

**PENGARUH KETOTIFEN SEBELUM PEMBERIAN ATRAKURIUM  
SEBAGAI FASILITASI INTUBASI TERHADAP KADAR HISTAMIN  
SERUM**

**TESIS**

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister**

**Program Studi Magister Kedokteran Keluarga**

**Minat Utama: Ilmu Biomedik**



**Oleh**

**Aceng Apandi**

**S500809101**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
*commit to user*  
2013**



**PENGARUH KETOTIFEN SEBELUM PEMBERIAN ATRAKURIUM SEBAGAI  
FASILITASI INTUBASI TERHADAP KADAR HISTAMIN SERUM**



**TESIS**

Oleh :

**Aceng Apandi**


**S500809101**

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

| Komisi Pembimbing | Nama                                                                         | Tanda Tangan                                                                                  | Tanggal  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Pembimbing I:     | <u>Prof. Dr. AA. Soebiyanto, dr. MS.</u><br>NIP. 19481107 197310 1 003       | <br>.....  | ....2013 |
| Pembimbing II:    | <u>H. Sugeng Budi Santosa, dr., Sp.An, KMN</u><br>NIP. 19590620 198701 1 001 | <br>..... | ....2013 |

Telah dinyatakan memenuhi syarat  
Pada tanggal .....2013

Ketua Program Studi  
Magister Kedokteran Keluarga

  
Dr. Hafi Wujoso, dr. SpF, MM  
NIP. 19621022 199503 1001

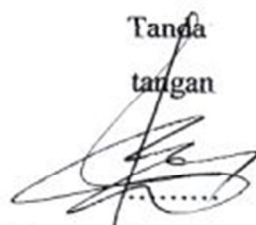

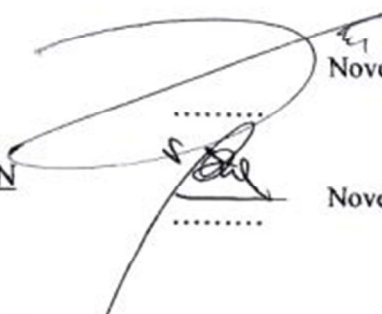
**PENGARUH KETOTIFEN SEBELUM PEMBERIAN ATRAKURIUM SEBAGAI  
FASILITASI INTUBASI TERHADAP KADAR HISTAMIN SERUM**

Oleh :

**Aceng Apandi**

**S500809101**


**Tim Penguji**


| Jabatan    | Nama                                                                        | Tanda<br>tangan                                                                      | Tanggal       |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Ketua      | <u>Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM</u><br>NIP. 19621022 199503 1 001               |    | November 2013 |
| Sekretaris | <u>Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr. AIFO. MAR</u><br>NIP 19480531 197603 1 001 |   | November 2013 |
| Anggota    | <u>Prof. Dr. AA. Soebiyanto, dr. MS.</u><br>NIP. 19481107 197310 1 003      |  | November 2013 |
|            | <u>Sugeng Budi Santosa. dr. SpAn. KMN</u><br>NIP.19590620 198701 1 001      |                                                                                      | November 2013 |

**Telah dipertahankan di depan penguji**

**Dinyatakan telah memenuhi syarat**

**pada tanggal 18....November 2013**

**Direktur PPS UNS**  
  
Prof.Dr.Ir Ahmad Yunus, MS  
NIP.19610717 198601 1 001

**Ketua Program Studi MKK**  
  
Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM  
NIP. 19621022 199503 1 001

**PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS**

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul : **“Pengaruh Ketotifen Sebelum Pemberian Atrakurium**

**Sebagai Fasilitasi Intubasi Terhadap Kadar Histamin Serum”** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundangan-undangan (Permendiknas No. 17, tahun 2010).

2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyatakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai intitusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan Tesis) saya tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan Tesis ini, maka Prodi Megister Kedokteran Keluarga PPs-UNS berhak mempublikasikan pada jurnal ilmiah yang diterbitkan oleh Prodi Megister Kedokteran Keluarga PPs-UNS. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, November 2013

Aceng Apandi

S500809101

*commit to user*

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul **”Pengaruh Ketotifen Sebelum Pemberian Atrakurium Sebagai Fasilitasi Intubasi Terhadap Kadar Histamin Serum”**.

Tesis ini dimaksudkan sebagai penelitian yang merupakan salah satu persyaratan untuk mencapai derajat magister, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di Universitas Sebelas Maret ini.
2. Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
3. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr, SpPD-KR FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas kedokteran Universitas Sebelas Maret.
4. Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, MM selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti studi Program Magister Kedokteran Keluarga.
5. Prof. DR. AA. Soebiyanto, dr, MS selaku pembimbing metodologis yang dengan kesabarannya membimbing dan meneliti Tesis ini sehingga menjadi lebih baik.

6. Ari Natali P. dr. MPH. Ph.D. selaku Sekretaris Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan studi pada program Magister Kedokteran Keluarga.
7. Sugeng Budi Santosa, dr, SpAn. KMN selaku Kepala SMF Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM dan selaku pembimbing substansi. Terima kasih telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret yang juga telah memberikan banyak waktu dan tenaganya untuk membimbing dalam pembuatan Tesis ini.
8. Mulyo Hadi Sudjito dr, SpAn KNA selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif FKUNS/RSDM yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
9. Rekan-rekan residen anestesi yang telah membantu dan mendukung.
10. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan Tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, untuk itu kritik dan saran dari pembaca penulis harapkan sehingga lebih sempurna.

Surakarta, November 2013

Aceng Apandi

*commit to user*

## DAFTAR ISI

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| KATA PENGANTAR.....              | v    |
| DAFTAR ISI.....                  | vii  |
| DAFTAR TABEL.....                | x    |
| DAFTAR GAMBAR .....              | xii  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....            | xiii |
| ABSTRAK.....                     | xiv  |
| BAB I. PENDAHULUAN.....          | 1    |
| 1.1. Latar Belakang Masalah..... | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah.....         | 4    |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....       | 4    |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....           | 4    |
| 1.3.2 Tujuan Khusus.....         | 4    |
| 1.3.3 Manfaat penelitian.....    | 4    |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....    | 6    |
| 2.1 Anestesi Umum.....           | 6    |
| 2.2 Atrakurium .....             | 7    |
| 2.2.1 Struktur Kimia.....        | 8    |
| 2.2.2 Mekanisme Kerja .....      | 9    |
| 2.2.3 Farmakokinetik .....       | 12   |
| 2.2.4 Efek Samping .....         | 14   |
| 2.3 Histamin .....               | 14   |
| 2.3.1 Sintesis .....             | 15   |



|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 1. Basofil.....                                | 15        |
| 2. Eosinofil.....                              | 16        |
| 3. Sel Mast.....                               | 17        |
| 2.3.2 Metabolisme .....                        | 20        |
| 2.3.3 Pengaruh Terhadap Sistem Organ .....     | 20        |
| 1. Sistem Kardiovaskular .....                 | 20        |
| 2. Saluran Nafas .....                         | 23        |
| 3. Gaster .....                                | 23        |
| 2.3.4 Reaksi Alergi .....                      | 24        |
| 2.3.5 Kegunaan Klinis .....                    | 24        |
| 2.4 Ketotifen .....                            | 25        |
| 2.4.1 Struktur Kimia.....                      | 26        |
| 2.4.2 Mekanisme Kerja.....                     | 27        |
| 2.4.3 Farmakokinetik.....                      | 28        |
| 2.4.4 Sediaan, Dosis, dan Cara Pemberian ..... | 29        |
| 2.4.5 Efek Samping .....                       | 30        |
| 2.5 Kerangka Teori.....                        | 31        |
| 2.6 Kerangka Konsep.....                       | 32        |
| 2.6 Hipotesis .....                            | 33        |
| <b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>        | <b>34</b> |
| 3.1 Desain Penelitian .....                    | 34        |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....           | 35        |
| 3.3 Populasi .....                             | 35        |
| 3.4 Sampel.....                                | 36        |

*commit to user*

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| 3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....           | 37        |
| 3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian .....  | 37        |
| 3.6 Cara Pengukuran Variabel.....                   | 38        |
| 3.8 Perijinan Penelitian.....                       | 38        |
| 3.9 Alur Penelitian .....                           | 40        |
| 3.10 Jalanya Penelitian.....                        | 41        |
| 3.11 Alat dan Bahan.....                            | 42        |
| 3.12 Pengolahan Data .....                          | 43        |
| 3.13 Jadwal Kegiatan dan Organisasi Penelitian..... | 44        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>             | <b>45</b> |
| 4.1 Hasil Penelitian .....                          | 45        |
| 4.2 Hasil Analisis Data Penelitian .....            | 47        |
| 4.3 Pembahasan Hasil Penelitian .....               | 57        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>             | <b>64</b> |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                          | <b>65</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                | <b>68</b> |

## DAFTAR TABEL

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 Efek Yang dimediasi oleh aktivasi reseptor histamin.....       | 21 |
| Tabel 4.1 Hasil Uji Normalitas data demografi .....                      | 44 |
| Tabel 4.2 Hasil Uji normalitas data hasil penelitian .....               | 46 |
| Tabel 4.3 hasil Uji Chi Square jenis kelamin.....                        | 47 |
| Tabel 4.4 Hasil Uji Mann Whitney U Variabel umur.....                    | 48 |
| Tabel 4.5 Hasil Uji Independent Sample t Test berat badan .....          | 48 |
| Tabel 4.6 Hasil Uji Independent sample test Variabel Sistol T1 .....     | 48 |
| Tabel 4.7 Hasil Uji Independent sample test Variabel Sistol T2 .....     | 49 |
| Tabel 4.8 Hasil Uji Independent sampel test variabel Diastol T1 .....    | 49 |
| Tabel 4.9 Hasil Uji Independent sampel test variabel Diastol T2.....     | 50 |
| Tabel 4.10 Hasil Uji Independent Sampel t Test variabel MAP T1..         | 50 |
| Tabel 4.11 Hasil Uji Independent Sampel Test variabel MAP T2...          | 52 |
| Tabel 4.12 Hasil Uji Independent Sampel t Test Variabel Nadi T1.....     | 51 |
| Tabel 4.13 Hasil Uji Independent Sampel Test Variabel Nadi T2.....       | 52 |
| Tabel 4.14 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel SpO <sub>2</sub> T1..... | 52 |
| Tabel 4.15 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel SpO <sub>2</sub> T2..... | 53 |
| Tabel 4.16 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel Suhu T1.....             | 53 |
| Tabel 4.17 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel Suhu T2.....             | 54 |
| Tabel 4.18 Kadar Histamin Serum Pada Kelompok Eksperimen.....            | 54 |
| Tabel 4.19 Kadar Histamin Serum Pada Kelompok Kontrol.....               | 55 |
| Tabel 4.20 Perubahan Kadar Histamin Serum Pada Kelompok Ketotifen        |    |

Dan Kelompok Kontrol ..... 56

Tabel 4.21 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel Histamin T1  
Pada Kelompok Ketotifen dan Kontrol..... 56

Tabel 4.22 Hasil Uji Mann Whitney Test Variabel Histamin T2  
Pada Kelompok Ketotifen dan Kontrol..... 57



**DAFTAR GAMBAR**

|             |                                                                          |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1. | Rumus molekul Atrakurium.....                                            | 9  |
| Gambar 2.2. | Neuromuskular junction.....                                              | 11 |
| Gambar 2.3. | Reaksi hipersensitivitas tipe I.....                                     | 12 |
| Gambar 2.4. | Respon kanal calsium selama aktivasi sel mast.....                       | 17 |
| Gambar 2.5  | Proses degranulasi yang dimediasi oleh reseptor FcεRI pada sel mast..... | 18 |
| Gambar 2.6  | Degranulasi sel Mast mengeluarkan berbagai mediator kimia.....           | 19 |
| Gambar 2.7. | Rumus molekul ketotifen .....                                            | 27 |
| Gambar 2.8. | Kerangka teori.....                                                      | 31 |
| Gambar 2.9. | Kerangka konsep.....                                                     | 32 |
| Gambar 3.1  | Desain penelitian.....                                                   | 35 |
| Gambar 3.2  | Alur penelitian.....                                                     | 40 |

*commit to user*

**DAFTAR LAMPIRAN**

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1 Surat pernyataan Persetujuan ( <i>Informed Consent</i> ) ..... | 68 |
| Lampiran 2 Formulir dan Check List Penelitian .....                       | 69 |
| Lampiran 3 Hasil Uji Normalitas Data Demografi dengan SPSS 17.0           | 70 |
| Lampiran 4 Hasil Uji Normalitas Data Penelitian.....                      | 71 |
| Lampiran 5 Hasil uji Chi Square.....                                      | 72 |
| Lampiran 6 Hasil Uji Mann-Whitney Data Demografi.....                     | 73 |
| Lampiran 7 Hasil uji T-Test Data Demografi.....                           | 74 |
| Lampiran 8 Hasil Uji Mann-Whitney Test data Penelitian .....              | 75 |
| Lampiran 9 Lembar Kelaikan Etik.....                                      | 76 |

Aceng Apandi, S500809101, 2013. *Pengaruh Ketotifen Sebelum Pemberian Atrakurium Sebagai Fasilitasi Intubasi Terhadap Kadar Histamin Serum*. TESIS. Pembimbing I: Prof. Dr. AA. Soebiyanto, dr., MS. Pembimbing II: H. Sugeng Budi Santosa, dr., Sp.An, KMN. Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Atrakurium merupakan obat pelumpuh otot golongan nondepolarisasi lama kerja menengah (intermediet). Pelepasan histamin adalah efek samping utama dari atrakurium. Histamin salah satu mediator kimia yang dikeluarkan oleh sel mast pada saat degranulasi yang sebelumnya didahului adanya intraksi dengan antibodi IgE yang mengikat antigen (alergen). Histamin dapat menyebabkan reaksi anafilaksis baik bersifat lokal maupun sistemik. Ketotifen sebagai antihistamin dan agent stabilisasi sel mast, telah terbukti mencegah terjadinya degranulasi sel mast yang akan melepaskan berbagai mediator kimia, termasuk histamin.

**Tujuan :** Untuk mengetahui apakah pemberian ketotifen dapat mengendalikan pelepasan histamin dari sel mast yang terjadi pasca pemberian atrakurium pada tindakan intubasi endotrakeal.

**Metode :** Eksperimental uji klinis dengan desain *randomized controlled trial double blind*. 30 sampel yaitu pasien dengan status fisik ASA I dan ASA II yang akan menjalani operasi dengan anestesi umum, dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok Eksperimen terdiri dari 15 pasien yang diberikan ketotifen oral dua kali, yaitu masing-masing 2 mg pada malam dan pagi sebelum pembedahan yang diberikan dalam bentuk kapsul dan Kelompok Kontrol terdiri dari 15 pasien yang diberikan plasebo oral dua kali, yaitu masing-masing satu kapsul pada malam dan pagi sebelum pembedahan. Dilakukan sampling darah vena 3 mL yang diambil sesaat sebelum pemberian atrakurium dan tiga menit setelah pemberian atrakurium. Dianalisis dengan *quantitative histamine immunoassay ELISA reader*. Kadar histamin yang didapat dianalisa dengan uji statistik nonparametrik *Mann-Whitney U* untuk mengetahui perbedaan kadar histamin serum sebelum dan sesudah antara kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol.

**Hasil :** Ada perbedaan yang signifikan, kadar histamin serum sesudah pemberian atrakurium antara kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol, dimana kelompok eksperimen yang mendapatkan ketotifen kadar histaminnya lebih sedikit (peningkatan 22%) dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapatkan plasebo (peningkatan 183%).

**Kesimpulan :** Ketotifen mempunyai peran dalam pencegahan pelepasan histamin pasca pemberian atrakurium dengan signifikan.

**Kata Kunci :** Ketotifen, histamin, atrakurium.

*commit to user*

Aceng Apandi, S500809101. 2013. **The Effect of Ketotifen Before Administration Atracurium Into facilitate intubation for Serum Levels of Histamine**. THESIS. Supervisor I: Prof. Dr. AA. Soebiyanto, dr, MS. Supervisor II : H. Sugeng Budi Santosa, dr, SpAn, KMN. Anesthesiology and Intensive Care Faculty of Medicine, Program Study of Occupation Medicine, Post-graduate Program of Sebelas Maret University, Surakarta.

### ABSTRACT

**Background** : Atracurium is a nondepolarizing muscle relaxant agent which has intermediate duration . Histamine release is a major side effect of atracurium . Histamine is a chemical mediator released by mast cells upon degranulation which preceded the interaction with IgE antibodies that bind to antigen (allergen) . Histamine can cause anaphylactic reactions both localized and systemic . Ketotifen as an antihistamine and mast cell stabilizing agent , has been shown to prevent mast cell degranulation which will release various chemical mediators, including histamine .

**Objective**: Analyzing whether administration of ketotifen is effective in controlling the release of histamine from mast cells that occurs after atracurium administration in endotracheal intubation , by calculating differences in serum histamine levels with and without administrating prior ketotifen.

**Methods** : Experimental design of clinical trials with double-blind randomized controlled trial . Thirty samples of the patients with ASA physical status I and II who will undergo surgery with general anesthesia, were divided into two groups . Experimental group , the treatment group was consisted of 15 patients who were given oral ketotifen twice, each 2 mg at night and morning before surgery is given in the form of capsules. Control Group , is a patient group consisted of 15 patients who were given placebo orally two times , ie each one capsule in the night and morning before surgery . Taking 3 mL venous blood sampling were taken just prior to atracurium administration and three minutes after administration of atracurium. Analyzed by quantitative histamine ELISA immunoassay reader . Histamine levels obtained were analyzed by statistical tests nonparametric *Mann-Whitney U*.

**Results** : There were significant differences ( $P < 0.05$ ), serum histamine levels in the experimental group were given ketotifen when compared with a control group given a placebo .

**Conclusion** : Ketotifen has a role in preventing the release of histamine after admistration atracurium with significant result.

**Keywords** : Ketotifen, histamine, atracurium.