jantung : sebagian kecil diatur oleh saraf sentral dan sebagian besar diatur oleh saraf otonom yang mempersarafi nodus SA dan AV. Stimuli serabut parasimpatis akan mengurangi frekuensi jantung, sedangkan stimuli serabut simpatis akan mempercepat frekuensi jantung. Pengukuran laju jantung menggunakan Criticon Dinamap 845 XT.
9. Tekanan arteri rerata : tekanan pendorong rata-rata selama siklus jantung, mencerminkan tekanan yang mendorong darah masuk ke dalam organ. Pengukuran selama siklus menggunakan Criticon Dinamap 845 XT.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 60 orang penderita yang dibagi menjadi 2 kelompok, dimana pada kelompok pertama 30 orang mendapat MgSO₄ 40% 40mg dan pada kelompok kedua 30 orang mendapatkan atrakurium 0,05 mg/kgBB.

Tabel 1. Kondisi tekanan darah sistolik secara statistik

| Variabel | MgSO ₄ | Atrakurium | <i>p</i> |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| TD Sistolik : | | | |
| Pra perlakuan | 126,37 ± 10,24 | 128,03 ± 16,63 | |
| Paska perlakuan | 104,20 ± 12,44 | 116,00 ± 17,81 | |
| | <i>p</i> = 0,000* | <i>p</i> = 0,003* | |
| Perubahan | 22,17 ± 10,07 | 12,03 ± 13,33 | 0,001* |

*) Uji Mann – Whitney : berbeda bermakna

Tabel 2. Kondisi tekanan darah diastolik secara statistik

| Variabel | MgSO ₄ | Atrakurium | <i>p</i> |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| TD Diastolik : | | | |
| Pra perlakuan | 72,60 ± 7,74 | 73,60 ± 9,23 | |
| Paska perlakuan | 62,87 ± 8,08 | 68,97 ± 11,27 | |
| | <i>p</i> = 0,000* | <i>p</i> = 0,076** | |

| | | | |
|-----------|-------------|-------------|---------------|
| Perubahan | 9,73 ± 7,62 | 4,63 ± 8,52 | 0,003* |
|-----------|-------------|-------------|---------------|

*) Uji Mann – Whitney : berbeda bermakna

**) Uji Mann – Whitney : berbeda tidak bermakna

Tabel 3. Kondisi laju jantung secara statistik

| Variabel | MgSO4 | Atrakurium | <i>p</i> |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| Laju Jantung : | | | |
| Pra perlakuan | 90,60 ± 11,93 | 89,83 ± 12,59 | |
| Paska perlakuan | 76,40 ± 12,97 | 79,63 ± 10,47 | |
| | <i>p</i> = 0,000* | <i>p</i> = 0,002* | |
| Perubahan | 14,20 ± 10,37 | 10,20 ± 9,77 | 0,026* |

*) Uji Mann – Whitney : berbeda bermakna

Tabel 4. Kondisi tekanan arteri rerata secara statistik

| Variabel | MgSO4 | Atrakurium | <i>p</i> |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| TAR : | | | |
| Pra perlakuan | 90,67 ± 8,37 | 91,07 ± 10,42 | |
| Paska perlakuan | 76,83 ± 8,84 | 84,37 ± 11,83 | |
| | <i>p</i> = 0,000* | <i>p</i> = 0,023* | |
| Perubahan | 13,83 ± 7,98 | 6,70 ± 9,46 | 0,001* |

*) Uji Mann – Whitney : berbeda bermakna

Terdapat perbedaan yang bermakna dari rerata hasil (pra dan paska perlakuan) dari tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata antara penggunaan MgSO₄ dan atrakurium ($p < 0,05$).

Dari hasil penelitian ditemukan bahwa penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata terjadi pada kedua kelompok. Dimana perubahan yang terjadi pada MgSO₄ lebih besar dibandingkan atrakurium.

BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dinilai keadaan hemodinamik pada kelompok pertama yang diberikan MgSO₄ 40% 40mg dan kelompok kedua yang diberikan atrakurium 0,05 mg/kgBB dengan sebelumnya penderita diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil penelitian menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata pada kedua kelompok dan perubahan tersebut bermakna.

Penelitian ini bertentangan dengan hasil yang ditemukan oleh :

James MFM, dkk (1989) telah melakukan penelitian terhadap 16 penderita feokromositoma dengan magnesium sulfat sebagai anti-adrenergic utama yang digunakan. Terbukti bahwa MgSO₄ dapat mengontrol dengan baik perubahan sistem kardiovaskuler pada induksi dan intubasi trakea.⁵⁴

Yilmaz C, dkk meneliti efek magnesium sulfat pada penderita yang menjalani Bypass Kardio Pulmoner. Dan hasilnya adalah tidak ditemukan perbedaan hemodinamik yang bermakna pada kelompok percobaan dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵⁵

Wadhwa A, dkk (2005) melakukan penelitian menggunakan magnesium sulfat dengan tujuan menurunkan ambang batas menggigil pada manusia, didapatkan hasil perbedaan tekanan arteri rerata yang tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol, meskipun pada laju jantung didapatkan perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵⁶

Sedangkan penelitian-penelitian lain menemukan hasil yang sesuai dengan penelitian ini, seperti :

Akazawa S, dkk (1997) penelitiannya menunjukkan perubahan gejala hemodinamik yang bermakna pada penggunaan magnesium sulfat selama ritme sinus maupun selama "*atrial pacing*" pada pemakaian sevofluran terhadap sampel anjing.⁵⁷

Nakaigawa Y, dkk (1997) telah melakukan penelitian efek magnesium sulfat pada sistem kardiovaskuler, sirkulasi koroner, dan metabolisme miokardial pada anestesi anjing, didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan gejala hemodinamik yang bermakna pada pemakaian MgSO₄ 60, 90, dan 120 mg/kgBB.⁵⁸

Fawcett WJ, dkk (1999) melakukan penelitian membandingkan 15 penderita pre-eklamsia dengan 11 buruh yang mengandung preterm sebelum dan sesudah diberikan magnesium sulfat dosis tinggi melalui bolus dan infus, didapatkan hasil bahwa penderita pre-eklamsia mengalami peningkatan hambatan pembuluh darah sistemik yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah.⁵⁹

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

Telah dilakukan penelitian di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang terhadap 60 orang, ASA I-II, umur 20 – 60 tahun. Penderita diberi preoksigenasi terlebih dulu, kemudian nilai tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata sebelum pemberian bahan penelitian. Selanjutnya, pada grup I (n=30) diberi MgSO₄ 40% 40mg dan pada grup II (n=30) diberi atrakurium 0,05 mg/kgBB. Setelah kelumpuhan maksimal tercapai kemudian dilakukan intubasi endotrakea dilanjutkan pencatatan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata.

Dari penelitian ditemukan bahwa penurunan tekanan darah sistolik, diastolik, laju jantung, dan tekanan arteri rerata pada pengguna MgSO₄ lebih besar dibanding dengan atrakurium. Dan hampir semua perubahan baik pada MgSO₄ maupun atrakurium ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa peningkatan atau penurunan bermakna secara statistik, hanya pada tekanan darah diastolik penggunaan atrakurium terjadi perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

VI.2. Saran

1. Penggunaan atrakurium sebagai prekursorisasi sebelum intubasi suksinilkolin di RSDK Semarang dapat dipertahankan.
2. Penggunaan MgSO₄ sebagai alternatif bagi penderita kontraindikasi atrakurium dapat mulai dikembangkan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gallo JA, Cork RC, Puchi P. Comparison of effects of atracurium and vecuronium in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 161-5.
2. Stanley JC, Carson IW, Gibson FM, et al. Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 262-6.
3. Cornet JP, Abiad M, Coriat P, Saada M, Gosgnach ML, Viars P. Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11 (suppl 9): 78-81.
4. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the haemodynamics and histamine release of rocuronium when administered in increased doses under N₂O / O₂ sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-21.
5. Kaplan JA. Hemodynamic monitoring. In: Kaplan JA, ed. *Cardiac anesthesia*. New York: Grune & Stratton Inc, 1979: 71-110.
6. Gibby GL. Technology of Intensive care unit monitors. In: Hoyt JW, Tonnesen AS, Allen SJ, eds. *Critical care practice*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 120-34.
7. Stoelting RK. Endotracheal intubation. In: Miller, 2nd ed. *Anesthesia*. New York: Churchill living stone, 1986: 523-44.
8. Durrant NN, Katz RL. Suxamethonium. *Br J Anaesth* 1982; 54: 195-205.
9. Wylie WD, Churchill HC, Davidson C. *A practice of anaesthesia*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979: 868-884.
10. Dripps, Eckenhoff, Vandam. Muscle Relaxant. In: Longnecker DE, Murphy FL, eds. *Introduction to anaesthesia*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 110-24.

11. Manchikanti L, Grow JB, Colliver JA, Canella MG, Hadley CH. Atracurium pretreatment for succinylcholine-induced fasciculations and postoperative myalgia. *Anesth Analg* 1985; 64: 1010-4.
12. Oxorn DC, Whatley GS, Knox JWD, Hooper J. The importance of activity and pretreatment in the prevention of suxamethonium myalgias. *Br J Anaesth* 1992; 69: 200-1.
13. Raman SK, San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine with atracurium and lidocain pretreatment. *Can J Anaesth* 1997; 44: 498-502.
14. Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1990; 70: 477-83.
15. McCoy EP, Connolly FM, Mirakhur RK, Loan PB, Paxton LD. Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs and train-of-four trade. *Can J Anaesth* 1995; 42: 213-6.
16. Sosis M, Broad T, Larijani GE, Marr AT. Comparison of atracurium and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine myalgia. *Anesth Analg* 1987; 66: 657-9.
17. Fuchs BT, et all. Interaction of MgSO₄ With Vecuronium Induced Neuromuscular Block. *British Journal of Anaesthesia*. 1994.
18. Harper NJN. Suxamethonium. In : ED. Harper NJN, Pollard BJ. *Muscle Relaxant in Anaesthesia*. Edward Arnold. London. 1995; 4 : 1-15, 53-73.
19. Morgan GE, Mikhail MS, Muray MJ, *Clinical Anesthesiology*; 3th ed. New York : Mc. Grawhill; 2002. p. 178-206.
20. Hemmerling TM, et all. Comparison of Succinylcholine With Two Doses of Rocuronium Using A New Methode of Monitoring Neuromuscular Block at The Laryngeal Muscles by Surface Laryngeal Electromyography. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 85 : 251-255.

21. Jae-Hwan Kim, et all. Comparison of Rocuronium and Vecuronium Pretreatment for Prevention of Fasciculations, Myalgias and Biochemical Changes Following Succinylcholine Administration. *Acta Anaesthesia Sin* 1999; 37 : 173-177.
22. Tournadre, et all. Lower Oesophageal Sphincter Tone Increases After Induction of Anaesthesia in Pigs With Full Stomach. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998; 45 : 397-401.
23. Alexander R, et all. Remifentanyl Prevents An Increases In Intraocular Pressure After Succinylcholine Induced Post Operative Myalgia. *British Journal of Anaesthesia*. 1998; 81 : 606-607.
24. Chen FG, et all. Effect of Remifentanyl Compared With Fentanyl on Intraocular Pressure After Succinylcholine and Tracheal Intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85 : 785-787.
25. Chiu CLI, et all. Effect of Rocuronium Compared With Succinylcholine on Intraocular Pressure During Rapid Sequence Induction of Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 82 : 757-760.
26. Cote, et all. *A Practice of Anaesthesia for Infant and Children*, 2nd ed. London : 347, 417-426.
27. David JS. *Manual of Pediatric Anaesthesia*, 3th ed. London 1993 : 347, 417-426.
28. Nicolas MD, Robert K. *Complication in Anesthesiology*, 2nd ed. Philadelphia 1996 : 668-674.
29. Sato, et all. Unepected Hiperkalemi Following Succinylcholine Administration in Prolonged Immobilized Parturient Treated With Magnesium and Ritrodine. In : *Anesthesiology*. 2000; 93 : 1539-1541.
30. Jan-Uwe Schreiber, et all. Post Operative Myalgia After Succinylcholine : No Evidence for Inflammatory Origin. In : *Anesthesiology Analgesia*. 2003; 96 : 1640-1644.

31. Morgan GE, Mikhail MS, Muray MJ, Clinical Anesthesiology; 3th ed. New York : Mc. Grawhill; 2002. p. 178-206.
32. Sosis, Broad, Larijani. Comparison of Atracurium and d-tubecurarine for Prevention of Succinylcholine Myalgia. In : Anaesthesia and Analgesia. 1987; 66 : 657-659.
33. Leeson-Payne, Nicoll, Hobbs. Use of Ketorolac in The Prevention of Suxamethonium Myalgia. In : British Journal of Anaesthesia 1994; 73 : 788-790.
34. Loughlin C, K. Leslie, JE. Caldwell. Influence of Dose on Suxamethonium-Induced Muscle Damage. British Journal of Anaesthesia. 1994; 73 : 194-198.
35. Ruksana Samad. Muscle Pain After Succinylcholine Injection and Its Management. Journal Surgery Pakistan. 2003; volume 08, Number 03.
36. Stoelting RK. In : Pharmacology and Physiology in Anaesthetic Practice; 3th ed, New York : Lippincott-Raven : 2006. p. 231-235.
37. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxant and Their Antagonists. In : Miller RD, editors. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone 2005. p. 482-547.
38. Raman SK, San WM. Fasciculations, Myalgia and Biochemical Change Following Succinylcholine With Atracurium and Lidocain Pretreatment. Can J Anaesth. 1997; 44 : 498-502.
39. Manchikanti L, et all. Atracurium Pretreatment for Succinylcholine-Induced Fasciculations and Post Operative Myalgia. Anest Analg. 1985; 64 : 1010-1014.
40. Oxorn DC, et all. The Important of Activity and Pretreatment in The Prevention of Succinylcholine Myalgias. British Journal of Anaesthesia. 1992; 69 :200-201.
41. Pinchak AC, et all. Waiting Time After Non-Depolarizing Relaxants After Muscle Fasciculation Response to Succinylcholine. Can J Anaesth. 1994; 41 : 206-212.
42. Rushman GB, et all. Lee's Synopsis of Anaesthesia. 12th ed. Oxford : Butterworth Co, 1999 : 174-199, 200-228, 416-418.

43. Wimberly JS. Neuromuscular Blockade. In : Hurford WE, et all (eds). Clinical Anaesthesia Procedures of The Massachusetts General Hospital. 5th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven : 181-203.
44. Bartkowski RR, Horrow JC. Complications Associated With Muscle Relaxants. In : Gravenstein N, Kirby RR (eds). Complication In Anesthesiology, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven. 1996 :661-678.
45. Laurence AS. Myalgia and Biochemical Changes Following Intermitten Suxamethonium Administration. Anesthesia 1987; 42 : 503-510.
46. Cannon JE. Precurarization. Canada Journal of Anaesthesia 1994; 44 : 177-183.
47. Bevan RB, Donati F. Muscle Relaxants and Clinical Monitoring. In : Healy TJ, Cohen PJ (eds). A Practice of Anaesthesia. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995 : 147-171.
48. Stacey MRW, et all. Effect of Magnesium Sulphate on Suxamethonium Induced Complication During Rapid Sequence Induction of Anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1995; 50 : 933-936.
49. Martini FH, et all. Skeletal Muscle and The Muscular System. In : Fundamental of Anatomy and Physiology. 7th ed. San Fransisco : Pearson Education Inc. 2006; 10 : 292-298.
50. Fawcett WJ, Haebly EJ, Male DA. Magnesium Phisiology and Pharmacology. British Journal of Anaesthesia. 1999; 83 : 302-320.
51. Shoemaker WC, Parsa MH. Invasive and Non-Invasive Physiologic Monitoring. In : Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, eds. Textbook of Critical Care. 3th ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 1995 : 252-65.
52. Kaplan JA. Hemodynamic Monitoring. In : Kaplan JA, ed. Cardiac Anesthesia. New York : Grune & Stratton Inc, 1979 : 71-110.
53. Gibby GL. Technology of Intensive Care Unit Monitors. In : Hoyt JW, Tonnesen AS, Allen SJ, eds. Critical Care Practice. Philadelphia : WB Saunders Company, 1991 : 120-134.

54. James MFM, et al. Use of Magnesium Sulphate in The Anaesthetic Management of Pheochromocytoma: A Review of 17 Anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia*. 1989; 62: 616-623.
55. Yilmaz C, Coruh T, Yildiz Y, Macika H, Abay G, Aykac Z. The Effect of Magnesium Sulphate After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *British Journal of Anaesthesia*.
56. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, Akca O, Lenhardt R, Sessler DI, Doufas AG. Magnesium Sulphate Only Slightly Reduces The Shivering Threshold in Humans. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 94: 756-62.
57. Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Ikeno S, Yamato R. Effects of Magnesium Sulphate on Atrioventricular Conduction Times and Surface Electrocardiogram in Dogs Anaesthetized with Sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78: 75-80.
58. Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Ikeno S, Inoue S, Yamato R. Effects of Magnesium Sulphate on The Cardiovascular System, Coronary Circulation and Myocardial Metabolism in Anaesthetized Dogs. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 79: 363-368.
59. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and Pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 83: 302-20.
60. Rahadi Hamsya, Moch. Efektivitas Atrakurium 0,05 mg/kgBB Dibanding Magnesium Sulfat 40% 40mg/kgBB Terhadap Parameter Efek Samping Induksi Suksinilkolin Berupa Peningkatan Kadar Serum Kreatin Fosfokinase dan Ion Kalium Pada Otot [thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2007.