

ASCORBIC ACID

SUPER OXIDE ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

## TESIS

# PERBEDAAN PENGARUH OKSIGEN KADAR 50% DIBANDINGKAN OKSIGEN KADAR 100% PADA ANESTESI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE SERUM DAN SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



ABI NOERWAHJONO  
NIM. 090114585 M

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

2005



**TESIS**

**PERBEDAAN PENGARUH OKSIGEN KADAR 50%  
DIBANDINGKAN OKSIGEN KADAR 100% PADA ANESTESI  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE SERUM DAN  
SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT**

**PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS**

**ABI NOERWAHJONO  
NIM. 090114585 M**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2005**

**PERBEDAAN PENGARUH OKSIGEN KADAR 50%  
DIBANDINGKAN OKSIGEN KADAR 100% PADA ANESTESI  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE SERUM DAN  
SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT**

**PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS**

**TESIS**

Untuk Memperoleh Gelar Magister  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Pada Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

Oleh:

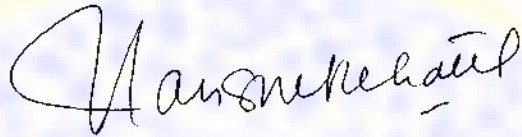
**ABI NOERWAHJONO  
NIM. 090114585 M**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2005**

TESIS INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL 23 DESEMBER 2005

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr Nancy Margarita Rehatta, dr SpAnKIC

NIP: 130610739

Pembimbing



Choesnan Effendi, dr AIF

NIP: 130422850

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar

Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Universitas Airlangga



Prof. Retno Handajani, dr MS PhD

NIP: 130541984

Telah diuji pada

Tanggal 31 Oktober 2005

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof Dr Eddy Rahardjo, dr SpAnKIC

Anggota :

1. Dr Nancy Margarita Rehatta, dr SpAnKIC
2. Choesnan Effendi, dr AIF
3. Dr Harjanto JM, dr AIF
4. Budiono, dr MKes

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Dr Nancy Margarita Rehatta, dr SpAnKIC, selaku pembimbing ketua yang dengan penuh perhatian telah memberi dorongan, bimbingan, saran, nasehat, untuk menyelesaikan Program Magister Minat Studi Ilmu Kedokteran Dasar Klinik, Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar ini.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Choesnan Effendi, dr AIF, selaku pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah memberikan dukungan, arahan, dan saran.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Rektor Universitas Airlangga Prof Dr Med H Puruhito, dr SpBTKV atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program Magister.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof Dr H Muhammad Amin, dr atas kesempatan untuk menjadi mahasiswa Program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof Soetjipto, dr MS PhD dalam menyelesaikan Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar Klinik.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof Retno Handajani, dr MS PhD dalam menyelesaikan Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar Klinik.

Ketua Program Studi Anestesiologi dan Reanimasi Universitas Airlangga - RSUD Dr Soetomo Prof Dr Eddy Rahardjo, dr SpAnKIC yang dengan penuh perhatian telah memberi dorongan, bimbingan, saran, nasehat, untuk menyelesaikan Program Magister Minat Studi Ilmu Kedokteran Dasar Klinik, Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar ini.

Direktur RSUD Dr Soetomo, H Slamet Riyadi Yuwono, dr DTM&H MARS yang memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh pendidikan PPDS 1 di RSUD Dr Soetomo.

Kepala Bagian Anestesiologi dan Reanimasi Koeshartono, dr SpAnKIC yang memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh pendidikan PPDS 1 Anestesiologi dan Reanimasi.

Prof Siti Chasnak Saleh, dr SpAnKIC yang telah banyak memberikan bantuan dan bimbingan selama menempuh pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Prof Herlien H Megawe, dr SpAnKIC yang dengan penuh perhatian telah memberikan masukan dan saran untuk kelaikan etik penelitian, sehingga penelitian ini memperoleh Sertifikat Kelaikan Etik dan dapat dilaksanakan hingga tuntas.

Budiono, dr MKes selaku konsultan statistik.

Seluruh Dosen pengajar Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar yang banyak membantu selama menempuh pendidikan.

Seluruh Staf Pengajar dan Karyawan Laboratorium/SMF Ilmu Anestesi dan Reanimasi RSUD Dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang banyak membantu kelancaran tugas selama menempuh pendidikan di Program Pascasarjana Unair.

Seluruh sejawat peserta PPDS Ilmu Anestesi dan Reanimasi RSUD Dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan.

Semua pihak yang telah membantu penyelesaian penelitian dan penyusunan tesis ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhirnya ku persembahkan gelar kesarjanaan ini untuk orang tuaku, Noerwachin dan Tetra Wardani serta juga adikku Ratri Noerisworo disertai ucapan terima kasih yang tak terhingga atas segala doa, jerih payah, motivasi dan pengorbanan yang tidak mungkin akan dapat terbalaskan untuk kesuksesan dalam proses penyelesaian pendidikan ini. Untuk istriku, Meilinda Irjani dan kedua anakku tercinta, Binda Izzaty dan Biantari Azzahra atas bantuan, dorongan moril, doa, pengertian, kesabaran dan pengorbanan selama saya menjalani proses pendidikan.

Dengan segenap kerendahan hati penulis mohon maaf atas segala kekurangan.

Billahit taufik wal hidayah, Wassalamu'alaikum wr.wb

Surabaya, Oktober 2005

Penulis



## RINGKASAN

### **PENGARUH OKSIGEN KADAR 50% DIBANDINGKAN OKSIGEN KADAR 100% PADA ANESTESI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE SERUM DAN SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT**

**Abi Noerwahjono**

Kajian pengaruh oksigen terhadap stres oksidatif sudah banyak dilakukan, tetapi pada umumnya memakai hewan coba, sedangkan untuk dipakai pada manusia hanya sedikit sekali. Sementara pemakaian kadar oksigen 100 % telah lama dilakukan dalam tindakan anestesi, hal ini dilakukan untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang menjadi meningkat karena penurunan fungsi pernafasan akibat pengaruh obat anestesi yang menekan pusat nafas. Sedangkan pemakaian oksigen dengan kadar yang tinggi dari berbagai penelitian mempunyai potensi untuk merugikan kesehatan. Untuk itu perlu dilakukan kajian mendalam apakah memang pemakaian oksigen dalam dosis tinggi merugikan kesehatan atau tidak.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa dengan memakai oksigen dengan kadar 50 % pada anestesi akan didapatkan kenaikan kadar hasil oksidasi lemak tak jenuh yang lebih kecil dibandingkan dengan pemakaian oksigen dengan kadar 100% dan membuktikan penurunan kadar antioksidan yang lebih kecil dengan memakai oksigen kadar 50% pada anestesi dibandingkan dengan pemakaian oksigen dengan kadar 100%.

Dilakukan pemeriksaan darah melalui arteri pada pasien meliputi darah rutin, gas darah, kadar malondialdehyde (MDA) serum dan kadar superoksida dismutase (SOD) eritrosit sebelum tindakan anestesi dan setelah tiga puluh menit tindakan anestesi berlangsung. Pemakaian jenis obat anestesi serta prosedur tindakan anestesi dan tindakan bedah sama pada kedua kelompok. Diharapkan hasil pemeriksaan laboratorium yang didapat adalah semata-mata berasal dari pemakaian oksigen dengan kadar yang berbeda.

Hasil uji t dua berpasangan didapatkan perbedaan ( $p < 0,05$ ) untuk kenaikan kadar MDA sedangkan untuk penurunan SOD tidak didapatkan perbedaan antara anestesi yang menggunakan kadar oksigen 100% dan kadar oksigen 50%. Hasil dari penelitian ini adalah:

1. Paparan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 50% menghasilkan kenaikan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan anestesi yang menggunakan oksigen dengan kadar 100%.
2. Paparan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 50% tidak menghasilkan penurunan kadar SOD yang lebih rendah dibandingkan dengan anestesi yang menggunakan oksigen dengan kadar 100%.

Dengan hasil penelitian ini, diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia dengan waktu pemaparan oksigen yang lebih lama serta memakai indikator stres oksidatif lain yang bisa menggambarkan derajat stres oksidatif dengan lebih baik. Diperlukan juga penelitian pada manusia selain secara laboratoris yaitu secara histopatologi, radiologis maupun secara klinis. Hal ini untuk mengetahui akibat pemakaian oksigen dengan kadar yang tinggi bagi kesehatan.

## SUMMARY

### **THE COMPARISON OF 50% OXYGEN CONCENTRATION AND 100% OXYGEN CONCENTRATION IN ANESTHESIA THAT INFLUENCE OF LEVEL MALONDIALDEHYDE SERUM AND SUPEROXIDE DISMUTASE ERYTHROCTE IN BLOOD**

**Abi Noerwahjono**

The study of oxygen effect in oxidative stress have been done a lot, but in animal, not in human. Meanwhile, the use of 100% oxygen concentration in anaesthesia have been done in many years. This purpose to sufficient the oxygen demands that increase because the use of anesthesia drugs that depress respiratory center. But, the use of high oxygen concentration is potentially dangerous. Extensive study was needed whether the use of high oxygen concentration is harmful or not.

The aim of this study is to prove that use of 50% oxygen concentration will generate lesser oxidation on unsaturated fatty acid and decrease lesser antioxidants level than use 100% oxygen concentration.

Aterial blood samples were taken before the start of anaesthesia and thirty minutes after intubation. The routine blood test, blood gas analysis, concentration malondialdehyde in serum and concentration superoxide dismutase in erythrocyte was measured. The kind of anaesthesia drugs, the procedure of anaesthesia and surgical were similar in the both of group. So, the result is merely from the difference of use oxygen concentration.

The result of paired t test shows significant increases level of malondialdehyde in serum but not level of superoxide dismutase in erythrocyte.

The result of this study is:

1. Exposure of 50% oxygen concentration in anesthesia was increasing level of malondialdehyde in serum lower than 100% oxygen concentration in anesthesia.
2. Exposure of 50% oxygen concentration in anesthesia was not decreasing level of superoxide dismutase in erythrocyte lower than 100% oxygen concentration in anesthesia.

Based on this study, further research is still have been needed in human with longer exposure of high oxygen concentration and use the other indicator of oxidative stress that reperesent better than this study.

## ABSTRACT

### **THE COMPARISON OF 50% OXYGEN CONCENTRATION AND 100% OXYGEN CONCENTRATION IN ANESTHESIA THAT INFLUENCE OF LEVEL MALONDIALDEHYDE SERUM AND SUPEROXIDE DISMUTASE ERYTHROCTE IN BLOOD**

**Abi Noerwahjono**

The usage of high oxygen concentration have been applied in anesthesia for many years. Despite of benefits, potential complication known as oxidative stress cause by reactive oxygen species.

The purpose of this research was to measure level of malondialdehyde in serum, a lipid peroxidation that can predictive the free radical activity and level of erythrocyte superoxide dismutase in blood. The superoxide dismutase is an antioxidant that scavenge the reactive oxygen species which generated by hyperoxia.

This was cross sectional study using pretest and posttest control group design. The level of serum malondialdehyde and the level of erythrocyte superoxide dimutase was measured in patients who had an orthopaedy operation with status ASA I and was given anesthesia with 50% oxygen concentration as a treatment group and with 100% oxygen concentration as a control group. Samples were taken using random sampling method. A number of 16 individuals were allocated to each group. The dependent variables in this study were the differences of increasing level malondialdehyde in blood serum, and decreasing level superoxide dismutase in erythrocyte.

The results are significant increase level serum malondialdehyde in both groups. But, the increasing level of serum malondialdehyde was lower in group with 50% oxygen concentration than the control group and non significant decrease of level erythrocyte superoxide dismutase in both groups.

**Keywords:** high oxygen concentration in anaesthesia, malondialdehyde, superoxide dismutase.

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Persetujuan.....	iii
Penetapan Panitia.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
RINGKASAN.....	viii
<i>SUMMARY</i> .....	x
<i>ABSTRACT</i> .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
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.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Radikal Bebas.....	6
2.1.1 Spesies Oksigen Reaktif (SOR) .....	7
2.1.1.1 Proses Terjadinya SOR pada Mitokondria.....	10
2.2 Malondialdehyde.....	10
2.3 Antioksidan.....	11
2.3.1 Super okside dismutase.....	13
2.3.1.1 Manganese superoxide dismutase (MnSOD).....	14

2.3.1.2	Copper zinc superoxide dismutase (CuZnSOD).....	15
2.3.1.3	Extracellular superoxide dismutase (ECSOD).....	16
2.4	Pemakaian oksigen dalam anestesi.....	17
2.5	Arti klinis radikal bebas.....	19
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....		22
3.1	Kerangka Konseptual.....	22
3.2	Hipotesis.....	23
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....		24
4.1	Jenis Penelitian.....	24
4.2	Tempat Penelitian.....	24
4.3	Rancangan Penelitian.....	24
4.4	Populasi, Tehnik Sampling dan Sampel.....	25
4.4.1	Populasi.....	25
4.4.2	Tehnik sampling.....	25
4.4.3	Sampel.....	25
4.5	Variabel Penelitian.....	26
4.5.1	Variabel bebas.....	26
4.5.2	Variabel tergantung.....	26
4.5.3	Variabel kendali.....	26
4.5.4	Variabel moderator.....	26
4.6	Definisi Operasional Variabel.....	26
4.6.1	Tindakan anestesi dengan oksigen kadar 50%.....	26
4.6.2	Tindakan anestesi dengan oksigen kadar 100%.....	27
4.6.3	Sistem semi tertutup.....	27
4.6.4	Kadar MDA serum.....	27
4.6.5	Kadar SOD eritrosit.....	28
4.6.6	Operasi pelcpasan <i>pinning</i> atau <i>plating</i> .....	28
4.6.7	Status Kesehatan.....	28
4.7	Pengukuran variabel.....	28
4.7.1	MDA.....	28

	4.7.2	SOD.....	29
4.8		Analisis data.....	29
	4.8.1	Uji homogenitas variable.....	29
	4.8.2	Uji normalitas data.....	30
	4.8.3	Uji Manova.....	30
BAB 5		HASIL PENELITIAN.....	31
	5.1	Karakteristik umur sampel.....	31
	5.2	Karakteristik pemeriksaan darah rutin sampel.....	31
	5.3	Perubahan gas darah sebelum dan sesudah perlakuan.....	32
	5.4	Perubahan MDA dan SOD sebelum dan sesudah perlakuan.....	33
	5.5	Perbedaan perubahan analisa gas darah antara kelompok O <sub>2</sub> kadar 100% dan O <sub>2</sub> kadar 50%.....	34
	5.6	Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok O <sub>2</sub> kadara 100% dan O <sub>2</sub> kadar 50%.....	35
BAB 6		PEMBAHASAN.....	36
	6.1	Karakteristik umur sampel.....	36
	6.2	Karakteristik pemeriksaan darah rutin sampel.....	36
	6.3	Perubahan gas darah sebelum dan sesudah perlakuan.....	37
	6.4	Perubahan MDA dan SOD sebelum dan sesudah perlakuan.....	39
	6.5	Perbedaan perubahan analisa gas darah antara kelompok O <sub>2</sub> kadar 100% dan O <sub>2</sub> kadar 50%.....	40
	6.6	Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok O <sub>2</sub> kadara 100% dan O <sub>2</sub> kadar 50%.....	41
BAB 7		PENUTUP.....	45
	7.1	Kesimpulan.....	45
	7.2	Saran.....	45
		DAFTAR PUSTAKA.....	46



## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik umur sample.....	31
Tabel 5.2	Data karakteristik hematologi sampel.....	31
Tabel 5.3	Perubahan analisa gas darah sebelum dan sesudah perlakuan.....	32
Tabel 5.4	Perubahan MDA dan SOD sebelum dan sesudah perlakuan.....	33
Tabel 5.5	Perbedaan perubahan analisa gas darah antara kelompok Kadar O <sub>2</sub> 100% dan Kadar O <sub>2</sub> 50%.....	34
Tabel 5.6	Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok Kadar O <sub>2</sub> 100% dan Kadar O <sub>2</sub> 50%.....	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	DNA yang rusak akibat hiperoksia.....	8
Gambar 2.2	Diagram respon sel terhadap stres oksidatif.....	9
Gambar 2.3	Rusaknya DNA paru akibat hiperoksia.....	10
Gambar 2.4	Antioksidan utama pada sel paru.....	13
Gambar 2.5	Perbedaan kadar CuZn SOD, Mn SOD dan EC SOD pada jaringan tubuh manusia . Serta perbedaan kadar EC SOD pada paru, pembuluh darah paru dan pada aorta.....	14
Gambar 2.6	Efek halothane pada dosis sedasi dan anestesi, terhadap sistem pernafasan yang menurunkan respon terhadap hipoksemia, hiperkarbia dan asidosis .....	18
Gambar 2.7	Setelah pemberian obat golongan opioid, PaCO <sub>2</sub> dalam keadaan istirahat meningkat tetapi respon terhadap kenaikan CO <sub>2</sub> menjadi hilang, menyebabkan pergeseran kurva respon terhadap kenaikan CO <sub>2</sub> ke bawah dan ke kanan.....	18
Gambar 2.8	Kadar relatif SOD dan MDA pada sel hati yang terpapar dengan oksigen, hipoksia, Halothan dan hipoksia+Halothan.....	20
Gambar 2.9	Kadar plasma MDA pada pasien ‘reperfusi’ yang diberi anestesi fentanil+propofol dan fentanil+pentothal+halothan.....	20
Gambar 2.10	Pemaparan oksigen konsentrasi tinggi pada tikus yang baru lahir menyebabkan sel-sel bronkus parunya mengalami apoptosis, serta menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel parunya .....	21
Gambar 4.1	Skema mesin anestesi dengan sistem semi tertutup.....	27

## DAFTAR LAMPIRAN

Hasil Analisa Statistik.....	54
Surat Persetujuan Ikut Penelitian.....	61
Informasi Keikutsertaan Penelitian.....	62
Surat Persetujuan Tindakan.....	64
Keterangan Kelaikan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	65

## DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

ADP:	adenosine diphosphate
ASA:	american society of anaesthesiologist
ATP:	adenosine triphosphate
BE:	base excess
CAT:	catalase
CO <sub>2</sub> :	karbondioksida
CoQ:	koenzim Q
Cu:	cuprum
CuZnSOD:	copper zinc superoxide dismutase
DNA:	deoxy ribonucleic acid
e <sup>-</sup> :	elektron
ECSOD:	extra cellular superoxide dismutase
ELISA:	enzyme linked immuno sorbent assay
GSH:	glutathion tereduksi
GSH-PX:	glutathion peroksidase
GSSG:	glutathion teroksidasi
H <sup>+</sup> :	ion hidrogen
Hb:	hemoglobin
Hct:	hematocrit
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	hidrogen peroksid
IFN- γ:	interferon gamma
IL-1:	interleukin-1
IL-6:	interleukin-6
INT:	2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium klorida
kDa:	kilo dalton
LPS:	lipopolysaccharide
MDA:	malondialdehyde
MnSOD:	manganese superoxide dismutase
NAD <sup>+</sup> :	nikotinamid
NADH:	nikotinamide adenine dinucleotide
OH <sup>-</sup> :	radikal hidroksil

O <sub>2</sub> :	oksigen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	ion superoksid
PBS:	phospat buffer solution
PCO <sub>2</sub> :	tekanan parsial karbondioksida
PO <sub>2</sub> :	tekanan parsial oksigen
PS:	physical stage
SOD:	superoksid dismutase
SOR:	spesies oksigen reaktif
TNF- $\alpha$ :	tumor necrosis factor alpha
Zn:	zinc

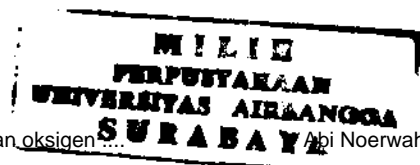
## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penggunaan oksigen dengan kadar 100% telah lama digunakan dalam tindakan anestesi. Hal ini dilakukan untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang menjadi meningkat karena penurunan fungsi pernafasan akibat pengaruh obat anestesi yang menekan pusat nafas di otak, termasuk sistem sensoris maupun motorisnya di perifer. Simpanan oksigen di tubuh amat kecil dan tidak akan bisa memperpanjang atau mempertahankan hidup kurang dari beberapa menit. Bila PaO<sub>2</sub> turun di bawah 60 mmHg maka kemoreseptor yang ada di aorta dan karotis akan menyebabkan hiperventilasi dan meningkatkan kardiak output melalui rangsangan terhadap system saraf simpatis. Refleks fisiologis ini menjadi hilang akibat pemakaian obat anestesi, kecuali ether dan ketamin (Law R and Bukwirwa H, 1999). Sehingga dengan menggunakan oksigen kadar 100% akan mengurangi keadaan hipoksia yang sewaktu-waktu dapat terjadi dalam tindakan anestesia. Keadaan ini dapat terjadi secara cepat dan berbahaya serta dapat menimbulkan kematian.

Sementara itu kadar oksigen yang tinggi telah diketahui mempunyai efek yang merugikan. Pada resusitasi bayi baru lahir yang mengalami asfiksia, didapatkan penurunan waktu yang dibutuhkan untuk menangis lebih cepat pada resusitasi yang menggunakan udara biasa atau oksigen dengan kadar 21% dibandingkan dengan resusitasi dengan oksigen kadar 100% (Vento M *et al*, 2001). Padahal pemakaian oksigen dengan kadar 100% pada resusitasi bayi baru lahir yang mengalami asfiksia sejak lama telah digunakan. Untuk mengetahui apakah memang harus memakai oksigen



dengan kadar 100% pada saat resusitasi asfiksia yang terjadi pada bayi baru lahir seperti yang dilakukan selama ini maka dilakukan penelitian 609 bayi asfiksia dari sepuluh kota, 288 bayi asfiksia tersebut diresusitasi dengan udara biasa atau oksigen dengan kadar 21% dan 321 bayi asfiksia diresusitasi dengan oksigen kadar 100%. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil yang sama efektifnya antara pemakaian oksigen kadar 21% dan 100%, seperti angka kematian, denyut jantung bayi dan nilai *apgar score* hasilnya tidak ada perbedaan yang bermakna. Sebaliknya waktu yang dibutuhkan untuk bernafas spontan pertama kali dan untuk tangisan pertama lebih cepat pada kelompok bayi yang diresusitasi dengan udara biasa dibandingkan dengan oksigen kadar 100% (Saugstad OD, Rootwelt T and Aalen O, 1998). Sementara itu pada penelitian lain didapatkan bahwa kadar antioksidan yaitu superoksida dismutase, catalase dan glutathion peroksidase mengalami kenaikan pada resusitasi bayi baru lahir yang memakai kadar oksigen 100% dibandingkan kadar oksigen 21% pada hari ke-28 setelah resusitasi (Vento M *et al*, 2001). Sedangkan rasio antara glutathion yang tereduksi (GSH) dibandingkan dengan glutathion yang teroksidasi (GSSG) menjadi lebih kecil nilainya pada resusitasi dengan oksigen kadar 100% dibandingkan udara biasa. Hal ini berarti bahwa kenaikan antioksidan sampai hari ke-28 tidak dapat menanggulangi stres oksidatif yang berlangsung (rasio GSH dan GSSG yang kecil) pada kelompok bayi baru lahir yang diresusitasi dengan oksigen kadar 100% (Vento M *et al*, 2001).

Pada penelitian yang dilakukan pada operasi abdomen disimpulkan bahwa pemakaian oksigen pada anestesi dengan kadar oksigen 25 % sama baiknya dengan pemakaian kadar oksigen 50%, sehingga dianjurkan memakai kadar oksigen tidak melebihi kadar 25% pada operasi sehari-hari (Lentschener C and Benhamou D, 1997).

Hal ini bisa dilakukan di Amerika sesuai dengan standar minimal alat monitor anestesi, yaitu *pulse oximetry* (Standards of the American Society of Anesthesiologists: Standards for Basic Anesthetic Monitoring). Sehingga bila terjadi penurunan saturasi oksigen bisa segera diketahui melalui alat *pulse oximetry* dan mesin anestesi bisa segera diubah dari kadar oksigen 25 % ke kadar oksigen 50% atau 100%. Di luar negeri umumnya mesin anestesi dapat mengatur kadar oksigen secara otomatis. Di Indonesia, kedua alat tersebut jumlahnya terbatas. Karena keterbatasan alat, tetapi tidak membahayakan pasien maka pada penelitian ini dipakai kadar oksigen 50% serta alat *pulse oximetry* (Komite Etik RSUD Dr Soetomo, 2001).

Dari penelitian yang dilakukan pada ibu-ibu hamil yang menerima oksigen 21% sebagai kontrol dan sebagai perlakuan diberikan oksigen 60% pada operasi seksio sesaria dengan regional anestesi dengan cara Sub Arachnoid Block didapatkan peningkatan kadar radikal bebas baik pada darah ibu maupun pada darah bayi yang dilahirkan. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan malondialdehyde (MDA) secara periodik setiap sepuluh menit dan didapatkan kenaikan MDA yang bermakna pada menit ke-20 (Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP and Rogers MS, 2002).

Obat anestesi dan perlakuan bedah sendiri bisa menimbulkan radikal bebas. Karena itu pemakaian oksigen dengan kadar tinggi yang bisa menimbulkan radikal bebas harus dibatasi. Untuk mengetahui bahwa dengan kadar oksigen yang lebih rendah akan terjadi radikal bebas yang lebih kecil maka dilakukan pengukuran kadar MDA pada menit ke-30 setelah anestesi dengan pemberian kadar oksigen 50% dan 100%. Pada penelitian ini digunakan obat anestesi yang sama, perlakuan anestesi yang sama serta perlakuan bedah yang sama. Sehingga perubahan radikal bebas yang terjadi bisa diasumsikan berasal dari pemberian oksigen.



Sedangkan untuk mengetahui bahwa dengan kadar oksigen yang lebih rendah akan terjadi penurunan superoxide dismutase (SOD) yang lebih rendah maka dilakukan pengukuran kadar SOD pada menit ke-30 sewaktu tindakan anestesi dengan pemberian kadar oksigen 50% dan 100%. Sebelum pemberian anestesi telah diukur kadar MDA dan SOD baseline.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah peningkatan kadar MDA pada anestesi dengan oksigen kadar 50% lebih rendah dibanding oksigen kadar 100%?
2. Apakah penurunan kadar SOD eritrosit pada anestesi dengan oksigen kadar 50% lebih rendah dibanding oksigen kadar 100%?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah menganalisis peningkatan kadar MDA serum dan penurunan kadar SOD eritrosit pada anestesi yang menggunakan oksigen kadar 50% dan 100%.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membuktikan peningkatan MDA serum pada anestesi yang menggunakan oksigen kadar 50% lebih rendah dibanding oksigen kadar 100%.
2. Membuktikan penurunan kadar SOD eritrosit yang lebih kecil pada anestesi yang menggunakan oksigen kadar 50% lebih rendah dibanding oksigen kadar 100%.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Mengetahui adanya peningkatan kadar MDA serum dan penurunan kadar SOD eritrosit yang lebih kecil pada anestesi yang menggunakan oksigen kadar 50% dibandingkan kadar 100%.
2. Sebagai penelitian awal untuk penelitian selanjutnya tentang radikal bebas yang ditimbulkan oleh pemakaian oksigen kadar 50% dan 100%.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Radikal Bebas

Radikal bebas pertama kali ditemukan sekitar lebih kurang 50 tahun yang lalu (Commoner B, Townsend J and Pake, 1954). Kemudian Denham Harman memberikan hipotesis bahwa radikal oksigen mungkin terbentuk akibat reaksi enzim secara *in vivo*. Tahun 1956 dia menyatakan bahwa radikal bebas menyebabkan kerusakan sel, mutagenesis, kanker dan proses degeneratif dari penuaan (Harman D, 1956; Harman D, 1981).

Ilmu pengetahuan mengenai radikal bebas pada organisme hidup memasuki era yang kedua, ketika McCord dan Fridovich menemukan enzim SOD yang akhirnya meyakinkan para koleganya bahwa radikal bebas berperan penting dalam biologi (McCord JM and Fridovich I, 1985).

Elektron pada suatu atom menempati daerah ruang yang disebut orbital. Setiap orbital dapat menampung dua elektron yang bergerak berkeliling berlawanan arah. Radikal bebas didefinisikan sebagai atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan yang berdiri sendiri dalam orbitalnya (Suryohudoyo P, 1995). Sebagian besar dari molekul biologis merupakan non radikal, hanya memiliki elektron yang berpasangan.

Radikal bebas dapat bereaksi dengan molekul lain dengan berbagai cara. Jika dua radikal bebas bertemu dapat menggabungkan elektron yang tak berpasangan tersebut sehingga terbentuk ikatan kovalen. Demikian juga radikal bebas dapat bereaksi dengan non radikal dengan berbagai cara. Radikal bebas dapat memberikan elektron tak

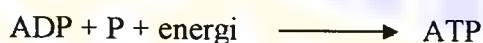
berpasangannya (reaksi reduksi) atau mengambil elektron dari molekul lain (reaksi oksidasi) (Halliwell, 1991).

Radikal bebas dapat juga bergabung ke dalam non radikal. Pada proses-proses tersebut non radikal akan menjadi radikal bebas. Reaksi antara radikal bebas dan non radikal ini berlangsung secara berantai, dimana radikal bebas satu menyebabkan terjadinya radikal bebas lain. Reaksi rantai ini baru berhenti bila radikal bebas tersebut dapat diredam. Dari sifatnya yang sangat reaktif dan dapat menimbulkan radikal bebas yang baru tersebut, radikal bebas memiliki daya perusak yang tinggi.

Pada penelitian mengenai radikal bebas *in vivo*, ditemukan senyawa-senyawa yang tidak memiliki elektron bebas, sehingga tak dapat digolongkan sebagai radikal bebas, namun memiliki kemampuan seperti radikal bebas. Senyawa radikal dan non radikal ini kemudian dinamakan

### 2.1.1 Spesies Oksigen Reaktif (SOR) / *Reactive Oxygen Species (ROS)*.

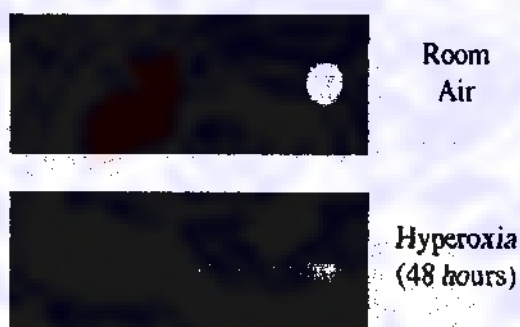
Sesuai namanya, SOR berasal dari oksigen ( $O_2$ ), yang diperlukan oleh semua organisme aerobik. Organisme aerobik memerlukan oksigen untuk menghasilkan ATP, yang merupakan sumber energi, melalui proses fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria. Pada proses tersebut terjadi reduksi  $O_2$  menjadi  $H_2O$ . Proses tersebut secara sederhana dapat digambarkan sebagai berikut:



Pada proses di atas terjadi reduksi  $O_2$  menjadi  $H_2O$  yang secara sederhana dapat digambarkan sebagai berikut:



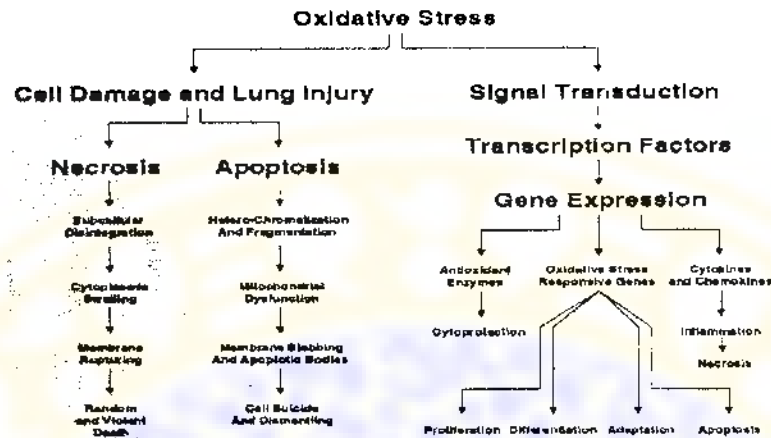
Dari persamaan tersebut di atas dapat dilihat bahwa reduksi  $O_2$  menjadi  $H_2O$  merupakan transfer 4 elektron. Dalam keadaan tertentu transfer elektron tersebut berjalan kurang sempurna sehingga terjadi senyawa-senyawa oksigen yang berbahaya, yang merusak sel bila tidak diredam, hal ini terjadi dalam keadaan yang disebut *oxidative stress* (Suryohudoyo P, 1995). Kerusakan sel mengenai komponen-komponen sel termasuk lemak, protein, dan DNA, dan terutama kematian sel melalui apoptosis atau nekrosis (Kannan K and Jain SK, 2000).



*Single-cell gel electrophoresis (comet) assay. A549 cells exposed to room air-5%  $CO_2$  or 95%  $O_2$ -5%  $CO_2$  (hyperoxia) for 48 h before being embedded in agarose. DNA was separated by electrophoresis, stained with Syber gold, and visualized under fluorescence microscopy. Note the intact nuclear DNA in the room air sample compared with the fragmented DNA that appears like a comet in the sample exposed to hyperoxia*

Gambar 2.1 DNA yang rusak akibat hiperoksia (O'Reilly MA, 2001)

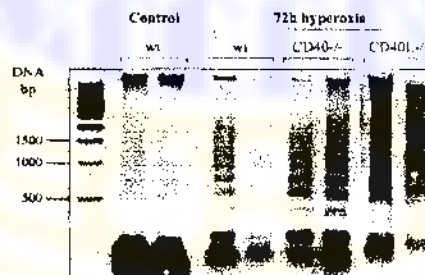
Kerusakan protein karena *oxidative stress* melalui nitrasi atau oksidasi (Butterfield DA and Kanski J, 2001) Pada pemeriksaan otak post-mortem para pasien dengan kelainan neurodegeneratif ditemukan tanda-tanda *oxidative stress* (Sayre LM, Smith MA and Perry G, 2001). Penumpukan DNA yang rusak karena radikal bebas endogen diduga sebagai penyebab kanker dan kelainan-kelainan yang terjadi pada usia lanjut, termasuk neurodegenerasi (Migliore L and Coppede F, 2002; Turker MS, 2000).



Gambar 2.2 Diagram respon sel terhadap stres oksidatif (Haddad JJ, 2002)

Frank dan Massaro (1981) menyatakan bahwa radikal bebas oksigen menyebabkan kerusakan berupa inaktivasi enzim dalam sel, kerusakan RNA dan kerusakan membran sel.

Dari literatur didapatkan bahwa sekitar 2 - 5 % dari seluruh masukan oksigen darimanapun asalnya selama baik masa istirahat dan *exercise* mempunyai kemampuan merusak yang tinggi sebagai radikal superoksida melalui pelepasan elektron. Pemaparan oksigen murni pada 1 atmosfer minimal 6 jam dapat menimbulkan nyeri dada, batuk dan radang tenggorokan pada kebanyakan orang. Bila sampai 24 jam pemaparan pada semua orang akan menimbulkan kerusakan alveoli paru. Pada awalnya bermanifes sebagai edema, terutama karena kerusakan kapiler/intersisial, sehingga memudahkan protein keluar dari plasma darah menuju ruang intersisial. Sel-sel endotel kapiler sangat sensitif terhadap kenaikan oksigen (Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999).



*Lung DNA ladder during hyperoxia. Lung DNA from air-breathing increased the wt mice (control) and hyperoxia-exposed mice (wt, CD40<sup>-/-</sup>, and CD40L<sup>+/+</sup>) for 72 hours. Enriched fragments of DNA extracts were electrophoresed on 1% agarose gel. Note the*

*presence of DNA ladder indicating apoptosis in all strains of mice exposed to hyperoxia for 72 hours.*

Gambar 2.3 Rusaknya DNA paru akibat hiperoksia (Barazzone C *et al*, 2002)

### 2.1.1.1 Proses Terjadinya Spesies Oksigen Reaktif pada Mitokondria

Proses reduksi molekul oksigen pada regenerasi ATP, 95-98% melalui reduksi tetravalen yang terjadi di mitokondria dengan sitokrom oksidase sebagai katalisatornya. Pada proses ini terjadi produk antara, yang berupa SOR. Sekitar 2-5% dari oksigen direduksi secara univalen, yang menghasilkan produk antara anion superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan radikal hidroksil ( $OH^-$ )

Penyebab pasti peningkatan radikal bebas oksigen melalui reduksi univalen belum jelas. Pada keadaan dimana tekanan parsial lokal oksigen turun akibat adanya defisit oksigen, menyebabkan penurunan aktifitas sitokrom oksidase. Untuk kelangsungan rantai transportasi elektron, diperlukan alternatif lain untuk akseptor elektron, yaitu quinon, yang terdapat dalam kadar relatif tinggi di bagian dalam membran mitokondria. Bagian dari quinon yang merupakan komponen penerima elektron di dalam mitokondria adalah koenzim Q (CoQ). CoQ direduksi secara univalen menjadi semiquinon oleh elektron dari NADH atau suksinat dengan bantuan multi enzim kompleks NADH-koenzim Q reduktase atau suksinat dehidrogenase. Semiquinon mempunyai sifat lipofilik, sehingga dapat dengan mudah melewati lapisan lipid mitokondria. Peningkatan temperatur dapat meningkatkan mobilitas semiquinon melalui lapisan lipid membran mitokondria.

## 2.2 Malondialdehyde

Malondialdehyde merupakan senyawa kimia yang dihasilkan dari proses oksidasi lemak. Oksidasi lemak tersebut dapat terjadi pada membran sel maupun di membran organel sel. Jadi malondialdehyde terdapat dalam nukleoplasma, sitoplasma

atau dalam cair interstitial dan serum darah (Liu, 1998; Halliwell, 1999; Poulsen, 1999).

Malondialdehyde secara fisiologis adalah hasil dari metabolisme melalui dekomposisi lemak tak jenuh oleh peroksidase. Pada keadaan normal secara cepat dioksidasi menjadi asetat atau malonat dan melalui siklus Krebs diubah menjadi karbondioksida. Bila malondialdehyde meningkat karena kerusakan jaringan atau DNA maka malondialdehyde dapat berikatan dengan asam amino bebas sehingga terjadi modifikasi protein yang akan menjadi antigen selanjutnya menjadi peristiwa autoantibodi.

MDA dapat berikatan dan berpolimerisasi dengan komponen membran sel atau membran organ sel. Hal ini dapat merusak susunan dan fungsi membran. Seperti transport ion, aktifitas enzim dan kemampuan permukaan sel dalam menentukan agregasi. Keadaan ini bisa merusak integritas sel dan jaringan. Karena MDA dapat berdiffusi maka akan bereaksi dengan basa nitrogen dari DNA, sehingga MDA mempunyai efek mutagenik, genotoksik dan karsinogenik (Draper HH, McGirr LG and Hadley M, 1986; Esterbauer H, 1993; Freeman BA and Crapo JD, 1982).

Radikal bebas sangat reaktif, dan sangat singkat keberadaannya, sehingga tidak dapat diukur *in vivo* pada manusia (Gutteridge JMC and Halliwell B, 1990). Dengan tidak adanya pemeriksaan secara langsung radikal bebas pada manusia, maka yang diperiksa adalah akibat dari reaksi radikal bebas pada lipid peroksidasi di plasma yang relatif stabil yaitu senyawa aldehid (Gutteridge JMC and Halliwell B, 1990).

### 2.3 Antioksidan

Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa-senyawa pemberi elektron. Dalam arti biologis, pengertiannya lebih luas, yaitu semua senyawa yang dapat meredam



dampak negatif oksidan, termasuk enzim dan protein pengikat logam (Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J and Aruoma OI, 1995). Mekanisme antioksidan dalam meredam oksidan adalah:

1. mencegah terbentuknya senyawa-senyawa oksidan secara berlebihan
2. memutuskan reaksi rantai

Berdasarkan cara kerjanya, antioksidan dapat digolongkan menjadi dua :

1. antioksidan pencegah, misalnya SOD, glutathion peroksidase (GSH-PX), katalase (CAT) dan protein pengikat logam. Golongan ini juga disebut antioksidan primer.
2. antioksidan pemutus reaksi rantai, misalnya vitamin E (tocopherol), vitamin C, beta karoten, asam urat dan albumin, disebut juga antioksidan sekunder.

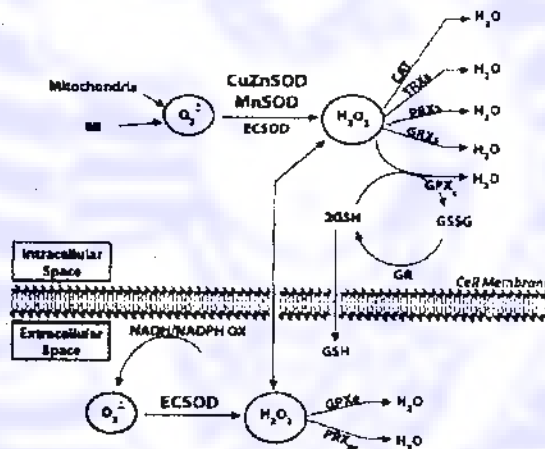
Selain itu sel juga memiliki sistem untuk mereparasi DNA dan protein-protein yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas serta memetabolisir lipid hidroperoksidase (Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J and Aruoma OI, 1995) yang disebut antioksidan tersier.

Enzim yang mencegah konversi hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil adalah katalase dan glutathion peroksidase. Perubahan hidrogen peroksida menjadi  $O_2$  dan  $H_2O$  dilakukan oleh enzim katalase. Apabila pada proses ini masih ada hidrogen peroksida yang tersisa, maka metabolisme menjadi  $H_2O$  dilakukan oleh GSH-PX. Selain itu GSH-PX memiliki kemampuan penting, yaitu menyingkirkan gugus peroksida yang terdapat pada asam lemak membran, yang terbentuk akibat peroksidasi oleh radikal bebas. Hal ini dapat memulihkan membran dari kerusakannya. Untuk sintesa GSH-PX diperlukan selenium.

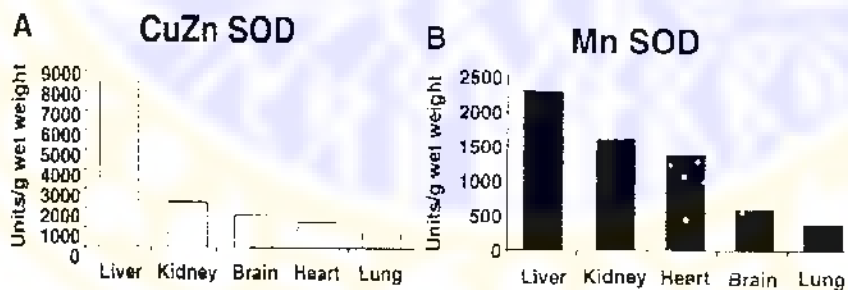


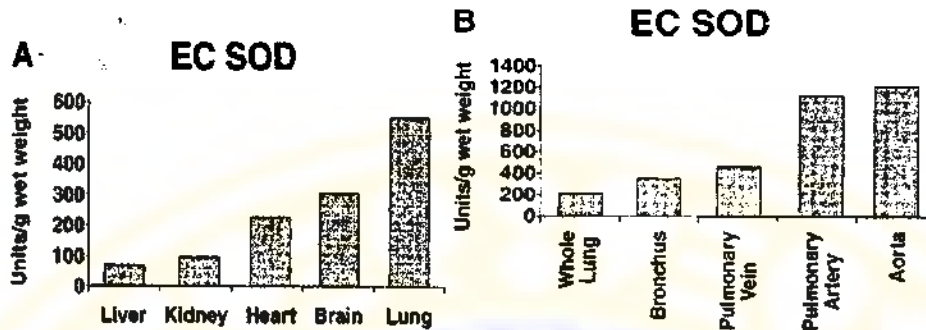
### 2.3.1 Super Oxide Dismutase

Antioksidan utama yang menjadi pencegah pembentukan anion superoksida adalah SOD. Reaksi enzimatik ini mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan berlangsung sangat cepat. SOD terdapat pada setiap sel tubuh. SOD memerlukan Zn dan Cu untuk aktifitasnya di sitoplasma, sedang di mitokondria memerlukan Mn. Sekitar 84-92% aktifitas SOD terdapat di sitoplasma, sedang 8-16% berada di mitokondria. Konversi anion superoksida diperkirakan 80% terjadi di mitokondria. Pentingnya SOD terbukti dengan penelitian yang menggunakan teknik manipulasi genetik untuk mengubah kadar SOD atau melakukan delesi gen menyandi SOD. Hingga kini tak ditemukan adanya kelainan genetik dengan defisiensi komplit SOD. Hal ini mungkin merupakan mutasi letal.



Gambar 2.4 Antioksidan utama pada sel paru (Kinnula VL and Crapo JD, 2003)





Gambar 2.5 Perbedaan kadar CuZn SOD, Mn SOD dan EC SOD pada jaringan tubuh manusia . Serta perbedaan kadar EC SOD pada paru, pembuluh darah paru dan pada aorta (Kinnula VL and Crapo JD, 2003)

### 2.3.1.1 Manganese superoxide dismutase (MnSOD)

Terdapat di mitokondria, merupakan homotetramer dengan unsur Mangan di tempat aktifnya, mempunyai berat molekul 88 k Da (Fridovich and Freeman, 1986). MnSOD ditemukan pada pneumosit tipe II, makrofag alveoli dan epitel bronkus pada tikus (Clyde BL, Chang LY, Auten RL, Ho YS and Crapo JD, 1993; Coursin DB, Cihla HP, Oberley TD and Oberley LW, 1992; Chang LY, Kang BH, Slot JW, Vincent R and Crapo JD, 1995) dan sedikit pada epitel bronkus manusia (Kinnula *et al*, 1994; Coursin DB, Cihla HP, Sempf J, Oberley TD and Oberley LW, 1996). MnSOD diinduksi oleh perubahan reaksi reduksi-oksidasi (redoks) pada sel, sitokin-sitokin radang seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) (Wong and Goeddel 1988; Tsan MF, White JE, Santana TA and Lee CY, 1990; Visner GA, Gougall WC, Wilson JM, Burr IA and Nick HS, 1990), interleukin-1 (IL-1) (Masuda *et al*, 1988), interleukin-6 (IL-6) (Tsan MF, White JE, Del Vecchio PJ and Shaffer JB, 1992; Warner BB, Stuart L, Gebb S and Wispé JR, 1996), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (Harris *et al*, 1991), lipopolysaccharide (LPS) (Clerch LB, Wright A, Chung DJ and Massaro D, 1996), pada binatang yang diberi hiperoksia (Freeman BA, Mason RJ, Williams MC and Crapo JD, 1986; Ho YS, Dey MS and Crapo JD, 1996), asap rokok (Gilks CB, Price K, Wright JL and Churg A, 1998), paparan lama

dari ozone (Weller *et al*, 1998), dan juga paparan dari obat-obat sitotoksik (Akashi M, Takagi S and Hachiya M, 1996; Das KC, Guo XL and White CW, 1998), serabut asbes (Mossman BT, Marsh JP and Shakatos MA, 1986) dan paparan oksidan seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, thioredoxin, dan peroksinitrit (Das KC, Lewis-Molock Y and White CW, 1997; Warner BB, Stuart L, Gebb S and Wispe JR, 1996; Jackson RM, Parish G and Helton ES, 1998). Paparan hiperoksia pada tikus telah secara luas digunakan sebagai model percobaan pada paru dan didapatkan kenaikan dari beberapa enzim antioksidan termasuk MnSOD, CuZnSOD, catalase and GPx (Tsan, 1993). Binatang dengan peningkatan enzim anti oksidan yang telah dipaparkan pada dosis *sublethal* hiperoksia, bertahan hidup ketika dipaparkan dosis *lethal* oksigen (Crapo JD, Barry BE, Foscue HA and Shelburne J, 1980). Pada hiperoksia aktifitas MnSOD menurun pada tikus (Clerch and Massaro 1993) dan babon (Clerch LB, Massaro D and Berkovich A, 1998).

Sekitar 10-15% dari aktifitas SOD pada hampir kebanyakan jaringan adalah MnSOD (Tsan, 2001). Bagaimanapun juga MnSOD menunjukkan peranan penting bagi kelangsungan hidup binatang, dimana tikus akan mati karena kardiomiopati, asidosis metabolik dan neuodegeneratif pada hari ke 10-21 bila gen MnSOD dihilangkan (Li *et al*, 1995; Lebowitz *et al*, 1996).

### 2.3.1.2 Copper zinc superoxide dismutase (CuZnSOD)

Merupakan enzim intraseluler dan terutama terdapat pada sitosol (Crapo JD, Oury T, Rabouille C, Slot JW and Chang LY, 1992), dan meskipun lebih banyak dibandingkan MnSOD, tetapi tidak diinduksi oleh hal yang sama (Shull *et al*, 1991; Kinnula VL, Pietarinen P, Aalto K, Virtanen I and Raivio K, 1995). CuZnSOD merupakan homodimer dengan berat molekul 32,5 kDa dan mengandung unsur *copper* dan *zinc* pada sisi aktifnya

(Fridovich and Freeman 1986). *Copper* sangat penting bagi aktifitas katalitik enzim dan *zinc* memberikar stabilitas pada struktur proteinnya (Fridovich 1975). CuZnSOD terdapat sel-sel epitel alveoli, fibroblasts, dan sel-sel kapiler endothel pada paru normal tikus (Coursin DB, Cihla HP, Oberley TD and Oberley LW, 1992; Chang LY, Kang BH, Slot JW, Vincent R and Crapo JD, 1995). CuZnSOD tidak dibutuhkan dalam perkembangan dan kelangsungan hidup tikus karena pada tikus yang dihilangkan gen CuZnSOD dapat hidup sampai dewasa dan tidak didapatkan tanda kerusakan oksidatif (Tsan, 2001). Pada keadaan produksi CuZnSOD yang meningkat, tidak mempengaruhi produksi MnSOD(White *et al*, 1993) dan pada percobaan *in vivo* tidak bisa mengkompensasi kekurangan MnSOD(Copin JC, Gasche Y and Chan PH, 2000). Pada jalan nafas tikus dengan kadar CuZnSOD tinggi ternyata tahan terhadap alergi (Larsen *et al*, 2000) dan bersama dengan tingginya GPx dapat meningkatkan daya tahan terhadap hiperoksia (White *et al*, 1991). Tingginya CuZnSOD juga melindungi dari *ischemia/reperfusion injury* pada otak (Kinouchi *et al*, 1991), saluran pencernaan (Deskmukh *et al*, 1997) dan miokard (Chen JK and Chow SE, 2005). Pada paru manusia CuZnSOD ditemukan pada epitel bronchus (Kinnula *et al*, 1994), pneumosit tipe 2, dan makrofag alveoli (Coursin DB, Cihla HP, Sempf J, Oberley TD and Oberley LW, 1996).

### **2.3.1.3 Extracellular superoxide dismutase (ECSOD)**

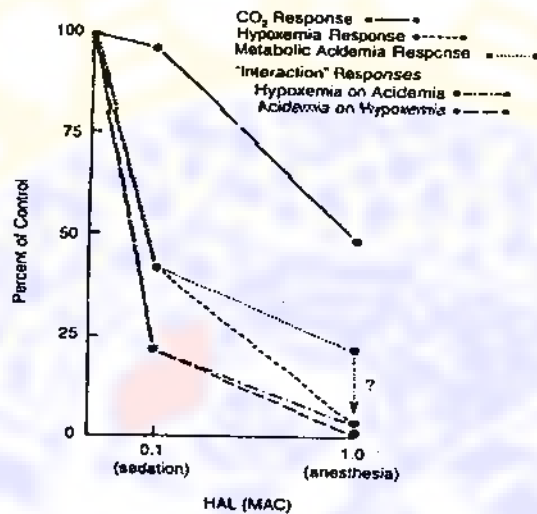
Merupakan glikoprotein tetramer dengan berat molekul 135 kDa (Marklund, 1984). Juga mengandung unsur Cu dan Zn pada sisi aktifnya. Merupakan SOD yang terbanyak pada cairan ekstarseluler dan interstisial (Marklund, 1984). Paru merupakan jaringan terbanyak yang mengandung ECSOD, baik pada tikus maupun manusia (Folz *et al*, 1997; Ookawara T *et al*, 1998). ECSOD merupakan 70% dari total aktifitas SOD pada

pembuluh darah sistemik dan paru (Oury TD, Day BJ and Crapo JD, 1996). Tikus yang tidak mempunyai ECSOD tetap hidup sehat, tetapi ketika diberi paparan oksigen dosis *lethal* mereka mati lebih dulu bila dibandingkan tikus normal (Carlsson LM, Jonsson J, Edlund T and Marklund SL, 1995). Selanjutnya tikus yang mempunyai kadar ECSOD lebih tinggi lebih tahan terhadap hiperoksia (Folz *et al*, 1997) dan lebih tahan terhadap radang paru karena virus (Suliman HB, Ryan LK, Bishop L and Folz RJ, 2001) serta perdarahan (Bowler *et al*, 2001). Pada paru manusia dan tikus, ECSOD terdapat pada matriks ekstra seluler, terutama mengelilingi pembuluh darah besar dan jalan nafas, serta juga mengelilingi alveoli dan kapiler (Oury TD, Chang LY, Marklund SL, Day BJ & Crapo JD, 1994).

#### **2.4 Pemakaian oksigen dalam anestesi**

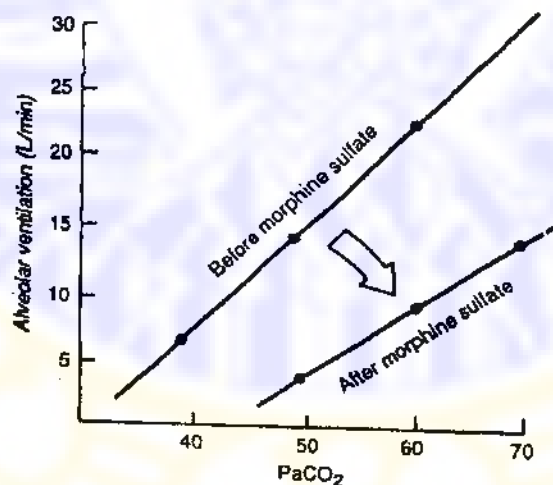
Hampir semua obat yang digunakan dalam tindakan anestesi menekan pusat nafas di otak, termasuk sistem sensoris maupun motorisnya di perifer. Simpanan oksigen di tubuh amat kecil dan tidak akan bisa memperpanjang atau mempertahankan hidup kurang dari beberapa menit. Bila PaO<sub>2</sub> turun di bawah 60 mmHg maka kemoreseptor yang ada di aorta dan karotis akan menyebabkan hiperventilasi dan meningkatkan kardiak output melalui rangsangan terhadap system saraf simpatis. Refleks fisiologis ini menjadi hilang akibat pemakaian obat anestesi, kecuali ether dan ketamin (Law R and Bukwirwa H, 1999). Sehingga dengan menggunakan oksigen kadar 100% akan mengurangi keadaan hipoksia yang sewaktu-waktu dapat terjadi dalam tindakan anestesia. Keadaan ini dapat terjadi secara cepat dan berbahaya serta dapat menimbulkan kematian.

Pada penelitian ini digunakan halothane yang merupakan obat anestesi inhalasi yang berefek terhadap ventilasi, yaitu pada pola nafas, respon terhadap karbondioksida, respon terhadap hipoksemia dan tahanan jalan nafas (Stoelting RK, 1999).



Gambar 2.6 Efek halothane pada dosis sedasi dan anestesi, terhadap sistem pernafasan yang menurunkan respon terhadap hipoksemia, hiperkarbia dan asidosis (Knill RL and Clement JL, 1985)

Untuk penghilang rasa nyeri digunakan golongan opioid yang juga akan mendepresi sistem pernafasan.



Gambar 2.7 Setelah pemberian obat golongan opioid, PaCO<sub>2</sub> dalam keadaan istirahat meningkat tetapi respon terhadap kenaikan CO<sub>2</sub> menjadi hilang, menyebabkan pergeseran kurva respon terhadap kenaikan CO<sub>2</sub> ke bawah dan ke kanan (Morgan GE and Mikhail MS, 1996).

## 2.5 Arti klinis radikal bebas

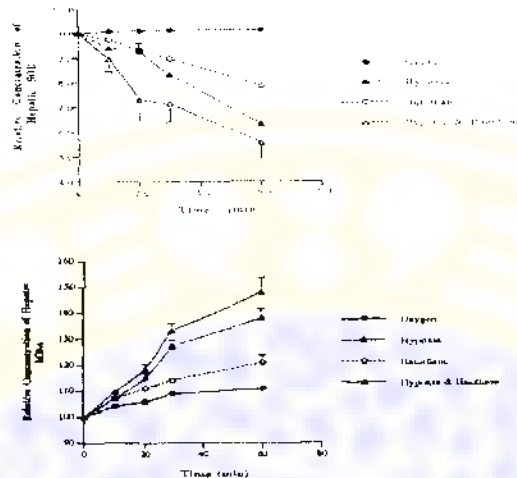
Molekul spesies oksigen reaktif tidak stabil dan sangat reaktif, dan toksis terhadap jantung (Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J and Singal PK, 1993). Dari hasil studi diketahui bahwa katekolamin dapat menginduksi stres pada penyakit jantung dan didapatkan bukti bahwa disfungsi dari jantung diakibatkan oleh produksi dari spesies oksigen reaktif yang dihasilkan oleh proses auto oksidasi dari katekolamin (Singal PK, Khaper N, Palace V and Kumar D, 1998).

Spesies Oksigen Reaktif juga mempunyai andil dalam pembentukan *plaque* pada proses aterosklerosis (Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC and Witztum JL, 1989). Juga telah dibuktikan bahwa oksidasi lipoprotein dari dinding pembuluh darah menyebabkan aterosklerosis (Marklund, 2000). Kerusakan DNA akibat Spesies Oksigen Reaktif memicu kanker (Halliwell, 1998). Dari berbagai studi menyatakan spesies oksigen reaktif mempunyai sifat karsinogenesis (Dreher D and Junod AF, 1996; Ha HC, Thiagalingam A, Nelkin BD, and Casero RA, 2000; Hussain SP, Aguilar F, Amstad P, and Cerutti P, 1994; Nakamura Y *et al*, 1988; Salim AS, 1993).

Spesies Oksigen Reaktif juga berperan dalam penyakit ginjal (Noiri E *et al*, 2001; Pedraza-Chaverri *et al*, 2004). Hipertensi juga diakibatkan karena radikal bebas (Cuzzocrea S *et al*, 2004; Redon J *et al*, 2003)

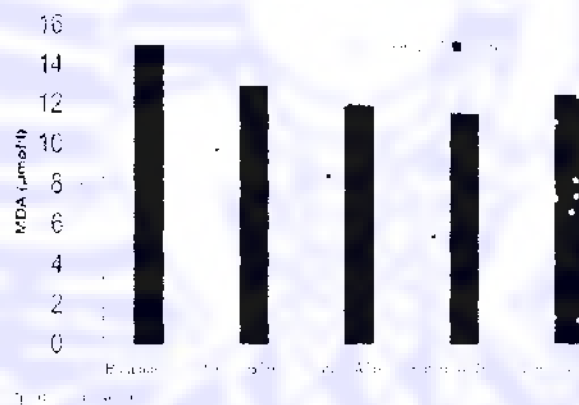
Bahan kimia bisa menimbulkan radikal bebas, termasuk obat anestesi. Propofol suatu obat anestesi yang mengandung emulsi lemak, juga bisa menimbulkan radikal bebas dari pelarutnya yang mengandung sulfite (Baker MT, Gregerson MS, Martin SM and Buettner GR, 2003). Halothane juga menimbulkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan hati (Belge E, Yuregir GT and Tuncer I, 2000).





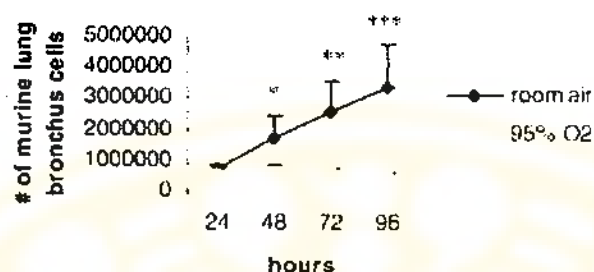
Gambar 2.8 Kadar relatif SOD dan MDA pada sel hati yang terpapar dengan oksigen, hipoksia, Halothan dan hipoksia+Halothan(EI-Bassiouni EA, Abo-Oflo MM, Helmy HM, Ismail S and Ramadan MIA, 1998)

Pada perbandingan antara propofol dan halothane pada stres oksidatif dari keadaan *reperfusion injury* pada operasi arthroplasty lutut didapatkan hasil yang lebih baik pada propofol dibandingkan halothan (Aldemir O, Celebi H, Cevik C and Duzgun E, 2001).



*Plasma concentrations of malondialdehyde (MDA) in 15 patients anaesthetized with fentanyl-propofol (Group 1) and in 15 patients anaesthetized with fentanyl-thiopentone-halothane (Group 2). Baseline: Before induction of anaesthesia. BTR: Before tourniquet release. ATR: After tourniquet release.*

Gambar 2.9 Kadar plasma MDA pada pasien 'reperfusi' yang diberi anestesi fentanil+propofol dan fentanil+pentothal+halothan (Aldemir O, Celbi H, Cevik C and Duzgun E, 2001)



*Growth of murine bronchus cells in room air (filled diamonds) and 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> (gray squares). Cells in hyperoxia underwent growth arrest by 48 h of 95% oxygen.*

Gambar 2.10 Pemaparan oksigen konsentrasi tinggi pada tikus yang baru lahir menyebabkan sel-sel bronkus parunya mengalami apoptosis, serta menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel parunya (McGrath-Morrow SA and Stahl J, 2001)

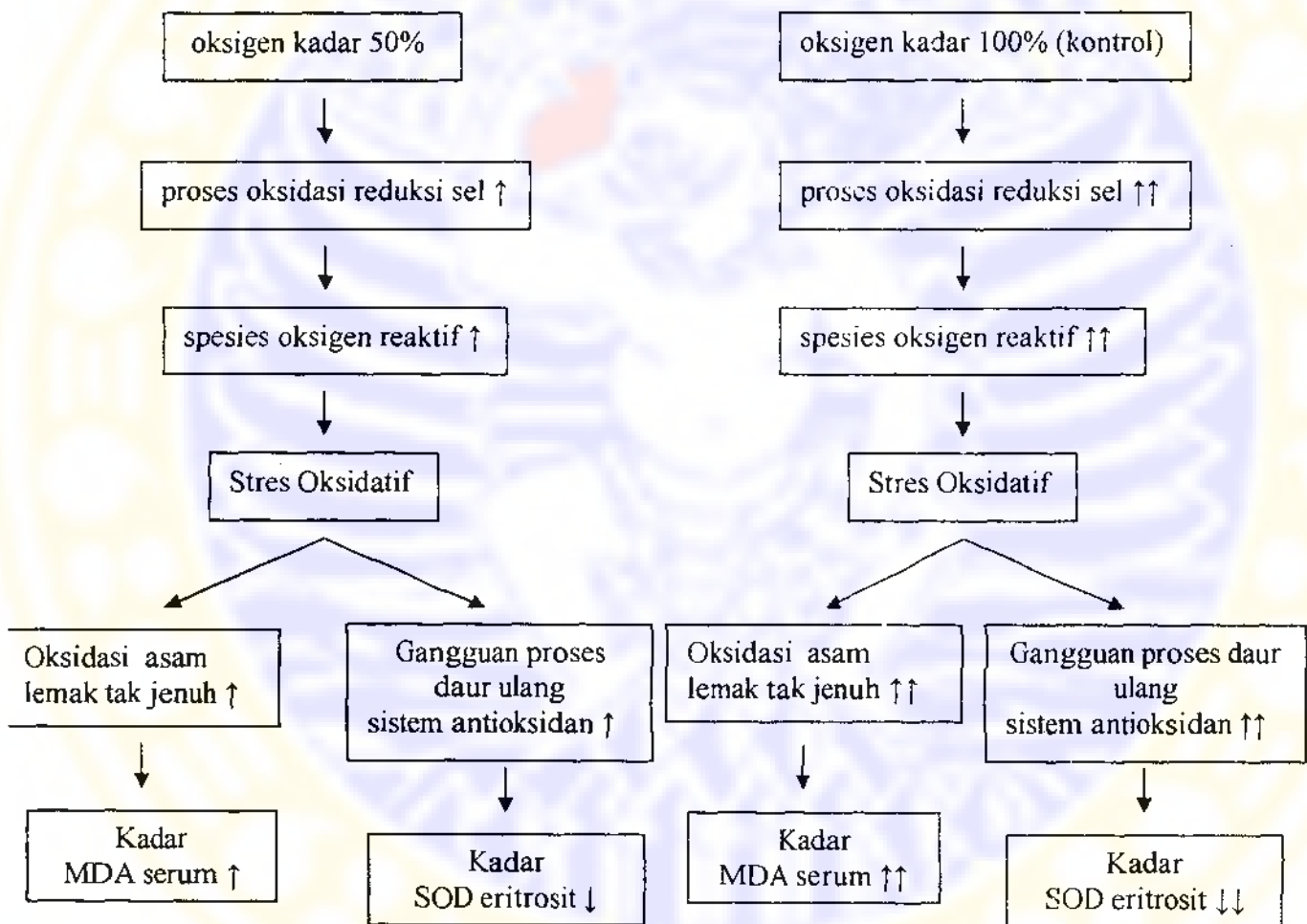
Dari penelitian-penelitian tersebut di atas sebagai pertanda akibat dari stres oksidatif adalah kadar lipid peroksidasi, kerusakan sel dan kadar antioksidan. Kenaikan dari kadar lipid peroksidasi dan terjadinya kerusakan sel sesuai dengan besarnya derajat stres oksidatif. Hubungan dari kadar antioksidan dengan derajat stres oksidatif adalah bila kadarnya berkurang, berarti bahwa sistem antioksidannya bekerja, sedangkan bila terjadi kenaikan artinya ada respon dari sistem antioksidan (Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999).

## BAB 3

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

## 2.1 Kerangka Konseptual

Tindakan anestesi dengan menggunakan oksigen kadar 50% dan 100% akan meningkatkan oksidasi asam lemak tak jenuh dan menurunkan antioksidan di dalam tubuh, indikator yang dapat diukur diantaranya kadar MDA serum dan SOD eritrosit.



## 2.2 Hipotesis

1. Kenaikan kadar MDA serum pada anestesi yang menggunakan oksigen kadar 50% lebih rendah dibandingkan anestesi yang menggunakan oksigen kadar 100%.
2. Penurunan kadar SOD eritrosit pada anestesi yang menggunakan kadar oksigen 50% lebih rendah dibandingkan anestesi yang menggunakan oksigen kadar 100%.



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian

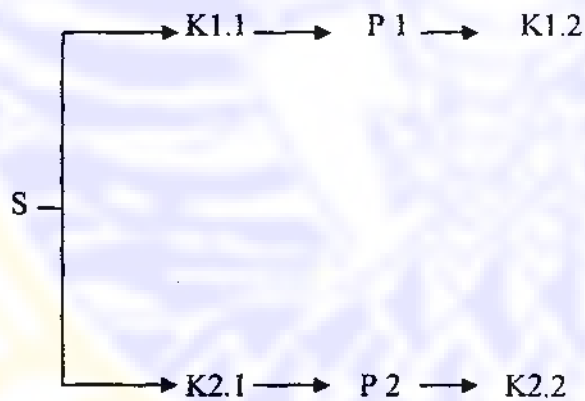
Jenis penelitian ini adalah eksperimental pre and post test control group design.

#### 4.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr Soetomo, Laboratorium Intensive Care Unit RSUD Dr Soetomo dan Laboratorium Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr Soetomo Surabaya.

#### 4.3 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah *Randomized Control Group Pretest-Posttest Design*.



S = Sampel

K1.1 = Pretest Kelompok Kontrol (tindakan anestesi dengan oksigen kadar 100%)

K1.2 = Posttest Kelompok Kontrol

P 1 = Perlakuan Kelompok Kontrol

P 2 = Perlakuan Kelompok Perlakuan (tindakan anestesi dengan oksigen kadar 50%)

K2.1 = Pretest Kelompok Perlakuan

K2.2 = Posttest Kelompok Perlakuan

#### **4.4 Populasi, Teknik *Sampling* dan Sampel**

##### **4.4.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah penderita yang akan mengalami operasi pelepasan *pinning* atau pelepasan *plating* pada ekstremitas atas atau bawah yang lama operasinya tidak lebih dari dua jam dan mempunyai PS (*Physical Stage*) 1 menurut ASA (*American Society of Anaesthesiologist*).

##### **4.4.2 Teknik *Sampling***

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *randomized sampling*.

##### **4.4.3 Sampel**

Sampel penelitian diperoleh (Komite Etik RSUD Dr Soetomo, 2001) dengan kriteria inklusi:

- a. Penderita laki-laki berusia 17-50 tahun.
- b. Mempunyai PS (*Physical Stage*) 1 menurut ASA (*American Society of Anaesthesiologist*).
- c. Operasi pelepasan *pinning* atau pelepasan *plating* pada ekstremitas atas atau bawah.

Kriteria eksklusi:

- a. Merokok
- b. Perempuan

Untuk menentukan besar sampel dengan rumus berikut (Federer WT, 1955) :

$$(2-1)(r-1) \geq 15$$

$$r \geq 16$$

## 4.5 Variabel Penelitian

### 4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah anestesi dengan memakai oksigen dengan kadar 50% dan 100%.

### 4.5.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar malondialdehyde (MDA) serum dan superoxide dismutase (SOD) eritrosit.

### 4.5.3 Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah operasi pelepasan *pinning* atau pelepasan *plating*, *PS 1* menurut *ASA*, tidak ada kebiasaan merokok.

### 4.5.4 Variabel Moderator

Variabel moderator dalam penelitian ini adalah kadar Hb, Hct, trombosit, leukosit,  $PO_2$ ,  $PCO_2$  dan pH darah.

## 4.6 Definisi Operasional Variabel

### 4.6.1 Tindakan anestesi dengan oksigen kadar 50%

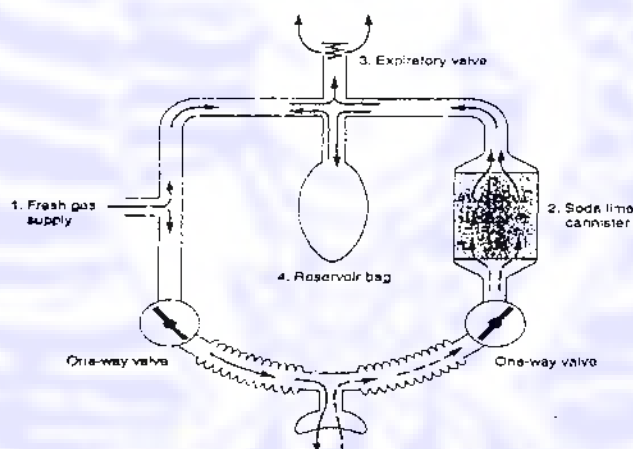
Tindakan anestesi dengan menggunakan analgetika Pethidine intramuskular dengan dosis 0,5 mg/kgBB, induksi dengan Pentothal dengan dosis 3 mg/kgBB dan memakai anestesi inhalasi Halothane dengan masker ketat yang dialiri oleh oksigen 50% dengan aliran 3 liter/menit menggunakan sistem semi tertutup.

#### 4.6.2 Tindakan anestesi dengan oksigen kadar 100%

Anestesi dengan menggunakan analgetika Pethidine intramuskular dengan dosis 0,5 mg/kgBB, induksi dengan Pentothal dengan dosis 3 mg/kgBB dan memakai anestesi inhalasi Halothane dengan masker ketat yang dialiri oleh oksigen 100% dengan aliran 3liter/menit menggunakan sistem semi tertutup.

#### 4.6.3 Sistem semi tertutup

Merupakan sirkuit anestesi dengan dasar sirkuit sistem tertutup yang mempunyai aliran udara *fresh* sekitar 10-12 liter/menit sehingga dapat membuka sebagian katup pembuangan untuk mengeluarkan tekanan yang tinggi dalam sirkuit. Sedangkan sirkuit sistem tertutup sendiri adalah sirkuit yang terdapat *rebreathing* dan mampu membuang karbondioksida ekspirasi melalui *soda lime* (Oberoi G and Phillips G, 2000).



Gambar 4.1 Skema mesin anestesi dengan sistem semi tertutup (Oberoi G and Phillips G, 2000).

#### 4.6.4 Kadar MDA serum

Kadar MDA serum adalah kadar MDA yang diukur dari serum darah arteri yang diambil sebelum dan tiga puluh menit setelah intubasi, menggunakan metode spektrofotometri, dengan hasil pengukuran dinyatakan dalam nmol/ml. MDA adalah senyawa malondialdehid yang merupakan hasil peroksidasi asam lemak dapat berasal



dari struktur membran sel maupun membran organel yang dapat merusak struktur dan fungsi enzim atau DNA.

#### 4.6.5 Kadar SOD eritrosit

Kadar SOD eritrosit adalah kadar SOD yang diukur dari sel darah merah arteri yang diambil sebelum dan tiga puluh menit setelah intubasi, pemeriksaan dilakukan dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), dengan hasil pengukuran dinyatakan dalam U/g Hb. SOD adalah enzim superoksida dismutase yang dapat mengubah radikal superoksida menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang terutama dilihat pada intraseluler eritrosit.

#### 4.6.6 Operasi pelepasan *pinning* atau *plating*

Operasi pelepasan *pinning* atau *plating* pada ekstremitas atas atau bawah dengan sedikit atau tanpa perdarahan.

#### 4.6.7 Status Kesehatan

Penderita sehat, tidak mempunyai penyakit sistemik, tidak mengalami gangguan jiwa, tidak ada riwayat merokok dan bersedia ikut penelitian dengan *informed consent*.

### 4.7 Pengukuran Variabel

#### 4.7.1 MDA

Langkah pengukuran MDA plasma dengan metode spektrofotometri adalah sebagai berikut:

1. diambil unit analisis plasma darah.
2. plasma dicampur dengan trikloroasetat 40%, kemudian dipusingkan 3000 rpm selama 10 menit.
3. setelah 2, kemudian ditambahkan 300 uL natrium thiobarbiturat 1% dan HCl 1N

hingga volume 10 ml, kemudian dipanaskan di atas penangas air selama 135 menit. Larutan supernatan diamati dengan spektrofotometer pada gelombang 531,4 nma. Hasil pengukuran dinyatakan dalam nmol/ml.

#### 4.7.2 SOD

Langkah pengukuran SOD eritrosit dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) adalah sebagai berikut:

1. dibutuhkan 0,5 ml darah yang diberi antikoagulan dan dicuci dengan 3 ml sodium 0,9% dan dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
2. eritrosit yang telah dicuci ditambah aquades dingin hingga 2 ml kemudian disimpan pada 4° C selama 15 menit.
3. homogenat eritrosit tersebut ditambahkan 222,4 ml larutan 0,1 nmol/L PBS (*Phosphat Buffer Solution*) pH 7. Selanjutnya sebanyak 0,05 ml campuran tersebut diambil dan ditambahkan 1,7 ml campuran xanthin 0,005 nmol/L, INT (2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium klorida) 0,025 nmol/L dalam buffer yang mengandung CAPS 40 nmol/L pH 10,2 dan EDTA 0.94 nmol/L dan 0,25 ml xanthin oksidase 80 U/L selama 30 detik dan 65 detik. Selanjutnya campuran larutan tersebut diamati dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 505 nm. Hasil pengukuran dinyatakan dalam U/g Hb.

### 4.8 Analisis Data

#### 4.8.1 Uji homogenitas variable

Uji homogenitas tersebut ditujukan untuk melihat homogenitas variabel darah rutin, pH , pO<sub>2</sub> dan pCO<sub>2</sub> antar kelompok.

#### 4.8.2 Uji normalitas data

Uji normalitas data ditujukan pada data variabel tergantung sebelum dilakukan tahapan analisis Manova.

#### 4.8.3 Uji Manova

Uji Manova digunakan untuk melihat perbedaan respons stres oksidatif secara multivariat yang diwakili oleh variabel MDA dan SOD antara kelompok perlakuan anestesi dengan oksigen kadar 50% dan 100%.

## BAB 5

## HASIL PENELITIAN

## 5.1 Karakteristik Umur Sampel

Hasil uji t 2 sampel karakteristik umur sample tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok perlakuan.

Tabel 5.1 Karakteristik umur sampel

	Kelompok		Harga p Uji t 2 sampel
	O2 kadar 100%	O2 kadar 50%	
umur	32,3 ± 7,5	29,9 ± 6,8	0,345 (n.s)

Catatan : (n.s) : non signifikan

## 5.2 Karakteristik Pemeriksaan Darah Rutin Sampel

Data variabel moderator perlu diuji homogenitas pada kedua kelompok. Hasil analisis homogenitas variabel moderator pada kedua kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut ini.

Tabel 5.2 Karakteristik pemeriksaan darah rutin sampel

	Kelompok		Harga p Uji t 2 sampel
	O2 kadar 100%	O2 kadar 50%	
Hemoglobin (gr/dL)	12,1 ± 0,6	12,1 ± 0,2	0,935 (n.s)
Hematocrit (%)	39,8 ± 1,7	40,0 ± 2,1	0,713(n.s)
Laju Endap Darah (mm/jam)	8,9 ± 2,2	8,6 ± 3,1	0,795(n.s)
Thrombosit (/ul)	355312,5 ± 44701,6	320937,5 ± 78256,4	0,140(n.s)
Lekosit (/ul)	6887,5 ± 1155,2	6925,0 ± 1612,2	0,940(n.s)

Catatan : (n.s) : non signifikan  
(s): signifikan

Hemoglobin, hematocrit, laju endap darah, trombosit dan leukosit pada kedua kelompok dalam batas normal, sedangkan kondisi semua variabel pada kedua kelompok tersebut sebelum perlakuan juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Dengan demikian semua variabel tersebut dapat diabaikan pengaruhnya terhadap analisis hasil penelitian MDA dan SOD.

### 5.3 Perubahan gas darah sebelum dan sesudah perlakuan

Hasil uji t berpasangan pH darah, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> dan BE sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 5.3 Perubahan gas darah sebelum dan sesudah perlakuan

	Kelompok					
	O <sub>2</sub> kadar 100%			O <sub>2</sub> kadar 50%		
	sebelum anestesi	30 menit anestesi	Harga p Uji t berpasangan	sebelum anestesi	30 menit anestesi	Harga p Uji t berpasangan
pH	7,39±0,02	7,37±0,06	0,141(n.s) <sup>*</sup>	7,39±0,02	7,39±0,02	0,666(n.s)
PO <sub>2</sub> (mmHg)	93,8 ±1,67	550,27±34,11	0,0001(s)	93,76±2,00	270,54±21,79	0,0001(s)
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,92 ±1,64	37,93±0,76	0,005(s)	39,03±1,46	39,24±1,09	0,686(n.s)
BE (mmol/l)	-2,27±0,11	-1,97±0,16	0,0001(s)	-2,10±0,20	-1,87±0,17	0,005(s)

<sup>\*</sup> menggunakan uji wilcoxon berpasangan  
Catatan : (n.s) : non signifikan

(s): signifikan

Dari perlakuan yang dilakukan yaitu memberikan kelompok dengan oksigen kadar 50% dan 100%, membuat perubahan PO<sub>2</sub> dan BE yang bermakna pada kedua kelompok, serta perubahan PCO<sub>2</sub> yang bermakna pada kelompok oksigen dengan kadar 100%, sedangkan perubahan PCO<sub>2</sub> pada kelompok oksigen dengan kadar 50% tidak bermakna. Sementara perubahan pH darah pada kedua kelompok perlakuan tidak bermakna.

#### 5.4 Perubahan kadar MDA serum dan SOD eritrosit sebelum dan sesudah perlakuan.

Terdapat perubahan yang bermakna kadar MDA serum sebelum dan sesudah perlakuan dari masing-masing kelompok. Sementara pada menit ke tigapuluh tidak terdapat perubahan yang bermakna kadar SOD sebelum dan sesudah perlakuan dari masing-masing kelompok.

Tabel 5.4 Perubahan kadar MDA serum dan SOD eritrosit sebelum dan sesudah perlakuan

	Kelompok					
	O <sub>2</sub> kadar 100%			O <sub>2</sub> kadar 50%		
	sebelum anestesi	30 menit anestesi	Harga p Uji t berpasangan	sebelum anestesi	30 menit anestesi	Harga p Uji t berpasangan
MDA (nmol/ml)	0,90±0,03	1,50±0,11	0,0001(s)	0,89±0,05	1,22±0,05	0,0001(s)
SOD (U/gHb)	1,04±0,15	1,02±0,15	0,473(n.s)	1,02±0,15	1,02±0,14	0,914(n.s)

Catatan : (n.s) : non signifikan

(s): signifikan

### 5.5 Perbedaan perubahan gas darah antara kelompok O<sub>2</sub> kadar 100% dan O<sub>2</sub> kadar 50%

Bila dibandingkan perubahan pH darah pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Sedangkan untuk perubahan PO<sub>2</sub> terdapat perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok. Meskipun pada kelompok oksigen dengan kadar 50% tidak ada perbedaan yang bermakna perubahan PCO<sub>2</sub> di antara sebelum dan sesudah perlakuan, tetapi karena ada perbedaan PCO<sub>2</sub> yang bermakna pada oksigen dengan kadar 100% sebelum dan sesudah perlakuan, maka setelah diadakan perbandingan perubahan PCO<sub>2</sub> di antara kedua kelompok didapatkan perbedaan yang bermakna. Sedangkan untuk BE meskipun pada masing-masing kelompok perlakuan bila dibandingkan sebelum dan sesudah perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna (tabel 5.3), tetapi bila perubahan BE pada kedua kelompok tersebut dibandingkan didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna, yang dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 5.5 Perbedaan perubahan gas darah antara kelompok dengan oksigen kadar O<sub>2</sub> 100% dan kadar O<sub>2</sub> 50%

	Kelompok		Harga p Uji t 2 sampel
	O <sub>2</sub> kadar 100%	O <sub>2</sub> kadar 50%	
pH	-0,02 ± 0,06	-0,003 ± 0,02	0,316(n.s)
PO <sub>2</sub> (mmHg)	465,45 ± 34,03	176,78 ± 21,28	0,0001(s)
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	-0,98 ± 1,20	0,2 ± 2,00	0,054(s)
BE (mmol/l)	0,30 ± 0,18	0,23 ± 0,28	0,415(n.s)

Catatan : (n.s) : non signifikan  
(s): signifikan

### 5.6 Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok O<sub>2</sub> kadar 100% dan O<sub>2</sub> kadar 50%

Pada tabel 5.4 untuk masing-masing kelompok dengan oksigen kadar 50% maupun 100% terdapat perubahan yang bermakna antara kadar MDA sebelum dan sesudah perlakuan. Perubahan yang bermakna ini di uji t 2 sampel di antara kedua kelompok. Didapatkan hasil yang bermakna untuk perbedaan perubahan kadar MDA antara kelompok kadar 50% dan 100%. Sedangkan untuk SOD pada tabel 5.4 untuk masing-masing kelompok dengan oksigen kadar 50% maupun 100%, tidak terdapat perubahan yang bermakna antara kadar SOD sebelum dan sesudah perlakuan. Perubahan yang tidak bermakna ini di uji t 2 sampel di antara kedua kelompok. Didapatkan hasil yang tidak bermakna untuk perbedaan perubahan kadar SOD antara kelompok dengan oksigen kadar 50% dan 100%, seperti tabel berikut ini.

Tabel 5.6 Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok dengan O<sub>2</sub> kadar 100% dan O<sub>2</sub> kadar 50%

	Kelompok		Harga p Uji t 2 sampel
	O <sub>2</sub> kadar 100%	O <sub>2</sub> kadar 50%	
MDA (nmol/ml)	0,60 ± 0,13	0,33 ± 0,07	0.0001(s)
SOD (U/gHb)	-0,02 ± 0,11	0,01 ± 0,21	0,663(n.s.)

Catatan : (n.s) : non signifikan  
(s): signifikan



## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan derajat stres oksidatif pada tindakan anestesi yang menggunakan oksigen dengan kadar 50% dan 100%. Rancangan penelitian pre dan post digunakan untuk melihat derajat stres oksidatif. Derajat stres oksidatif diwakili variabel MDA. MDA merupakan hasil peroksidasi asam lemak tak jenuh, yang bisa diakibatkan dari reaksi radikal bebas asam lemak tak jenuh. Membran sel, membran organel sel banyak mengandung asam lemak tak jenuh. SOD merupakan salah satu indikator kemampuan tubuh untuk menetralkan pengaruh radikal bebas. Beberapa peneliti sebelumnya juga menggunakan variabel MDA dan SOD sebagai indikator derajat stres oksidatif (Harjanto, 2003).

#### **6.1 Karakteristik Umur Sampel**

Dari hasil penelitian didapatkan rerata umur pada kelompok perlakuan sebesar  $29,9 \pm 6,8$ , sedangkan pada kelompok kontrol sebesar  $32,3 \pm 7,5$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

#### **6.2 Karakteristik Pemeriksaan Darah Rutin Sampel**

Pemeriksaan hemoglobin, hematocrit, laju endap darah, trombosit dan leukosit pada kedua kelompok sebelum dilakukan tindakan anestesi dalam batas normal.

Hemoglobin kelompok perlakuan mempunyai rerata  $12,1 \pm 0,2$ , sedangkan kelompok kontrol sebesar  $12,1 \pm 0,6$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan

perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Hematocrit kelompok perlakuan mempunyai rerata  $40,0 \pm 2,1$ , sedangkan kelompok kontrol sebesar  $39,8 \pm 1,7$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Laju endap darah kelompok perlakuan mempunyai rerata  $8,6 \pm 3,1$  sedangkan kelompok kontrol sebesar  $8,9 \pm 2,2$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Thrombosit kelompok perlakuan mempunyai rerata  $320937,5 \pm 78256,4$  sedangkan kelompok kontrol sebesar  $355312,5 \pm 44701,6$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Lekosit kelompok perlakuan mempunyai rerata  $6925,0 \pm 1612,2$  sedangkan kelompok kontrol sebesar  $6887,5 \pm 1155,2$ . Dengan menggunakan uji t 2 sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Dengan demikian semua variabel tersebut di atas dapat diabaikan pengaruhnya terhadap analisis hasil penelitian MDA dan SOD.

### **6.3 Perubahan gas darah sebelum dan sesudah perlakuan**

Pemeriksaan pH pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $7,39 \pm 0,02$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata

sebesar  $7,39 \pm 0,02$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan pH sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan pH pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $7,39 \pm 0,02$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $7,37 \pm 0,06$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan pH sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

Pemeriksaan PO<sub>2</sub> pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $93,76 \pm 2,00$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $270,54 \pm 21,79$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan PO<sub>2</sub> sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan PO<sub>2</sub> pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $93,8 \pm 1,67$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $550,27 \pm 34,11$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan PO<sub>2</sub> sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

Pemeriksaan PCO<sub>2</sub> pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $39,03 \pm 1,46$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $39,24 \pm 1,09$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan PCO<sub>2</sub> sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan PCO<sub>2</sub> pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $38,92 \pm 1,64$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $37,93 \pm 0,76$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan PCO<sub>2</sub> sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

Pemeriksaan BE pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $-2,10 \pm 0,20$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil

rerata sebesar  $-1,87 \pm 0,17$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan BE sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan BE pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $-2,27 \pm 0,11$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $-1,97 \pm 0,16$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan BE sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

#### **6.4 Perubahan MDA dan SOD sebelum dan sesudah perlakuan**

Pemeriksaan MDA pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $0,89 \pm 0,05$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,22 \pm 0,05$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan MDA sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan MDA pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $0,90 \pm 0,03$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,50 \pm 0,11$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan MDA sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

Pemeriksaan SOD pada kelompok perlakuan sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,02 \pm 0,15$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,02 \pm 0,14$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan SOD sebelum dan sesudah tindakan anestesi. Pemeriksaan SOD pada kelompok kontrol sebelum tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,04 \pm 0,15$  sedangkan setelah tindakan anestesi didapatkan hasil rerata sebesar  $1,02 \pm 0,15$ . Hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan SOD sebelum dan sesudah tindakan anestesi.

## **6.5 Perbedaan perubahan gas darah antara kelompok O<sub>2</sub> kadar 100% dan O<sub>2</sub> kadar 50%**

Pemeriksaan perubahan pH darah arteri pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $-0,003 \pm 0,02$  sedangkan pemeriksaan perubahan pH darah arteri pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $-0,02 \pm 0,06$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan pH antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Pemeriksaan perubahan PO<sub>2</sub> darah arteri pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $176,78 \pm 21,28$  sedangkan pemeriksaan perubahan PO<sub>2</sub> darah arteri pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $465,45 \pm 34,03$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan PO<sub>2</sub> antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Pemeriksaan perubahan PCO<sub>2</sub> darah arteri pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $0,2 \pm 2,00$  sedangkan pemeriksaan perubahan PCO<sub>2</sub> darah arteri pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $-0,98 \pm 1,20$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan PCO<sub>2</sub> antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Pemeriksaan perubahan BE darah arteri pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $0,23 \pm 0,28$  sedangkan pemeriksaan perubahan BE darah arteri pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $0,30 \pm 0,18$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan BE antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Keadaan asam basa mempengaruhi kerja enzim tubuh, termasuk SOD. Sementara CO<sub>2</sub> mempengaruhi pH darah. Dari harga p uji t 2 berpasangan sebelum dan sesudah dilakukan perlakuan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok. Perbedaan perubahan yang terjadi diuji t 2 sampel di antara kedua kelompok, didapatkan hasil perbedaan yang tidak bermakna. Dengan demikian analisa variabel tergantung bisa langsung dianalisis tanpa mempertimbangkan pH darah

#### **6.6 Perbedaan perubahan MDA dan SOD antara kelompok O<sub>2</sub> kadar 100% dan O<sub>2</sub> kadar 50%**

Pemeriksaan perubahan kadar MDA serum pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $0,33 \pm 0,07$  sedangkan pemeriksaan perubahan kadar MDA serum pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $0,60 \pm 0,13$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan kadar MDA serum antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Stres oksidatif terjadi ketika produksi berlebihan dari spesies oksigen reaktif dalam mekanisme pertahanan antioksidan yang menghasilkan efek yang merugikan, termasuk kerusakan pada lipid, protein dan DNA (Barnes PJ, 2003). Kenaikan kadar MDA mencerminkan adanya oksidasi lemak tak jenuh, sedangkan kerusakan protein maupun DNA diperlukan pemaparan hiperoksia yang lebih lama. Pada sebuah sel yang diberi oksigen 95% terjadi kerusakan DNA setelah terpapar selama 48 jam (O'Reilly MA, 2001). Sementara DNA paru tikus yang diberikan keadaan hiperoksia selama 72 jam juga mengindikasikan apoptosis yang meningkat (Barazzone C, Donati YR, Boccard J, Rochat AF, Vesin C, Kan CD and Piguet PF, 2002). Dari hasil penelitian ini telah terjadi peningkatan oksidasi asam lemak tak jenuh yang ditandai dengan adanya kenaikan MDA yang bermakna. Adanya

kenaikan oksidasi asam lemak tak jenuh pada pemaparan oksigen dengan kadar 50% dan 100%, dan bila dibandingkan terdapat kenaikan yang bermakna dari oksidasi asam lemak tak jenuh pada pemakaian oksigen kadar 100% dibandingkan dengan pemakaian oksigen kadar 50% dalam tindakan anestesi, perlu menjadi pertimbangan kita karena pada membran sel dan membran organel dari sel banyak mengandung senyawa lemak tak jenuh. Tetapi belum dapat dikatakan bahwa kenaikan MDA berbanding lurus dengan kerusakan membran sel atau membran organel sel. Diperlukan penelitian lagi untuk mencari petanda yang spesifik bila telah terjadi kerusakan membran sel atau membran organel dari sel. Pada penelitian resusitasi bayi baru lahir yang mengalami asfiksia dipakai perbandingan atau rasio dari glutathion yang tereduksi dibandingkan dengan glutathion teroksidasi (GSH/GSSG) sebagai prediktor stres oksidatif. Pada minggu ke-4 setelah resusitasi dengan oksigen dengan kadar 100%, didapatkan kenaikan kadar glutathion teroksidasi yang bermakna sedangkan pada resusitasi yang menggunakan udara biasa tidak didapatkan kenaikan kadar glutathion yang teroksidasi, hal ini sama dengan hasil yang didapatkan pada kelompok kontrol yaitu kelompok bayi baru lahir yang tidak mengalami asfiksia (Vento M *et al*, 2001).

Pemeriksaan perubahan kadar SOD eritrosit pada kelompok perlakuan didapatkan hasil rerata sebesar  $0,01 \pm 0,21$  sedangkan pemeriksaan perubahan SOD eritrosit pada kelompok kontrol hasil rerata sebesar  $-0,02 \pm 0,11$ . Hasil uji t dua sampel didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada perubahan kadar SOD eritrosit antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Hubungan dari kadar antioksidan dengan derajat stres oksidatif adalah bila kadarnya berkurang, berarti bahwa sistem antioksidannya bekerja, sedangkan bila terjadi kenaikan artinya ada respon dari sistem antioksidan (Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999). Pada hiperoksia aktifitas MnSOD menurun pada tikus (Clerch and Massaro 1993) dan babon

(Clerch LB, Massaro D and Berkovich A, 1998). Penelitian pada tikus menunjukkan penurunan kadar anti oksidan pada kardiomiopati (Hill MF and Singal PK, 1996; Hill MF and Singal PK, 1997). MnSOD diinduksi oleh perubahan reaksi reduksi-oksidasi (redoks) pada sel, sitokin-sitokin radang seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) (Wong and Goeddel 1988; Tsan MF, White JE, Santana TA and Lee CY, 1990, Visner GA, Gougall WC, Wilson JM, Burr IA and Nick HS, 1990), interleukin-1 (IL-1) (Masuda *et al*, 1988), interleukin-6 (IL-6) (Tsan MF, White JE, Del Vecchio PJ and Shaffer JB, 1992; Warner BB, Stuart L, Gebb S and Wispé JR, 1996), interferon gamma (IFN-  $\gamma$ ) (Harris *et al*, 1991), lipopolysaccharide (LPS) (Clerch LB, Wright A, Chung DJ and Massaro D, 1996), pada binatang yang diberi hiperoksia (Freeman BA, Mason RJ, Williams MC and Crapo JD, 1986; Ho YS, Dey MS and Crapo JD, 1996), asap rokok (Gilks CB, Price K, Wright JL and Churg A, 1998), paparan lama dari ozone (Weller *et al*, 1998), paparan dari obat-obat sitotoksik (Akashi M, Takagi S, and Hachiya M, 1996; Das KC, Guo XL and White CW, 1998), serabut asbes (Mossman BT, Marsh JP and Shakatos MA, 1986) dan paparan oksidan seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, thioredoxin, dan peroksinitrit (Das KC, Lewis-Molock Y and White CW, 1997; Warner BB, Stuart L, Gebb S and Wispé JR, 1996; Jackson RM, Parish G and Helton ES, 1998). Paparan hiperoksia pada tikus telah secara luas digunakan sebagai model percobaan pada paru dan didapatkan kenaikan dari beberapa enzim antioksidan termasuk MnSOD, CuZnSOD, catalase and glutathione peroxidase (GPx) (Tsan, 1993)

Hasil dari penelitian ini adalah tidak adanya perbedaan yang bermakna dari jumlah SOD yang berarti bahwa sistem antioksidannya belum bekerja atau belum memberikan respon. Hal ini berbahaya bagi tubuh karena tidak adanya respon atau tidak bekerjanya sistem antioksidan, sementara telah terjadi peningkatan oksidasi asam lemak tak jenuh dengan adanya perubahan kenaikan kadar MDA yang bermakna. Karena itu diperlukan penelitian



lebih lanjut dengan waktu pengukuran kadar SOD yang lebih lama untuk mengetahui respon sistem antioksidan. Pada penelitian resusitasi bayi baru lahir yang mengalami asfiksia dengan menggunakan kadar oksigen 100% didapatkan kenaikan kadar anti oksidan pada hari ke-28 yaitu kadar superoksid dismutase, catalase dan glutathion peroksidase (Vento M *et al*, 2001). Sementara itu pada resusitasi bayi baru lahir yang mengalami asfiksia dengan menggunakan udara biasa atau oksigen dengan kadar 21% tidak didapatkan kenaikan antioksidan pada hari ke-28 (Vento M *et al*, 2001).

Dalam penelitian ini masih banyak didapatkan kendala penelitian selain pada dukungan rancangan penelitian. Waktu pengambilan sampel hanya sampai pada menit ke-30 (tiga puluh). Hal ini dilakukan berdasarkan data operasi sebelumnya, operasi pelepasan *pinning* atau *plating* rata-rata berlangsung antara 30 menit sampai dengan 45 menit. Dari penelitian yang dilakukan pada ibu-ibu hamil yang menerima oksigen 21% sebagai kontrol dan sebagai perlakuan diberikan oksigen 60% pada operasi seksio sesaria dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan MDA secara periodik setiap sepuluh menit, didapatkan kenaikan MDA yang bermakna pada menit ke-20 (Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP and Rogers MS, 2002).

## **BAB 7 PENUTUP**

### **7.1 Kesimpulan**

1. Paparan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 50% selama 30 menit menghasilkan kenaikan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 100%.
2. Paparan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 50% selama 30 menit tidak menghasilkan penurunan kadar SOD yang lebih rendah dibandingkan dengan anestesi yang menggunakan kadar oksigen 100%.

### **7.2 Saran**

Adapun saran dari penelitian ini adalah diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia dengan waktu paparan oksigen yang lebih lama serta memakai indikator stres oksidatif lain yang bisa menggambarkan derajat stres oksidatif dengan lebih baik. Diperlukan juga penelitian pada manusia selain secara laboratoris yaitu secara histopatologi, radiologi maupun secara klinis. Hal ini untuk mengetahui akibat pemakaian oksigen dengan kadar yang tinggi bagi kesehatan.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Akashi M, Takagi S and Hachiya M, 1996. Anti-cancer agent OK432 induces manganese superoxide dismutase in human granulocytes. *Int J Cancer* 68: 384-390.
- Aldemir O, Celebi H, Cevik C and Duzgun E, 2001. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 1221-1225.
- Barazzone C, Horowitz S, Donati YR, Rodriguez I, and Piguet PF, 1998. Oxygen Toxicity in Mouse Lung: Pathways to Cell Death. *Am J Respir Cell Mol Biol* Volume 19, Number 4, October, 573-581.
- Barazzone C, Donati YR, Boccard J, Rochat AF, Vesin C, Kan CD and Piguet PF, 2002. CD40-CD40 Ligand Disruption Does Not Prevent Hyperoxia-Induced Injury. *American Journal of Pathology* Vol. 160. No. 1, January.
- Barnes PJ, 2003. *European Respiratory Journal* 22: 672.
- Bustani P and Kotecha S, 2003. Role of cytokines in hyperoxia mediated inflammation in the developing lung. *Front Biosci* May 1;8:S694-704
- Belge E, Yuregir GT and Tuncer I, 2000. The Effect of Halothane on the Enzymatic Activity of Mouse Liver and Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Turk J Med Sci* 30 pp: 219-222.
- Bowler RP, Arcaroli J, Crapo JD, Ross A, Slot JW & Abraham E, 2001. Extracellular superoxide dismutase attenuates lung injury after hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med* 164:290-4.
- Butterfield and Kanski J, 2001. Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins. *Mech Ageing Dev* 122, pp 945-962.
- Carlsson LM, Jonsson J, Edlund T and Marklund SL, 1995. Mice lacking extracellular superoxide dismutase are more sensitive to hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:6264-6268.
- Chang LY, Kang BH, Slot JW, Vincent R and Crapo JD, 1995. Immunocytochemical localization of the sites of superoxide dismutase induction by hyperoxia in rat lungs. *Lab Invest* 73: 29-39.
- Chen JK and Chow SE, 2005. Antioxidants and Myocardial Ischemia: Reperfusion Injuries. *Chang Gung Med J* 28:369-77.
- Clerch LB and Massaro D, 1993. Tolerance of rats to hyperoxia. Lung antioxidant enzyme gene expression. *J Clin Invest* 91:499-508.
- Clerch LB, Wright A, Chung DJ and Massaro D, 1996. Early divergent lung antioxidant enzyme expression in response to lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 271:L949-L954.
- Clerch LB, Massaro D and Berkovich A, 1998. Molecular mechanisms of antioxidant enzyme expression in lung during exposure to and recovery from hyperoxia. *Am J Physiol* 274:L313-319.

- Clerch LB, 2000. Post-transcriptional regulation of lung antioxidant enzyme gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 899:103-11.
- Clyde BL, Chang LY, Auten RL, Ho YS and Crapo JD, 1993. Distribution of manganese superoxide dismutase mRNA in normal and hyperoxic rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8: 530-537.
- Commoner B, Townsend J and Pake GE, 1954. Free radicals and biological materials. *Nature* 174. 689-691.
- Copin JC, Gasche Y and Chan PH, 2000. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase does not prevent neonatal lethality in mutant mice that lack manganese superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 28:1571-6.
- Coursin DB, Cihla HP, Oberley TD and Oberley LW, 1992. Immunolocalization of antioxidant enzymes and isoenzymes of glutathione S-transferase in normal rat lung. *Am J Physiol* 263: L679-L691.
- Coursin DB, Cihla HP, Sempf J, Oberley TD and Oberley LW, 1996. An immunohistochemical analysis of antioxidant and glutathione S-transferase enzyme levels in normal and neoplastic human lung. *Histol Histopathol* 11: 851-860.
- Crapo JD, Barry BE, Foscue HA and Shelburne J, 1980. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. *Am Rev Respir Dis* 122:123-143
- Crapo JD, Oury T, Rabouille C, Slot JW and Chang LY, 1992. Copper-zinc superoxide dismutase is primarily a cytosolic protein in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10405-10409.
- Cross CE, van der Vliet A, O'Neill CAO and Eiserich JP, 1994. Reactive oxygen species and the lung. *Lancet* 344:930-933.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Di Paola R, Caputi AP and Salvemini D, 2004. Superoxide: a keyplayer in hypertension. *FASEB J* 18, 94-101.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, De Sarro A, Pierpaoli S, Caputi A, Masini E and Salvemini D, 2002. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 450:67-76.
- Das KC, Lewis-Molock Y and White CW, 1997. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17: 713-726.
- Das KC, Guo XL and White CW, 1998. Protein kinase Cd-dependent induction of manganese superoxide dismutase gene expression by microtubule active anticancer drugs. *J Biol Chem* 273: 34639-34645.
- De La Cruz JP and Zanca A, 1999. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 89:1050-9
- Deskmukh DR, Mirochnitchenko O, Ghole VS, Agnese D, Shah PC, Reddell M, Brolin RE and Inouye M, 1997. Intestinal ischemia and reperfusion injury in transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase. *Am J Physiol Cell Physiol* 273:C1130-1135.

- Draper HH, McGirr LG and Hadley M, 1986. The metabolism of malondialdehyde. *Lipids* 21, 305-307
- Dreher D and Junod AF, 1996. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 32A: 30-38.
- El-Bassiouni EA, Abo-Ollo MM, Helmy HM, Ismail S and Ramadan MIA, 1998. Changes in the defense against free radicals in the liver and plasma of the dog during hypoxia and/or halothane anaesthesia. *Toxicology* 128 pp 25-34.
- Edmonds C, Lowry C and Pennefather J, 1992. Oxygen toxicity. In: *Diving and Subaquatic Medicine*. Oxford: Butterworth-Heinemann, pp 241-56.
- Esterbauer H, 1993. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid oxidation products. *Am J Clin Nutr.* 57, 779S- 786S.
- Federer WT, 1955. *Experimental Design*. The MacMillan Company, New York, NY. 591
- Folz RJ, Guan J, Seldin MF, Oury TD, Enghild JJ & Crapo JD, 1997. Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17:393-403.
- Freeman BA and Crapo JD, 1982. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47, 412-426.
- Freeman BA, Mason RJ, Williams MC and Crapo JD, 1986. Antioxidant enzyme activity in alveolar type II cells after exposure of rats to hyperoxia. *Exp Lung Res* 10: 203-222.
- Fridovich I, 1975. Superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 44:147-59.
- Fridovich I and Freeman B, 1986. Antioxidant defenses in the lung. *Annu Rev Physiol* 48:693-702.
- Morgan GE and Mikhail MS, 1996. Non Volatile Agent. In : *Clinical Anesthesiology*. 2<sup>nd</sup> ed. USA : Appleton and Lange, Company. pp 137-141.
- Gilks CB, Price K, Wright JL and Churg A, 1998. Antioxidant gene expression in rat lung after exposure to cigarette smoke. *Am J Pathol* 152: 269-78.
- Gutteridge JMC, Halliwell B, 1990. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 15:129-135.
- Ha HC, Thiagalingam A, Nelkin BD, and Casero RA, 2000. Reactive oxygen species are critical for the growth and differentiation of medullary thyroid carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 3783-3787.
- Haddad JJ, 2002. Redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for nuclear factor- $\kappa$ B. *Critical Care* 6:481-490
- Halliwell B, 1998. Can oxidative DNA damage be used as biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies. *Free Rad Res* 29 (6): 469-486.
- Halliwell B, 1991. *Reactive Oxygen Species in Living Systems : Source, Biochemistry and Role in Human Discase*. The American Journal of Medicine vol 91 (suppl 3 C) pp 14-15.

- Halliwell B, Acschbach R, Loliger J and Aruoma OI, 1995. The Characterization of Antioxidant. *Fd Chem Toxic* vol 33 (7): 601-617.
- Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999. Oxygen toxicity in aerobes. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press Inc pp 17-21.
- Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999. Free radicals, other reactive species and disease. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press Inc p 622.
- Harjanto, 2003. *Pertanda biologis dan faktor yang mempengaruhi derajat stres oksidatif pada latihan olahraga aerobik sesaat*. Surabaya: Universitas Airlangga-Pascasarjana, Disertasi.
- Harman D. 1981. The Aging Process. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 7124-7128.
- Harris CA, Derbin KS, Hunte-McDonough B, Krauss MR, Chen KT, Smith DM and Epstein LB, 1991. Manganese superoxide dismutase is induced by IFN- $\gamma$  in multiple cell types, synergistic induction by IFN- $\gamma$  and tumor necrosis factor on IL-1. *J Immunol* 147: 149-154.
- Hill MF, Singal PK, 1996. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 148: 291-300
- Hill MF, Singal PK, 1997. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation* 96: 2414-2420
- Higgins JE and Klimbaum AP, 1985. *Design Methodology for Basics Randomized Clinical Trials With an Emphasis on Contraceptive Research*. North California : Family Health International pp 27-30
- Ho YS, Dey MS and Crapo JD, 1996. Antioxidant enzyme expression in rat lungs during hyperoxia. *Am J Physiol* 270: L810-L818.
- Hussain SP, Aguilar F, Amstad P, and Cerutti P, 1994. Oxy-radical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and 249 of the human p53 gene. *Oncogene* 9: 2277-2281.
- Guidet BR, Shah SV, 1989. In vivo generation of hydrogen peroxide by rat kidney cortex and glomeruli. *Am J Physiol* 256:F158-F164.
- Jackson RM, Parish G and Helton ES, 1998. Peroxynitrite modulates MnSOD gene expression in lung epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 25: 463-472.
- Kannan K and Jain SK, 2000. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology* 7 pp 153-163.
- Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J and Singal PK, 1993. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods* 30:55-67.
- Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP and Rogers MS, 2002. Effect of high inspired oxygen fraction during elective Caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *The British Journal of Anaesthesia* vol 88 pp 18-23.
- Kinnula VL and Crapo JD, 2003. Superoxide Dismutases in the Lung and Human Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167 pp 1600-1619

- Kinnula VL, Yankaskas JR, Chang L, Virtanen I, Linnala A, Kang BH and Crapo JD, 1994. Primary and immortalized (BEAS 2B) human bronchial epithelial cells have significant antioxidative capacity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11: 568-576.
- Kinnula VL, Pietarinen P, Aalto K, Virtanen I and Raivio K, 1995. Mitochondrial superoxide dismutase induction does not protect epithelial cells during oxidant exposure in vitro. *Am J Physiol* 268: L71-L77.
- Kinouchi H, Epstein CJ, Mizui T, Carlson E, Chen SF and Chan PK, 1991. Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11158-11162.
- Klein J, 1990. Normobaric pulmonary oxygen toxicity. *Anesth Analg* 55:588-589.
- Komite Etik RSUD Dr Soetomo, editor: Pitono Soeparto, Hariadi R, Handoko Daeng B, Hari Sukanto, Ananingsih HA. 2001. Etik dan hukum di bidang kesehatan. RSUD Dr Soetomo Surabaya.
- Larsen GL, White CW, Takeda K, Loader JE, Nguyen DDH, Joetham A, Groner Y and Gelfand EW, 2000. Mice that overexpress Cu/Zn superoxide dismutase are resistant to allergen-induced changes in airway control. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279:L350-L359.
- Law R and Bukwirwa H, 1999. The Physiology of Oxygen Delivery. Update in Anaesthesia issue 10 Article 3.
- Lebowitz RM, Zhang H, Vogel H, Cartwright J Jr, Dionne L, Lu N, Huang S and Matzuk MM, 1996. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9782-9787.
- Lentschener C and Benhamou D, 1997. Effect of intra-operative mechanical ventilation using 50% inspired oxygen on pulmonary oxygenation. *European Journal of Anaesthesiology* 14: 385-388.
- Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, Noble LJ, Yoshimura MP, Berger C, Chan PH, Wallace DC and Epstein CJ, 1995. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nature Genet* 11:376-381.
- Marklund SL, 2000. Development of atherosclerosis in extracellular (EC) knock-down mice. 2<sup>nd</sup> Int. Conference on SOD, Paris, May, 18-19. Abstract book p 34.
- Masuda A, Longo DI, Kobayashi Y, Appella E, Oppenheim JJ and Matsushima K, 1988. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase by interleukin-1. *FASEB J* 2: 3087-3091.
- Baker MT, Gregerson MS, Martin SM and Buettner GR, 2003. Free radical and drug oxidation products in an intensive care unit sedative: Propofol with sulfite. *Crit Care Med* Vol 31 No 3 p 787-792.
- McCord JM and Fridovich I, 1985. Oxygen-derived free radical in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 312: 159-163.
- Migliore L and Coppede F, 2002. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutat Res* 512: pp 135-153.

- Mossman BT, Marsh JP and Shakatos MA, 1986. Alteration of superoxide dismutase activity in tracheal epithelial cells by asbestos and inhibition of cytotoxicity by antioxidants. *Lab Invest* 54: 204-212.
- Nakamura Y, Gindhart T, Winsterstein D, Tomita I, Seed J and Colburn N, 1988. Early superoxide dismutase-sensitive event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JB6 cells. *Carcinogenesis* 9: 203–207.
- Noiri E, Nakao A, Uchida K, Tsukuhara H, Ohno M, Fujita T, Brodsky S and Goligorsky MS, 2001. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F948–F957.
- Oberoi G and Phillips G, 2000. *Anaesthesia and Emergency Situations: A Management Guide*. Mc Graw-Hill Companies, Inc. pp 53-55.
- Oh TE, 1997. Oxygen therapy. In : *Intensive Care Manual*. 4<sup>th</sup> ed. Reed Educational and Profesional Publishing Ltd. pp 209-216.
- Ookawara T, Imazeki N, Matsubara O, Kizaki T, Oh-Ishi S, Nakao C, Sato Y and Ohno H, 1998. Tissue distribution of mouse extracellular superoxide dismutase. *Am J Physiol Cell Physiol* 275:C840-C847.
- O'Reilly MA, 2001. DNA damage and cell cycle checkpoints in hyperoxic lung injury: braking to facilitate repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 281: L291–L305.
- Oury TD, Chang L-Y, Marklund SL, Day BJ and Crapo JD, 1994. Immunocytochemical localization of extracellular superoxide dismutase in human lung. *Lab Invest* 70:889-897.
- Oury TD, Day BJ and Crapo JD, 1996. Extracellular superoxide dismutase in vessels and airways of human and baboons. *Free Rad Biol Med* 20:957-965.
- Pedraza-Chaverri J , Barrera D, Maldonado PD, Chirino YI, Macías-Ruvalcaba NA, Medina-Campos ON, Castro L, Salcedo MI and Hernández-Pando R, 2004. S-allylmercaptocysteine scavenges hydroxyl radical and singlet oxygen in vitro and attenuates gentamicin-induced oxidative and nitrosative stress and renal damage in vivo. *BMC Clinical Pharmacology* 4:5.
- Putman E, van Golde LMG and Haagsman HP, 1997. Toxic Oxidant Species and Their Impact on the Pulmonary Surfactant System. *Lung* . March Volume 175 Number 2: pp 75 - 103
- Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A and Saez GT, 2003. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension. *Hypertension*. 41: 1096-1101.
- Stoelting RK, 1999. Inhaled Anesthetics. In : *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Pennsylvania : Lippincott-Raven Publishers. pp 36-72.
- Ross S and Foex P, 1999. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Brit J Anaes* Apr 82:(4);622-32.
- Salim AS, 1993. The permissive role of oxygen-derived free radicals in the development of colonic cancer in the rat. A new theory for carcinogenesis. *Int J Cancer* 53: 1031–1035.
- Saugstad OD, 2001. Is oxygen more toxic than currently believed? *Pediatrics*.; 108: 1203-5.



- Saugstad OD, Rootwelt T and Aalen O, 1998. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*;102: e1.
- Sayre LM, Smith MA and Perry G, 2001. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem* 8 pp 721-733.
- McGrath-Morrow SA and Stahl J, 2001. Apoptosis in Neonatal Murine Lung Exposed to Hyperoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol* Vol 25 pp 150-155.
- Shull S, Heintz NH, Periasamy M, Manohar M, Janssen YM, Marsh JP and Mossman BT, 1991. Differential regulation of antioxidant enzymes in response to oxidants. *J Biol Chem* 266: 24398-24403.
- Singal PK, Khaper N, Palace V and Kumar D, 1998. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 40: 426-432.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC and Witztum JL, 1989. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherosclerogenicity. *New Engl J Med* 320: 915-924.
- Suliman HB, Ryan LK, Bishop L and Folz RJ, 2001. Prevention of influenza-induced lung injury in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Biol* 280:L69-78.
- Suryohudoyo P, 1995. Oksidan, Anti Oksidan dan Radikal Bebas. Dalam: Simposium Oksidan dan Anti Oksidan FK Unair. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A, 1997. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med* 22:269-85.
- Temesvari P, Karg E, Bodi I, Nemeth S, Pinter S, Lazics K, 2001. Impaired early neurologic outcome in newborn piglets reoxygenated with 100 % oxygen compared with room air after pneumothorax- induced asphyxia. *Pediatr Res* 49: 812-9.
- Tsan MF, White JE, Santana TA and Lee CY, 1990. Tracheal insufflation of tumor necrosis factor protects rats against oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 68: 1211-1219.
- Tsan MF, White JE, Del Vecchio PJ and Shaffer JB, 1992. IL-6 enhances TNF-alpha and interleukin-1 induced increase on Mn superoxide dismutase mRNA and O tolerance. *Am J Physiol* 263: L22-L26.
- Tsan MF, 1993. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med* 203: 286-290.
- Tsan MF, 2001. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity: lessons from transgenic and knockout mice. *Int J Mol Med* 7: 13-9.
- Turker MS, 2000. Somatic cell mutations: can they provide a link between aging and cancer? *Mech Ageing Dev* 11 pp 1-19.
- Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV and Vina J, 2001. Resuscitation with room air instead of 100 % oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 107: 642-7.

- Visner GA, Gougall WC, Wilson JM, Burr IA and Nick HS, 1990. Regulation of manganese superoxide dismutase by lipopolysaccharide, interleukin-1, and tumor necrosis factor. Role in the acute inflammatory response. *J Biol Chem* 265: 2856-2864.
- Warner BB, Stuart L, Gebb S and Wispe JR, 1996. Redox regulation of manganese superoxide dismutase. *Am J Physiol* 15: L150-L158.
- Weller BL, Crapo JD, Slot J, Posthuma G, Plopper CG and Pinkerton KE, 1998. Site and cell specific alteration of lung copper/zinc and manganese superoxide dismutases by chronic ozone exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17: 552-560
- White CW, Avraham KB, Shanley PF and Groner Y, 1991. Transgenic mice with expression of elevated levels of copper-zinc superoxide dismutase in the lungs are resistant to pulmonary oxygen toxicity. *J Clin Invest* 87:2162-2168.
- White CW, Nguyen DH, Suzuki K, Taniguchi N, Rusakow LS, Avraham KB and Groner Y, 1993. Expression of manganese superoxide dismutase is not altered in transgenic mice with elevated level of copper-zinc dismutase. *Free Radic Biol Med* 15:629-36.
- Wibisono AS, 1994. Hipoksemia pasca bedah dini setelah pemberian anestesi umum. Penelitian Akhir Lab./UPF Anestesiologi dan Reanimasi FK Unair/RSUD Dr Soetomo Surabaya.
- Wong GH and Goeddel DV, 1988. Induction of manganous superoxide dismutase by tumor necrosis factor: possible protective mechanism. *Science* 242: 941-944.

## HASIL ANALISIS STATISTIK

## KADAR O2 100%

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UMUR	Hb pre	Hct pre	LED pre	Trombosit pre	Lekosit pre
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	32.3125	12.0688	39.7500	8.8750	355312.5000	6887.5000
	Std. Deviation	7.50750	.64469	1.73205	2.24722	44701.55665	1155.20561
Most Extreme Differences	Absolute	.135	.149	.167	.147	.170	.127
	Positive	.135	.107	.167	.121	.126	.127
	Negative	-.126	-.149	-.153	-.147	-.170	-.122
Kolmogorov-Smirnov Z		.542	.595	.670	.589	.681	.508
Asymp. Sig. (2-tailed)		.931	.871	.760	.879	.743	.959

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH pre	PaO2 pre	PaCO2 pre	BE pre	MDA pre	SOD pre
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7.38663	93.8187	38.9063	-2.2688	.8969	1.0394
	Std. Deviation	.019099	1.66982	1.64255	.11383	.03497	.15137
Most Extreme Differences	Absolute	.091	.131	.104	.188	.154	.137
	Positive	.091	.131	.104	.188	.154	.137
	Negative	-.082	-.113	-.095	-.165	-.141	-.090
Kolmogorov-Smirnov Z		.362	.524	.416	.752	.618	.550
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999	.947	.995	.624	.843	.923

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH post	Pa O2 post	PaCo2 post	BE post	MDA post	SOD post
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7.3671	550.2688	37.9312	-1.9688	1.4969	1.0194
	Std. Deviation	.06162	34.10958	.76395	.15798	.11464	.15477
Most Extreme Differences	Absolute	.404	.169	.204	.231	.204	.196
	Positive	.238	.119	.204	.172	.204	.196
	Negative	-.404	-.169	-.118	-.231	-.134	-.158
Kolmogorov-Smirnov Z		1.617	.678	.815	.923	.818	.784
Asymp. Sig. (2-tailed)		.011	.748	.520	.362	.516	.571

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## KADAR O2 50%

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UMUR	Hb pre	Hct pre	LED pre	Trombosit pre	Lekosit pre
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	29.8750	12.0875	40.0000	8.6250	320937.5000	6925.0000
	Std. Deviation	6.83983	.64897	2.06559	3.07409	78256.38952	1612.24481
Most Extreme Differences	Absolute	.101	.102	.248	.111	.130	.178
	Positive	.100	.102	.248	.081	.118	.121
	Negative	-.101	-.088	-.148	-.111	-.130	-.178
Kolmogorov-Smirnov Z		.405	.407	.993	.444	.521	.713
Asymp. Sig. (2-tailed)		.997	.996	.277	.989	.949	.689

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH pre	PaO2 pre	PaCO2 pre	BE pre	MDA pre	SOD pre
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7.39475	93.7625	39.0312	-2.1000	.8875	1.0150
	Std. Deviation	.023761	2.00329	1.46411	.20331	.05053	.14514
Most Extreme Differences	Absolute	.120	.154	.112	.150	.115	.203
	Positive	.120	.154	.112	.150	.083	.203
	Negative	-.079	-.085	-.108	-.100	-.115	-.128
Kolmogorov-Smirnov Z		.479	.615	.449	.600	.460	.811
Asymp. Sig. (2-tailed)		.976	.844	.988	.865	.984	.526

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH post	Pa O2 post	PaCo2 post	BE post	MDA post	SOD post
N		16	16	16	16	16	16
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	7.3920	270.5438	39.2375	-1.8688	1.2200	1.0206
	Std. Deviation	.02449	21.79422	1.08743	.17405	.04733	.13606
Most Extreme Differences	Absolute	.232	.165	.122	.179	.176	.176
	Positive	.232	.163	.122	.134	.174	.160
	Negative	-.173	-.165	-.102	-.179	-.176	-.176
Kolmogorov-Smirnov Z		.926	.660	.487	.715	.704	.705
Asymp. Sig. (2-tailed)		.357	.777	.971	.686	.705	.702

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## T-Test

## Group Statistics

	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
UMUR	O2 100%	16	32.3125	7.50750	1.87687
	O2 50%	16	29.8750	6.83983	1.70996
Hb pre	O2 100%	16	12.0688	.64469	.16117
	O2 50%	16	12.0875	.64897	.16224
Hct pre	O2 100%	16	39.7500	1.73205	.43301
	O2 50%	16	40.0000	2.06559	.51640
LED pre	O2 100%	16	8.8750	2.24722	.56181
	O2 50%	16	8.6250	3.07409	.76852
Trombosit pre	O2 100%	16	355312.5	44701.55665	11175.38916
	O2 50%	16	320937.5	78256.38952	19564.09738
Lekosit pre	O2 100%	16	6887.5000	1155.20561	288.80140
	O2 50%	16	6925.0000	1612.24481	403.06120

## Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
UMUR	Equal variances assumed	.419	.522	.960	30	.345	2.4375	2.53902	-2.74787	7.62287
	Equal variances not assumed			.960	29.743	.345	2.4375	2.53902	-2.74974	7.62474
Hb pre	Equal variances assumed	.001	.977	-.082	30	.935	-.0187	.22869	-.48580	.44830
	Equal variances not assumed			-.082	29.999	.935	-.0187	.22869	-.48580	.44830
Hct pre	Equal variances assumed	.625	.435	-.371	30	.713	-.2500	.67392	-1.62633	1.12633
	Equal variances not assumed			-.371	29.115	.713	-.2500	.67392	-1.62808	1.12808
LED pre	Equal variances assumed	1.487	.232	.263	30	.795	.2500	.95197	-1.69419	2.19419
	Equal variances not assumed			.263	27.470	.795	.2500	.95197	-1.70172	2.20172
Trombosit pre	Equal variances assumed	6.341	.017	1.526	30	.138	34375.000	22530.939	-11639.3	80389.32
	Equal variances not assumed			1.526	23.847	.140	34375.000	22530.939	-12142.4	80882.38
Lekosit pre	Equal variances assumed	2.596	.117	-.076	30	.940	-37.5000	495.84734	-1050.16	975.15536
	Equal variances not assumed			-.076	27.189	.940	-37.5000	495.84734	-1054.56	979.56355

KADAR O2 100%

T-Test

## Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	pH post	7.36713	16	.081621	.015405
	pH pre	7.38663	16	.019099	.004775
Pair 2	Pa O2 post	550.2688	16	34.10958	8.52740
	PaO2 pre	93.8187	16	1.66982	.41745
Pair 3	PaCo2 post	37.9312	16	.76395	.19099
	PaCO2 pre	38.9063	16	1.64255	.41064
Pair 4	BE post	-1.9688	16	.15798	.03950
	BE pre	-2.2688	16	.11383	.02846
Pair 5	MDA post	1.4969	16	.11464	.02866
	MDA pre	.8969	16	.03497	.00874
Pair 6	SOD post	1.0194	16	.15477	.03869
	SOD pre	1.0394	16	.15137	.03784

## Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	pH post - pH pre	-.01950	.060831	.015208	-.05191	.01291	-1.282	15	.219
Pair 2	Pa O2 post - PaO2 pre	456.4500	34.03371	8.50843	438.3147	474.5853	53.647	15	.000
Pair 3	PaCo2 post - PaCO2 pre	-.9750	1.19605	.29951	-1.6134	-.3366	-3.255	15	.005
Pair 4	BE post - BE pre	.3000	.17889	.04472	.2047	.3963	6.708	15	.000
Pair 5	MDA post - MDA pre	.6000	.12879	.03220	.5314	.6686	18.635	15	.000
Pair 6	SOD post - SOD pre	-.0200	.10857	.02714	-.0779	.0379	-.737	15	.473

## Wilcoxon Signed Ranks Test

## Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH post - pH pre	Negative Ranks	5 <sup>a</sup>	5.70	28.50
	Positive Ranks	3 <sup>b</sup>	2.50	7.50
	Ties	8 <sup>c</sup>		
	Total	16		

- a. pH post < pH pre  
b. pH post > pH pre  
c. pH post = pH pre

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	pH post - pH pre
Z	-1.472 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.141

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

**KADAR O<sub>2</sub> 50%****T-Test****Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 pH post	7.39200	16	.024492	.006123
pH pre	7.39475	16	.023761	.005940
Pair 2 Pa O <sub>2</sub> post	270.5438	16	21.79422	5.44855
PaO <sub>2</sub> pre	93.7625	16	2.00329	.50082
Pair 3 PaCo <sub>2</sub> post	39.2375	16	1.08743	.27186
PaCO <sub>2</sub> pre	39.0312	16	1.46411	.36603
Pair 4 BE post	-1.8688	16	.17405	.04351
BE pre	-2.1000	16	.20331	.05083
Pair 5 MDA post	1.2200	16	.04733	.01183
MDA pre	.8875	16	.05053	.01263
Pair 6 SOD post	1.0206	16	.13606	.03402
SOD pre	1.0150	16	.14514	.03629

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 pH post - pH pre	-.00275	.024960	.006240	-.01605	.01055	-.441	15	.666
Pair 2 Pa O <sub>2</sub> post - PaO <sub>2</sub> pre	176.7813	21.27528	5.31882	165.4445	188.1180	33.237	15	.000
Pair 3 PaCo <sub>2</sub> post - PaCO <sub>2</sub> pre	.2063	2.00182	.50046	-.8604	1.2720	.412	15	.686
Pair 4 BE post - BE pre	.2312	.27981	.06995	.0822	.3803	3.306	15	.005
Pair 5 MDA post - MDA pre	.3325	.07434	.01859	.2929	.3721	17.890	15	.000
Pair 6 SOD post - SOD pre	.0056	.20549	.05137	-.1039	.1151	.109	15	.914

## T-Test

Group Statistics

	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Selisih Hb post - pre	O2 100%	16	.0000	.08944	.02236
	O2 50%	16	-.1125	.25000	.06250
Selisih Hct post - pre	O2 100%	16	-.5625	1.82460	.45615
	O2 50%	16	-.5000	.63246	.15811
Selisih LED post - pre	O2 100%	16	.5625	1.71148	.42787
	O2 50%	16	-.1250	1.02470	.25617
Selisih trombosit post - pre	O2 100%	16	-4375.00	13022.41657	3255.60414
	O2 50%	16	875.0000	7864.47710	1966.11927
Selisih leukosit post - pre	O2 100%	16	56.2500	298.81711	74.70428
	O2 50%	16	62.5000	313.84710	78.46177

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Selisih Hb post - pre	Equal variances assumed	15.003	.001	1.695	30	.100	.1125	.06638	-.02307	.24807
	Equal variances not assumed			1.695	18.778	.107	.1125	.06638	-.02655	.25155
Selisih Hct post - pre	Equal variances assumed	4.866	.035	-.129	30	.898	-.0625	.48278	-1.04846	.92346
	Equal variances not assumed			-.129	18.553	.898	-.0625	.48278	-1.07461	.94961
Selisih LED post - pre	Equal variances assumed	1.644	.210	1.379	30	.178	.6875	.49870	-.33097	1.70597
	Equal variances not assumed			1.379	24.529	.180	.6875	.49870	-.34058	1.71558
Selisih trombosit post - pre	Equal variances assumed	1.802	.189	-1.380	30	.178	-5250.0000	3803.2333	-13017.2	2517.239
	Equal variances not assumed			-1.380	24.657	.180	-5250.0000	3803.2333	-13088.4	2568.435
Selisih leukosit post - pre	Equal variances assumed	.005	.945	-.058	30	.954	-6.2500	108.33734	-227.504	215.00436
	Equal variances not assumed			-.058	29.928	.954	-6.2500	108.33734	-227.527	215.02668

## T-Test



**Group Statistics**

	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Selisih pH post - pre	O2 100%	16	-.0195	.06083	.01521
	O2 50%	16	-.0028	.02496	.00624
Selisih PaO2 post - pre	O2 100%	16	456.4500	34.03371	8.50843
	O2 50%	16	176.7813	21.27528	5.31882
Selisih PaCO2 post - pre	O2 100%	16	-.9750	1.19805	.29951
	O2 50%	16	.2062	2.00182	.50046
Selisih BE post - pre	O2 100%	16	.3000	.17889	.04472
	O2 50%	16	.2312	.27981	.06995
Selisih MDA post - pre	O2 100%	16	.6000	.12879	.03220
	O2 50%	16	.3325	.07434	.01859
Selisih SOD post - pre	O2 100%	16	-.0200	.10357	.02714
	O2 50%	16	.0056	.20549	.05137

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Selisih pH post - pre	Equal variances assumed	1.295	.304	-1.019	30	.316	-.0167	.01644	-.05032	.01682
	Equal variances not assumed			-1.019	19.912	.320	-.0167	.01644	-.05105	.01755
Selisih PaO2 post - pre	Equal variances assumed	5.823	.022	27.872	30	.000	279.6688	10.03410	259.17638	300.16112
	Equal variances not assumed			27.872	25.170	.000	279.6688	10.03410	259.01022	300.32728
Selisih PaCO2 post - pre	Equal variances assumed	7.884	.009	-2.025	30	.052	-1.1813	.58324	-2.37238	.00988
	Equal variances not assumed			-2.025	24.524	.054	-1.1813	.58324	-2.38363	.02113
Selisih BE post - pre	Equal variances assumed	4.249	.048	.828	30	.414	.0688	.08303	-.10081	.23831
	Equal variances not assumed			.828	25.507	.415	.0688	.08303	-.10207	.23957
Selisih MDA post - pre	Equal variances assumed	3.257	.081	7.195	30	.000	.2675	.03718	.19158	.34342
	Equal variances not assumed			7.195	23.997	.000	.2675	.03718	.19077	.34423
Selisih SOD post - pre	Equal variances assumed	5.939	.021	-.441	30	.662	-.0256	.06810	-.14428	.09303
	Equal variances not assumed			-.441	22.769	.663	-.0256	.06810	-.14589	.09464

**FORMULIR PERSETUJUAN***Surat Persetujuan Uji Klinik*

Nama : .....

Umur : ..... tahun

Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

Alamat : .....

No. KTP : .....

Pekerjaan : .....

Setelah mendapat keterangan secukupnya serta menyadari manfaat dan resiko penelitian yang berjudul:

**“ PENGARUH KADAR OKSIGEN 50% DIBANDINGKAN KADAR OKSIGEN 100% PADA ANESTESI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE DAN SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT ”**

Dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian di atas, dengan catatan apabila suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini.

Surabaya, ..... 2005

Mengetahui

Yang Menyetujui

*Penanggung Jawab Penelitian**Peserta Uji Klinik*

(dr. Abi Noerwahjono)

(.....)

Penjelasan terhadap pasien mengenai prosedur penelitian ***“PENGARUH KADAR OKSIGEN 100% DIBANDINGKAN KADAR OKSIGEN 50% PADA ANESTESI TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE SERUM DAN SUPER OXIDE DISMUTASE ERITROSIT”***.

Pemberian oksigen atau zat asam harus dilakukan dalam anestesi karena gas anestesi membutuhkan oksigen sebagai gas pembawa ke paru-paru.

Selama ini oksigen yang diberikan dalam kadar 100%, yang menurut penelitian-penelitian saat ini mungkin banyak mengandung kerugian karena diduga menghasilkan oksidan atau radikal bebas yaitu suatu zat yang bisa mengakibatkan reaksi kimia terus menerus atau berantai di dalam tubuh yang akan menghasilkan zat-zat yang merugikan karena dapat menyebabkan keganasan/kanker, serta penyakit lain.

Untuk itu dalam penelitian ini pasien akan diberikan oksigen dengan kadar yang lebih rendah yaitu 50%. Diambil darah pasien untuk diukur berapa kadar oksidan atau radikal bebas, dan dibandingkan dengan kadar oksidan atau radikal bebas pada pasien yang diberi kadar oksigen 100%. Diharapkan mendapatkan hasil yang lebih rendah dibandingkan pada pasien yang diberi kadar 100%.

Untuk prosedur operasi maupun anestesi tidak berbeda dengan prosedur operasi maupun anestesi yang lainnya. Dan bila ada kesulitan atau komplikasi, alat anestesi dapat dengan cepat diubah kembali ke pemakaian kadar oksigen 100%.

Setelah operasi dokter penanggung jawab penelitian akan memeriksa pasien dan dapat dihubungi sewaktu-waktu selama 24 jam melalui telepon dan akan datang untuk memeriksa dan melakukan tindakan yang perlu dilakukan bila ada kesulitan atau komplikasi. Keselamatan pasien senantiasa diutamakan.

Penelitian ini bersifat sukarela, bila pasien tidak menginginkan prosedur ini, maka penelitian akan dihentikan sesuai permintaan pasien.

Dalam penelitian ini pasien tidak dibebani biaya tambahan untuk pemeriksaan darah.

Setelah dibaca dan dimengerti serta diberikan penerangan/jawaban oleh peneliti, maka dengan ini kami yang bertandatangan di bawah ini menyatakan dengan sesungguhnya bahwa telah diberikan penjelasan yang sebenarnya mengenai manfaat dan resiko penelitian.

Surabaya, .....2005

Yang Menerangkan

*Penanggung Jawab Penelitian*

(dr.Abi Noerwahjono)

Yang Menyetujui

*Peserta Uji Klinik*

( ..... )



Lampiran : SK. Direktur RSUD Dr. Soetomo  
 Nomor : 188-4/2440/216/SK/2001  
 Tanggal : 10 Juli 2001

**PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIS**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....  
 Umur/Kelamin : ..... tahun, Laki-laki / Perempuan  
 Alamat : .....  
 Bukti Diri / KTP : .....

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

**PERSETUJUAN**

Untuk dilakukan tindakan medis berupa .....  
 Terhadap diri saya sendiri / isteri / suami / anak / ayah / ibu saya, dengan

Nama : .....  
 Umur/Kelamin : ..... tahun, Laki-laki / Perempuan  
 Alamat : .....  
 Bukti Diri / KTP : .....  
 Dirawat di : .....  
 Nomor rekam medis : .....

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut diatas, serta resiko yang dapat ditimbulkannya telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikian pernyataan persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

..... Tgl. .... Bulan ..... Tahun .....

Saksi-saksi :	Dokter	Yang membuat pernyataan
Tanda tangan	Tanda tangan	Tanda tangan

1. ....

( ..... )  
 nama jelas

( ..... )  
 nama jelas

( ..... )  
 nama jelas

2. ....

( ..... )  
 nama jelas



**PANITIA KELAIKAN ETIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
( "ETHICAL CLEARANCE" )**

No. .... 20/Panelitkes.VI/2005

PANITIA KELAIKAN ETIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA - RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL :

" Pengaruh Kadar Oksigen 50% Dibandingkan  
Kadar Oksigen 100% pada Pembiusan Terhadap Kadar  
Malondialdehyde Serum dan Super Oxide Dismutase Eritrosit "

PENELITI UTAMA : Dr. Abi Noerwahjono

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**DINYATAKAN LAIK ETIK.**

SURABAYA, .....

**KETUA I**

( Prof. dr. H.R. Hariadi, SpOG-K )