

Profil Tekanan Intra Okuler Penggunaan Kombinasi Ketamin-Xylazin dan Ketamin Midazolam pada Kelinci

The Profil of Intraocular Pressure Using Combination Ketamine-Xylazine and Ketamine-Midazolam In Rabbit (*Oryctolagus Cuniculus*)

Ira Sari Yudaniayanti¹, Daud Yusuf², Herman Setyono³, M. Zainal Arifin¹, Benjamin Chr. Tehupuring⁴, Handayani Tjitro¹

¹Departemen Klinik Veteriner, ²Sarjana Kedokteran Hewan, ³Departemen Produksi Ternak,

⁴Departemen Anatomi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, jalan Mulyorejo Kampus C Unair Surabaya, Telepon : 031-5927832; e-mail : irasari.vet@gmail.com

The purpose of this study was to find out the effect of combining anesthesia ketamine-xylazine and ketamine-midazolam to intraocular pressure in male using Schiotz tonometer. This helps in providing information on the safety of the medicine to rabbits. This study used 14 male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) age of 5-6 months and body weight of 1,3-2 kg were randomly divided into two treatments using Complete Random Block Design. First treatment (P1), the rabbits were injected with atropine (0,05 mg/kg BW) and the combination of ketamine anesthesia (25 mg/kg BW) and xylazine (3 mg/kg BW). Second treatment (P2), the rabbits were injected with atropine (0,05 mg/kg BW) and the combination of ketamine anesthesia (25 mg/kg BW) and midazolam (2mg/kg BW). The measurements of intraocular pressure performed in minute 0, 15, 30, and 45 to each rabbit using tonometer Schiotz. The result showed that the Intraocular Pressure have no significant difference between the two treatments ($p>0,05$). However, it did showed significantly influences within the interval 0 to 45 minutes. The conclusion that the ketamine-xylazine combination was safer than ketamine-midazolam combination for giving anesthesia to rabbits.

Key Words: Anesthesia, ketamine, xylazine, midazolam, intraocular pressure.

PENDAHULUAN

Penggunaan hewan coba dalam penelitian biomedis, akhir-akhir ini semakin banyak dilakukan. Kelinci adalah salah satu hewan percobaan yang sering dipakai dalam suatu penelitian. Terkadang pada suatu penelitian dilakukan tindakan operatif terhadap hewan coba, sehingga perlu dilakukan tindakan anestesi (Smith dan Blackwell, 2005). Pemilihan obat yang akan digunakan untuk anestesi perlu diperhatikan sebelum dilakukan operasi. Pemilihan obat anestesi yang tepat dan cara pemberian yang benar akan meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan terhadap sistem tubuh (Gan, 1987).

Pemakaian ketamin HCl untuk anestesi umum pada bedah veteriner sering digunakan pada hampir semua jenis hewan (Hall dan Clarke, 1991). Pertimbangan

pemakaian ketamin HCl antara lain tingkat keamanan yang relatif tinggi, interval dosis efektif yang luas dan teknik pemberian yang mudah. Salah satu efek negatif yang ditimbulkan oleh ketamin adalah meningkatkan tekanan arterial yang akan menyebabkan peningkatan tekanan intra okuler (TIO). Hall dan Clarke (1991) melaporkan bahwa level tekanan darah setelah pemberian ketamin HCl pada anjing tidak lebih rendah dibandingkan saat sebelum pemberian, bahkan tachycardia dan peningkatan tekanan arterial sering terjadi. Akibat meningkatnya tekanan arterial ini akan menyebabkan peningkatan tekanan intraokuler. TIO yang melebihi batas normal akan meningkatkan resiko terjadinya glaukoma dan hal ini dapat menyebabkan terjadinya kebutaan. Hal yang perlu dilakukan untuk menghindari efek negatif

yang dapat ditimbulkan, ketamin HCl sering dikombinasikan dengan obat-obat lain seperti xylazin, diazepam, levopromazine, medetomidine, fentanyl, butharphenol, promazine dan acepromazine (Sektiani dan Misaco, 2001).

Xylazin menimbulkan efek relaksasi muskulus sentralis, selain itu juga mempunyai efek analgesi. Kondisi tidur yang ringan sampai kondisi narkosis yang dalam dapat tercapai, tergantung pada dosis untuk masing-masing spesies hewan. Xylazin umumnya dikombinasikan dengan ketamin untuk beberapa spesies hewan, terutama kuda, kucing, anjing, primata dan kelinci (Sardjana dan Kusumawati, 2004). Xylazin mampu menimbulkan depresi susunan syaraf pusat yang dimulai dengan sedasi kemudian hipnotis dan hilangnya kesadaran, selanjutnya terjadi anestesi umum (Hall dan Clarke, 1991).

Midazolam merupakan golongan obat *Benzodiazepine* yang seringkali dikombinasi ketamin dengan maksud mencegah atau mengurangi reaksi pemulihan. Perhimpunan Ahli Anesthesiologi Amerika memberi rekomendasi bahwa kombinasi sedasi dan perantara analgesik bisa diberikan masing-masing komponen secara tersendiri untuk mencapai efek yang diinginkan (contohnya, penambahan pengobatan analgesik untuk mengurangi rasa sakit, penambahan pengobatan sedasi untuk menurunkan kesadaran atau kecemasan) (Dilli dkk., 2007). Midazolam menimbulkan amnesia dengan efek samping yang sedikit, fungsi mental kembali normal dalam 4 jam (Handoko, 1995).

Pengukuran TIO merupakan hal yang penting pada pemeriksaan mata, karena peningkatan TIO dapat merusak ganglion sel dan berakibat rusaknya pupil dan lapangan pandang sehingga menimbulkan kebutaan (Tanjung, 2003). Makin tinggi TIO, makin besar tahanan kornea terhadap *indentasi* (deformasi menjadi pipih), makin tinggi pula geseran *plunger* keatas, sehingga makin jauh menggeser jarum penunjuk skala (Chang, 2000).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin membandingkan pengaruh antara pemberian kombinasi ketamin-xylazin dengan ketamin-midazolam terhadap tekanan intraokuler pada kelinci, sehingga resiko kebutaan akibat TIO yang tinggi dapat dicegah dengan melakukan pemeriksaan

tekanan bola mata menggunakan tonometer Schiotz.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Hewan Pendidikan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Obat-obat yang digunakan untuk penelitian antara lain: atropin sulfat 0,25 mg/ml (atropin, PT. Ethica, Indonesia), ketamine hidrochloride 100 mg/ml (ketamil injection, Ilium, Australia), xylazine hidrochloride 20 mg/ml (xylazine 20 inj. kepro Holland), midazolam hidrochloride 5 mg/ml (sedacum, midazolam dexamedica).

Kelinci yang digunakan untuk percobaan adalah kelinci jantan dengan umur 5-6 bulan dengan berat badan berkisar antara 1,3-2 kg. Sebelum dilakukan anestesi, kelinci dipuasakan terlebih dahulu sekitar 12 jam. Hal ini dilakukan untuk menghindari reflek muntah yang disebabkan oleh penggunaan obat anestesi.

Selanjutnya empat belas ekor kelinci diacak dan dibagi menjadi dua perlakuan yaitu : Perlakuan 1 (P1), kelinci diinjeksi atropin (0,05 mg/kg bb) dan ditunggu selama 10 menit sebelum dilakukan anestesi dengan kombinasi ketamin (2 mg/kg bb) – xylazin (3 mg/kg bb). Perlakuan 2 (P2), kelinci diinjeksi atropin (0,05 mg/kg bb) dan ditunggu selama 10 menit sebelum dilakukan anestesi dengan kombinasi ketamin (25 mg/kg bb) –midazolam (2 mg/kg bb).

Variabel yang diamati adalah Tekanan Intra Okuler (TIO) kelinci menggunakan Tonometer Schiotz. Pengukuran dilakukan pada menit ke 0 (sebelum dianestesi), menit ke 15, menit ke 30, menit ke 45 untuk setiap ekor kelinci yang dianestesi.

Setelah mata kiri ditetesi dengan satu tetes pantocaine 0,5%, hewan diposisikan rebah lateral sehingga permukaan kornea mata dalam posisi horizontal. Tonometer diletakkan dengan hati-hati pada permukaan kornea agar tidak terjadi bias pada waktu pembacaan tonometer karena tersentuhnya membran niktitan ataupun penekanan yang berlebih pada permukaan kontak. Setelah jarum tonometer stabil, maka dilakukan pencatatan. Data yang didapat kemudian dikonversikan dengan menggunakan tabel kalibrasi untuk tonometri pada kelinci

Tabel 1. Rataan dan Simpangan Baku Tekanan Intra Okuler Kelinci Jantan pada Perlakuan P1 (Ketamin–Xylazin) dan P2 (Ketamin–Midazolam)

Perlakuan	Waktu Pengamatan			
	0'	15'	30'	45'
P1	20,84 ± 1,65 ^a	27,57 ± 5,58 ^b	24,47 ± 3,43 ^c	25,65 ± 4,30 ^c
P2	20,47 ± 2,11 ^a	31,61 ± 5,76 ^b	28,20 ± 3,77 ^c	26,34 ± 4,77 ^c

a, b, c Superskrip yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0,05$).

sehingga diperoleh nilai TIO dalam satuan mmHg.

Penelitian ini menggunakan Rancangan Blok Random Lengkap dengan uji *General Linear Model Univariate* (Pramesti, 2006).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nilai rata-rata dan Simpangan baku Tekanan Intra Okuler kelinci jantan pada kelompok P1 (Ketamin–Xylazin) dan P2 (Ketamin–Midazolam) dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan analisa menggunakan uji General Linear Model Univariate menunjukkan bahwa diantara kedua perlakuan (P1 dan P2) tidak ada pengaruh yang nyata ($p > 0,05$) pada TIO, namun diantara waktu pengamatan 0 menit sampai 45 menit menunjukkan adanya pengaruh yang nyata ($p < 0,05$). Pada uji interaksi antara perlakuan dengan waktu pengamatan tidak ada interaksi, hal ini berarti bahwa baik perlakuan yaitu obat anestesi maupun waktu pengamatan mempunyai pengaruh yang sama besar terhadap TIO. Selain itu xylazin dan midazolam mempunyai fungsi yang hampir sama, yaitu berpengaruh terhadap relaksasi muskulus (Flecknell, 2000). Midazolam selain dapat berfungsi relaksasi muskulus, juga mempunyai efek sedasi, menurunkan aliran darah otak dan laju metabolisme (Mulyana, 2007).

Hasil rata-rata Estimasi Marginal menunjukkan bahwa kenaikan TIO P1 lebih rendah dibanding P2 (Gambar 1). Hal ini karena efek xylazin dalam merelaksasikan muskulus lebih kuat, dibanding midazolam yaitu dapat menimbulkan penurunan tonus otot rangka yang bekerja di tingkat supraspinal dan spinal. Selain itu efek

kardiovaskular xylazin pada awalnya terjadi peningkatan tekanan darah, tetapi selanjutnya akan menurun dalam jangka waktu lama sehingga tekanan arterial akan menurun dan sebagai akibatnya tidak terjadi peningkatan TIO (Plumb, 2002).

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa adanya pengaruh yang nyata ($p < 0,05$) antara menit ke-0 dengan menit ke-(15,30,45). Hal ini disebabkan menit ke-0 nilai TIO P1 adalah 20,84±1,65 mmHg dan P2 adalah 20,47±2,11 mmHg masih normal karena belum diberi perlakuan, sedangkan pada menit ke-(15,30,45) sudah dipengaruhi obat terutama ketamin. Menurut Mulyana (2007), bahwa pemberian ketamin mengakibatkan peningkatan TIO akibat peningkatan aliran darah pada pleksus koroidalis. Puncak peningkatan TIO terjadi pada menit ke-15 dengan nilai TIO P1 adalah 27,57±5,58 mmHg dan P2 adalah 31,61±5,76 mmHg. Hal ini dikarenakan adanya pengaruh ketamin yang mempunyai sifat simpatomimetik yang bekerja menghambat saraf parasimpatis pada sistem saraf pusat sehingga bisa meningkatkan tekanan darah dan jantung. Peningkatan tekanan darah akibat efek inotropik positif dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer apabila ketamin diberikan secara intramuskular, efeknya akan tampak dalam 5-8 menit dan akan turun kembali dalam 15 menit kemudian, aliran darah ke otak meningkat, menimbulkan peningkatan tekanan darah intrakranial (Mulyana, 2007). Peningkatan tekanan arterial dan vena serta spasmus muskulus ekstra orbitalis menyebabkan abnormalitas TIO (Plumb, 2002).

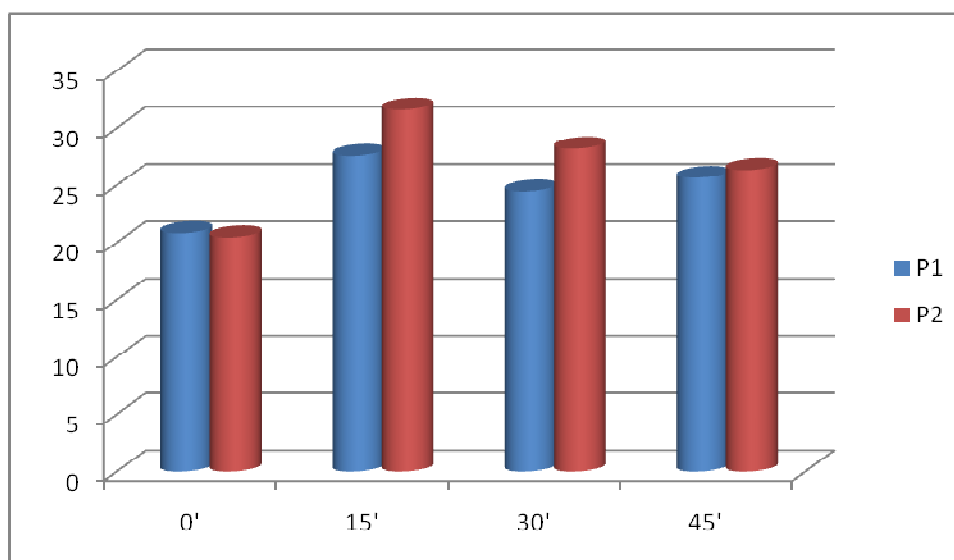
Midazolam menghasilkan suatu penekanan pada resistensi vaskuler perifer

yang menghasilkan sedikit penekanan pada tekanan arteri dan efek hemodinamik yang tidak terlalu besar dimana mekanisme-mekanisme reflek hemostatik masih tetap terpelihara, penggunaan midazolam dapat mengurangi kerja kardiovaskuler dan peningkatan frekuensi denyut jantung yang disebabkan oleh penggunaan ketamin (Lea dan Febiger, 1993). Efek midazolam akan timbul 5-10 menit setelah injeksi intramuskular (Sardjana dan Kusumawati, 2004)

Penggunaan xylazin dapat mengurangi sekresi saliva, peningkatan tekanan darah yang diakibatkan oleh penggunaan ketamin serta mempunyai pengaruh relaksasi yang baik dan jarang menimbulkan komplikasi klinis (Warren, 1983). Efek Xylazin akan timbul 10–15 menit setelah injeksi intramuskular, keadaan tidur biasanya berlangsung selama 1–2 jam dengan analgesi yang efektif selama 15–30 menit (Sawyer, 1985). Hal ini sesuai dengan pendapat Flecknell (2000) penggunaan xylazin pada kombinasi ketamin-xylazin dapat menekan metabolisme dan kerja jantung sehingga dapat menurunkan frekuensi respirasi dan denyut jantung.

Tekanan intraokuler mulai mengalami penurunan pada menit ke-30 nilai TIO P1 adalah $24,47 \pm 3,43$ mmHg dan P2 adalah $28,20 \pm 3,77$ mmHg dan berlanjut sampai menit ke- 45 nilai TIO P1 adalah $25,65 \pm 4,30$ mmHg dan P2 adalah $26,34 \pm 4,77$ mmHg.

Hal ini dikarenakan pada menit ke- 30 dan 45 efek obat anestesi mulai menurun sehingga efek depresi sudah mulai berkurang. Hal ini sesuai dengan pendapat Steve et al. (1986) dibandingkan dengan penggunaan ketamin dosis tunggal, kombinasi ketamin-xylazin mengakibatkan penurunan frekuensi denyut jantung, output jantung, volume stroke, efektifitas ventilasi alveolar, arterial PO₂, transport oksigen dan peningkatan secara nyata pada resistensi pembuluh darah. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Maulana (2009), yang menyatakan bahwa rata-rata lama anestesi dari pemberian kombinasi ketamin-xylazin adalah $23,34 \pm 3,97$ menit dan ketamin-midazolam $29,54 \pm 4,70$ menit, selain itu frekuensi denyut jantung mengalami penurunan mulai pada menit ke- 20 dengan nilai P1 yaitu $210,00 \pm 14,697$ bpm sedangkan nilai P2 yaitu $222,67 \pm 28,688$ bpm. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan pengaruh obat juga akan menyebabkan efek kardiovaskuler menurun sehingga mengurangi volume khoroid, serta relaksasi otot-otot ekstraokuler dan intraokuler sehingga dinding bola mata menjadi kendur dan berakibat menurunnya Tekanan Intraokuler (Santosa, 2005). Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian ini bahwa pada menit ke-30 dan 45 nilai TIO mulai menurun dibanding menit ke-15 meskipun masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan menit ke- 0.



Gambar 1. Grafik TIO kelinci jantan P1 (Ketamin–Xylazin) dan P2 (Ketamin-Midazolam)

Hasil TIO pada penelitian ini mulai menit ke-0, 15, 30, dan 45 masih dalam kisaran normal. Tekanan intraokuler normal pada kelinci berkisar 5–23 mmHg (Harcourt-Brown, 2007). Tekanan intraokuler ditentukan oleh kecepatan pembentukan *humor aquaeus* dan tahanan terhadap aliran keluarnya dari mata. Tekanan intraokuler diatur oleh dinamika cairan *humor aquaeus* termasuk diantaranya : produksi cairan aquos, aliran cairan dan tekanan vena episklera. Fungsi *humor aquaeus* adalah sebagai media refraksi, pemberi nutrisi dan juga mempengaruhi tekanan hidrostatik untuk stabilitas bola mata (Sativa, 2003).

Peningkatan tekanan intraokuler akan mendorong perbatasan antara saraf optikus dan retina di bagian belakang mata yang merupakan daerah yang paling lemah. Akibatnya pasokan darah ke saraf optikus berkurang sehingga sel-sel sarafnya mati. Selanjutnya akan terjadi pelebaran bintik buta pada lapang pandang mata, karena saraf optikus mengalami kemunduran. Pertama terkena adalah lapang pandang perifer, lalu diikuti oleh lapang pandang sentral, selanjutnya terjadi glaukoma pada akhirnya bisa menyebabkan kebutaan (Depiana, 2003).

Ketamin tidak dipergunakan pada pembedahan intraokuler karena dapat menyebabkan peningkatan TIO melalui efek simpatometiknya, disamping itu ketamin menimbulkan nistagmus dan blefarospasmus sehingga mengganggu proses pembedahan (Santosa, 2005). Hambatan terhadap efek sedasi oleh xylazin dan midazolam tidak selalu efektif karena masih terjadi peningkatan TIO yang cukup tinggi hingga 39,2 mmHg pada beberapa ekor kelinci. TIO yang tinggi ini dapat disebabkan oleh ketidakmampuan xylazin dan midazolam untuk menghambat kanal kalsium setelah dikombinasikan dengan ketamin sehingga kalsium intraseluler tetap meningkat dan relaksasi muskulus ekstra orbitalis serta penurunan tekanan arterial tidak tercapai.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diketahui bahwa pemberian kombinasi Ketamin–Xylazin dan Ketamin–Midazolam tidak menimbulkan perbedaan terhadap tekanan intraorbital ($p > 0,05$), sedangkan berdasarkan waktu pengamatan terdapat

pengaruh yang nyata ($p < 0,05$) dengan adanya peningkatan TIO pada menit ke-15 dan penurunan TIO pada menit ke-30 dan 45. Namun demikian nilai TIO masih dalam kisaran normal sehingga kedua kombinasi obat anestesi tersebut aman digunakan.

Anestesi kombinasi ketamin–xylazin dapat dilakukan pada hewan coba kelinci untuk memperoleh TIO yang lebih baik. Penelitian lebih lanjut tentang analisa gas darah untuk penggunaan kombinasi ketamin–xylazin dan ketamin–midazolam perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Chang, FD. 2000. Pemeriksaan Oftalmologik. Oftalmologi Umum Edisi 14. Widya Medika. Jakarta. 30-41.
- Depiana, I. 2003. Glaukoma Sekunder. Medical Study Club (MiSC) Organ Indera, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta.
- Dilli, D, Y Dallar, and NH Sorgui. 2007. Effect of General Anesthetics on IOP in Rats with Experimental Aqueous Outflow Obstruction. From the Departement of Pediatric, ministry of Health Ankara. Training and research Hospital. Turkey.
- Gan, S. 1987. Farmakologi dan Terapi, Edisi 3. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Hall, LW and KW Clarke. 1991. Veterinary Anaesthesia. 9th Ed. Bailliere Tindall. London.
- Handoko, TSK. 1995. Farmakologi dan Terapi. Gaya Baru. Jakarta 109–123.
- Harcourt-Brown, F. 2007. Textbook of Rabbit Medicine. First published London <http://kelinci.wordpress.com/2008/10/15/data-biologi-dasar-kelinci/> [15 Juli 2009]
- Ilyas, HS. 2006. Dasar – Teknik Pemeriksaan Dalam Ilmu Penyakit Mata. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 181–188.

- Lea and Febiger. 1993. Principles of Anesthesiology 3rd Ed. Volume 1. International Copyright Union. Philadelphia.
- Maulana, E. 2009. Profil Penggunaan Kombinasi Ketamin-Xylazin dan Ketamin-Midazolam sebagai Anestesi Umum Terhadap Lama Anestesi Umum Dan Gambaran Fisiologis Tubuh Pada Kelinci [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga
- Mulyana, RS. 2007. Anestesi Intravena. General Practitioner Prima Medika Hospital Denpasar-Bali-Indonesia Graduated. Faculty of Medicine UdayanaUniversity. <http://ryan-mul.com/2007/05/anestesi-intravena-byryan-saktika.html>. [09 Februari 2009]
- Plumb, DC. 2002. Veterinary Drug Handbook 4th Ed. Iowa State Press. USA. 50-709
- Pramesti, G., 2006. Panduan lengkap SPSS 13 dalam mengolah data statistic. PT.Elex Media Komputindo. Jakarta.
- Santosa, W. 2005. Pengaruh terhadap tekanan intraokuler perbandingan antara pretreatment rokuronium-suksinilkolin dengan rokuronium. Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. <http://eprints.undip.ac.id/12762/1/2005F K4451.pdf>. [09 Juni 2010]
- Sardjana, IKW dan D Kusumawati. 2004. Anestesi Veteriner Jilid I. Gadjah Mada University Press. Bulaksumur, Yogyakarta 1-49.
- Sativa, O. 2003. Tekanan Intraokuler pada penderita myopia ringan dan sedang Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. <http://library.usu.ac.id/download/fk/pny mata-oriza%20sativa.pdf> [15 Juli 2009]
- Sawyer, DC., 1985. Anesthetic and Anesthesia Effect. In ; Text book of Small Animal Surgery. Vol II, WB Saunders Co. Philadelphia. London. P. 2604-26611.
- Sektiari, B dan MY Wiwik. 2001. Pengaruh Premedikasi Acepromazine Terhadap Tekanan Intraokuler pada Anjing yang di Anestesi Ketamin HCl. Media Kedokteran Hewan. 17 (3) : 120-122.
- Smith, JE, K Blackwell. 2005 Mandibular Reconstruction, Platting. www. E-medicine.com. November 2005.
- Steve, CH, P John, and TB Farver. 1986. Xylazine and Ketamine in Dogs. Am.J. Vet. Res. (47): 636 – 640.
- Tanjung, H. 2003. Perbedaan Rata-rata Pada Miopia dan Hipermetropia Di RSUPH. Adam Malik Medan. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara.
- Warren, RG. 1983. Small Animal Anaesthesia. Mosby Co. U.S.A.