

EFEK PROPOFOL TERHADAP ONSET DAN SEDASI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DIABETES MELITUS

*The Effect of Propofol on Onset and Sedation in Diabetic Mellitus Rat (*Rattus norvegicus*)*

Erwin¹, Rusli¹, Zuraidawati¹, dan Fadillah Irwansyah²

¹Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

E-mail: irwansjah@doctor.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengamati pengaruh diabetes melitus terhadap onset dan lama sedasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinjeksi dengan propofol. Dalam penelitian ini digunakan 8 ekor tikus putih betina strain *Wistar* berumur 2-3 bulan dengan bobot badan 150-200 g. Semua tikus putih diberi pakan standar dan air minum secara ad libitum dan selanjutnya dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan. Kelompok I (KI) diinjeksikan dengan pelarut aloksan, sedangkan kelompok II (KII) diinjeksikan aloksan dengan dosis 150 mg/kg bobot badan dalam NaCl 0,9%. Semua perlakuan diberikan secara intraperitoneum sebanyak 0,5 ml. Sepuluh hari setelah induksi aloksan, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pada tikus putih KII. Propofol 1% dengan dosis 10 mg/kg bobot badan sebagai anestesi umum diinjeksikan pada semua tikus putih melalui vena lateralis ekor. Parameter penelitian ini adalah onset dan lama sedasi pada masing-masing kelompok. Onset dan lama sedasi antara KI dan KII masing-masing adalah 1,39±0,49 dan 8,64±1,23 detik dan 12,12±1,47 dan 7,62±1,61 menit (P<0,01). Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kondisi diabetes melitus pada tikus putih galur *Wistar* berpengaruh terhadap onset dan lama sedasi anestesi propofol.

Kata kunci: tikus putih, diabetes melitus, propofol, onset, sedasi

ABSTRACT

This research aimed to examine the time of onset and sedation on diabetic mellitus (DM) rat (*Rattus norvegicus*) by propofol. This study used 8 female wistar rats 2-3 months old and 150-200 grams of bodyweight, fed with standard feed and water ad libitum. Samples were divided into two groups. Group I (KI) as a control group was injected intraperitoneally with aloxan solvent and group 2 (KII) was injected intraperitoneally with 150 mg/kg bodyweight aloxan. Blood glucose was checked 10 days after aloxan injection, DM was categorized if the blood glucose over 150 mg/dl. All rats were injected intravenously with propofol 1% with the dose of 10 mg/kg bodyweight. Onset and sedation time was counted using stopwatch after propofol injection. The result showed that mean (±SD) of onset on KI and KII were 1.39±0.49 and 8.64±1.23 seconds, consecutively and they were significantly different at P<0.01. Whilst mean (±SD) of sedation KI and KII were 12.12±1.47 minutes and 7.62±1.61 minutes, respectively. The onset and sedation time of KI was significantly different from KII P<0.01. The conclusion of this research was DM affects time of onset and sedation when wistar strain rats were anesthetized by 1% propofol.

Key words: rats, diabetic mellitus, propofol, onset, sedation

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut. Defisiensi insulin pada penderita DM dapat menyebabkan hiperglikemia kronik dan gangguan metabolisme seperti gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Bennet, 1994). Penyakit ini juga dapat terjadi pada hewan terutama anjing dan kucing (Pineda dan Dooley, 2003). Penyakit DM merupakan penyakit kronis yang berlangsung selama beberapa tahun dan dapat menyerang hewan muda atau hewan tua. Kejadian penyakit DM pada hewan di Indonesia belum mendapat banyak perhatian. Hal ini dapat terlihat dengan minimnya sumber data mengenai kejadian penyakit ini dan kurangnya kesadaran masyarakat tentang pentingnya kesehatan hewan (Wardhana, 2010).

Diabetes melitus dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti retinopati, nefropati, neuropati, mikroangiopati, dan makroangiopati. Neuropati merupakan salah satu komplikasi DM yang khas, sehingga neuropati diabetik dimasukkan dalam triopati DM, bersama nefropati dan retinopati (Djokomoljanto *et al.*, 1997)

Banyak di antara hewan-hewan yang menderita DM harus menjalani tindakan pembedahan sebagai upaya terapi dari berbagai jenis penyakit yang tidak dapat diatasi dengan pengobatan. Tindakan bedah dalam upaya terapi penyakit tidak lepas dari pemberian anestesi umum yang dilakukan pada pasien. Pemberian obat anestesi umum bertujuan menghilangkan kesadaran dan rasa sakit serta mengurangi timbulnya konvulsi otot saat terjadinya relaksasi otot, sehingga tindakan operasi bedah dapat dilakukan dengan aman pada pasien (Flecknell, 1987).

Anestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, yang ditandai dengan sedasi, analgesia, amnesia, dan relaksasi (Morgan *et al.*, 2002). Sardjana *et al.* (2004) menambahkan bahwa keadaan anestesi umum yang ideal harus mencakup analgesia, amnesia, hilangnya kesadaran, hambatan sensorik dan refleksi otonom serta relaksasi muskulus.

Berdasarkan sifat lama kerjanya obat anestesi umum memiliki sifat *long-acting* (waktu lama) dan sifat *short-acting* (waktu singkat). Propofol adalah salah satu anestetik umum yang bersifat *short-acting* yang sering digunakan untuk pembedahan yang membutuhkan waktu singkat. Propofol juga tidak

berpengaruh terhadap fungsi hati dan ginjal. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya perubahan pada fungsi enzim hati dan konsentrasi kreatinin (Barker *et al.*, 1992; Stoelting, 1999).

Pemberian anestesi umum dapat menyebabkan timbulnya depresi pada susunan saraf pusat. Depresi pada susunan saraf pusat merupakan faktor yang sangat memengaruhi timbul onset dan lama sedasi setelah injeksi propofol. Waktu onset dihitung setelah obat diinjeksikan sampai timbulnya efek sedangkan lama sedasi dihitung setelah hewan berada dalam stadium *operative* (fase tenang) sampai hewan mulai memasuki fase *recovery* (pemulihan). Onset dan lama sedasi sangat berpengaruh terhadap kelancaran pembedahan. Hal yang sangat tidak diharapkan adalah hewan sadar sebelum pembedahan selesai dilakukan (Franks, 2008). Morgan *et al.* (2002) menambahkan bahwa propofol memiliki onset yang cepat dan sedasi yang singkat. Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengamati pengaruh pemberian propofol terhadap timbul onset dan lama sedasi pada tikus putih DM yang diinduksi dengan aloksan.

MATERI DAN METODE

Tikus putih diadaptasikan selama satu minggu pada kondisi dan lingkungan yang sama, diberikan pakan standar dan air minum ad libitum. Secara acak tikus putih dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor tikus putih. Kelompok I (KI) diberi pelarut aloksan berupa NaCl 0,9%, sedangkan kelompok II (KII) diberikan aloksan yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% dengan dosis 150 mg/kg bobot badan. Semua perlakuan diberikan secara intraperitoneum sebanyak 0,5 ml pada masing-masing tikus (Jelodar, 2007). Sepuluh hari setelah pemberian aloksan, tikus putih KII diperiksa kadar gula darah puasa untuk memastikan tikus putih menderita DM dengan menggunakan *Easy Touch*[®]. Tikus putih KII dan kelompok KI akan diberikan anestesi dengan propofol 1% dosis 10 mg/kg bobot badan secara intravena melalui vena lateral dari ekor. Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah timbul onset dan lama sedasi pada setiap tikus putih yang dihitung dengan menggunakan *stopwatch*. Data kuantitatif hasil penelitian berupa Onset dan lama sedasi dianalisis secara statistik dengan uji t menggunakan program SPSS 18.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gejala Klinis setelah Injeksi Aloksan

Berdasarkan hasil penelitian tentang efek propofol 1% terhadap onset dan lama sedasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM yang diinduksi menggunakan aloksan dengan dosis 150 mg/kg bobot badan. Tikus putih kelompok I (KI) secara klinis terlihat sehat yang ditunjukkan oleh bobot badan yang stabil, bulu mengkilat, pola makan dan minum yang normal, serta pemeriksaan kadar glukosa darah puasa yang menunjukkan dalam kisaran normal. Tikus putih

kelompok II (KII) menunjukkan bulu kusam, poliurea, polidipsi, poliphagia, bobot badan menurun dan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa menggunakan indikator *easyTouch*[®] menunjukkan angka di atas 150 mg/dl 10 hari setelah penyuntikan aloksan. Kusumawati (2004) menyatakan bahwa kadar glukosa darah puasa normal pada tikus putih wistar >150 mg/dl. Propofol 1% diberikan melalui vena lateralis ekor selanjutnya dihitung timbul onset dan lama sedasi dengan menggunakan *stopwatch*.

Onset setelah Injeksi Propofol

Onset adalah waktu yang dihitung mulai dari setelah injeksi anestesi propofol sampai muncul gejala kejang yang merupakan efek dari kerja anestesi propofol. Berdasarkan hasil penelitian rata-rata timbul onset kelompok I (KI) 1,39±0,49 detik yang berbeda sangat nyata ($P<0,01$) dengan kelompok II (KII) 8,64±1,23 detik. Morgan *et al.* (2002) menyatakan bahwa propofol mempunyai onset yang timbul sangat cepat dan waktu pemulihan yang singkat. Rata-rata timbulnya onset pada kedua kelompok disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata timbul onset propofol pada kedua kelompok kontrol (KI) dan tikus DM yang diinduksi dengan aloksan K (II)

Ulangan	Onset (detik)		Sedasi (menit)	
	KI	KII	KI	KII
1	1,20 ^a	7,20 ^b	11,59 ^a	6,44 ^b
2	1,10 ^a	8,15 ^b	14,01 ^a	6,13 ^b
3	1,15 ^a	10,03 ^b	10,51 ^a	9,51 ^b
4	2,13 ^a	9,20 ^b	12,39 ^a	8,41 ^b
Rata-rata	1,4±0,9 ^a	8,65±1,23 ^b	12,12±1,47	7,62±1,61

^{a,b}Superskrip yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($P<0,01$)

Perbedaan yang signifikan antara timbul onset KI dan KII diduga akibat komplikasi neuropati yang disebabkan oleh kondisi DM kronis. Kondisi neuropati menyebabkan jumlah GABA yang terdapat di susunan saraf pusat maupun perifer berkurang, yang merupakan neurotransmitter inhibisi yang merupakan target aksi anestesi propofol sehingga komplikasi neuropati diabetik dapat mengurangi efektivitas kerja dari anestesi propofol, salah satunya memperpanjang timbulnya onset dari anestesi propofol. Sacks (2001), menyatakan bahwa komplikasi neuropati diabetik ditimbulkan oleh autoantibodi terhadap *glutamic acid decarboxylase* (anti-GAD) pada hewan DM dapat ditemukan adanya antibodi-antibodi untuk penanda (*marker*) yang bersifat autoimun pada sel beta adalah *islet cell cytoplasmic antibodies* (ICA), *insulin autoantibodies* (IAA), dan antibodi terhadap anti-GAD. Enzim *glutamic acid decarboxylase* (GAD) bersama dengan ko-faktor *pyridoxal phosphate* berperan dalam mensintesis GABA yang merupakan neurotransmitter inhibisi dari anestesi propofol.

Lama Sedasi setelah Injeksi Propofol

Sedasi adalah waktu yang dihitung sejak hewan mulai tenang dan frekuensi nafas serta denyut jantung juga mulai lebih stabil yang memperlihatkan telah

masuk ke stadium III anestesi sampai tikus putih mulai sadar kembali dan menunjukkan fase pemulihan (*recovery*) anestesi propofol. Rata-rata lama sedasi perlakuan disajikan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 dapat dilihat waktu rata-rata sedasi KI yaitu $12,12 \pm 1,47$ menit menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$) dengan KII yaitu $7,62 \pm 1,61$ menit. Sedasi pada tikus putih KII berlangsung sangat singkat, diduga akibat komplikasi DM seperti neuropati diabetik. Komplikasi neuropati diabetik ini menyebabkan penurunan aktivitas sinaps dan inhibisi *neurotransmitter* GABA. Hal ini antagonis dengan mekanisme kerja anestesi propofol yang meningkatkan inhibisi *neurotransmitter* GABA sehingga pada hewan DM, sedasi anestesi propofol berlangsung lebih singkat (Sacks, 2001).

Rata-rata waktu sedasi pada KII adalah $7,62 \pm 1,61$ menit. Hal ini kurang memungkinkan untuk dilakukannya tindakan pembedahan. Franks (2008) yang menyebutkan bahwa agen anestesi propofol bekerja meningkatkan fungsi inhibisi dari sinaps *neurotransmitter* GABA. Stoelting (1999) menyatakan bahwa propofol merupakan agen anestesi golongan nonbarbiturat dosis tunggal yang diinjeksikan secara intravena yang bekerja dalam waktu singkat (*short acting*) dengan durasi ± 10 menit sehingga anestesi ini merupakan salah satu anestesi yang direkomendasikan untuk bedah-bedah minor. Bedah minor pada hewan yang mengalami luka akibat trauma dapat juga terjadi pada hewan yang menderita DM.

Penurunan aktivitas GABA pada kondisi DM terjadi dikarenakan oleh meningkatnya aktivitas antibodi terhadap anti-GAD pada hewan DM. *Gamma aminobutyric acid* dibentuk dari dekarboksilasi glutamat yang dikatalis oleh *glutamate decarboxylase* (GAD). Enzim GAD umumnya terdapat dalam ujung saraf. Aktivitas GAD membutuhkan *pyridoxal phosphate* (PLP) sebagai ko-faktor dalam proses sintesis GABA. Ko-faktor PLP dibentuk dari vitamin B6 (*pyridoxine*, *pyridoxal*, dan *pyridoxamine*) dengan

bantuan piridoksal kinase. Pemeriksaan pada serum pasien DM mengandung anti-GAD sehingga pada pasien DM terjadi penurunan aktivitas GABA.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kondisi DM memengaruhi onset dan lama sedasi pada tikus putih yang dianestesi dengan propofol.

DAFTAR PUSTAKA

- Barker, P., J.A. Langton, and I.G. Wilson. 1992. Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. **Br. J. Anaesthesia**. 69:23-25.
- Bennet, P.H. 1994. Defenition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance. In **Joslin's Diabetes Mellitus**. Kahn, C.R. and G.C. Weir (Eds.). Philadelphia.
- Djokomoljanto, R., Darmono, dan T. Suhartono. 1997. **Kaki Diabetik: Patogenesis dan Penatalaksanaan**. Penerbit Undip, Semarang.
- Flecknell, P.A. 1987. **Laboratory Animal Anaesthesia**. Academic Press Limited, London.
- Franks, N. 2008. General anesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. **Nat. Rev. Neurosci**. 9:370-386.
- Jelodar, M.M. 2007. Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats. **AJTCAM**. 4:3-6.
- Morgan, G.E., M.S. Mikhail, M.J. Murray, and C.P. Larson. 2002. Inhalational Anesthetic. In **Clinical Anesthesiology**. Butterworth, J., D.C. Mackey, and J. Wasnick. (Eds.). 3rd ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill Medical Publishing Edition. New York
- Pineda, M.H. and M.P. Dooley. 2003. **Veterinary Endocrinology and Reproduction**. 5th ed. Iowa State Press, Iowa.
- Sacks, D.B. 2001. Carbohydrates. In **Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry**. Burtis C.A. and E.R. Ashwood (Eds.). 5th ed. W.B. Saunders Company, USA.
- Sardjana, I.K.W and D. Kusumawati. 2004. **Anestesi Veteriner**. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Stoelting, R.K. 1999. **Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice**. 3rd ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
- Wardhana, A. 2010. Pemberian Jintan Hitam (*Nigella sativa*) sebagai Tindakan Prefentif Meningkatkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Aloksan. **Artikel Ilmiah**. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.