

**MANFAAT PENAMBAHAN MIDAZOLAM PADA BUPIVAKAIN UNTUK BLOK
INFRAKLAVIKULAR**

Budi Pratama

S501008010



Anesthesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran

Program Pasca Sarjana, Program Studi Magister Kedokteran Keluarga

Universitas Sebelas Maret Surakarta.

commit to user

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Penentuan jenis anestesi yang akan digunakan untuk suatu pembedahan tergantung pada keadaan pasien, jenis pembedahan, dan kemampuan anestesiologi serta keinginan dari pasien setelah sebelumnya diberikan penerangan mengenai seluruh pilihan teknik anestesi yang tersedia, keuntungan dan resikonya. (Morgan,2006)

Lokal anestesi di definisikan sebagai hilangnya sensasi pada suatu area di tubuh yang di sebabkan oleh depresi dari eksitasi akhir saraf atau inhibisi dari proses konduksi pada nervus perifer, kegunaan penting yang di hasilkan oleh lokal anestesi ini berupa hilangnya sensasi tanpa hilangnya kesadaran, hal ini merupakan perbedaan besar yang dramatis dari lokal anestesi di bandingkan dengan general anesthesia. (Stanley F,1997)

Operasi pada tangan dan pergelangan tangan adalah prosedur yang biasa di lakukan pada pasien rawat jalan, baik anestesi umum dan blok plexus brakialis telah sukses di gunakan untuk operasi ekstermitas atas, dan sudah di rekomendasikan penggunaan blok saraf perifer yang memiliki beberapa keuntungan pada pasien rawat jalan dan resiko rendah terjadinya mual dan muntah, ambulatory lebih awal, mengurangi nyeri, dan pemulihan lebih awal. (Hadzic 2004)

commit to user

Peripheral Nerve Block lebih superior di bandingkan dengan general anestesi karena menyediakan analgesia yang efektif dengan efek samping yang lebih sedikit dan dapat mempercepat pemulihan.

Regional anestesi kurang menimbulkan gangguan kognitif bila di bandingkan dengan general anestesi (terutama pada pasien tua) dan ada bukti bahwa *peripheral nerve block* lebih immunosupresif dari pada general anestesi. *Peripheral Nerve Block* dapat menjadi alternative yang baik untuk pasien dengan resiko mual-muntah atau pasien beresiko terjadinya hipertermi maligna , pasien yang secara haemodinamik kurang stabil atau pasien yang kurang mampu mentolelir general anesthesia karena penyakit serius yang di deritanya.

Teknik blok pleksus brakialis dengan pendekatan infraklavikular merupakan pilihan yang baik dalam menghasilkan anestesi untuk ekstremitas atas terutama pada lengan bawah. Dengan kemampuan mengenal dan mengetahui struktur anatomis dari wilayah ini, dan teknik blok infraklavikular akan menghasilkan efikasi yang baik tanpa menimbulkan resiko, dan teknik ini mudah dan aman untuk dilakukan. Faktor lain yang dapat mempengaruhi efektifitas dari teknik blokade ini salah satunya adalah obat anestesi lokal yang digunakan.(morgan,2006)

Dr anestesi harus mempertimbangkan dosis toksik dan karakteristik obat anestesi lokal yang akan digunakan seperti mula kerja, lama kerja, derajat blok sensorik dan motorik, dan toksisitas pada jantung yang disebabkan besarnya

volume anestesi lokal yang diberikan dalam melakukan blok saraf perifer.(fischer,2004)

Obat anestesi lokal adalah obat yang dapat menyebabkan blok konduksi dari impuls saraf yang bersifat reversibel sepanjang jalur saraf sentral maupun perifer setelah dilakukan anestesi regional. Pemberian konsentrasi yang tepat dari obat anestesi lokal maka impuls saraf otonom, sensorik somatik dan motorik somatik akan terganggu sehingga menyebabkan blok sistem saraf, dan paralisis dari otot skelet pada daerah yang dipersarafi saraf yang terpapar. (Charles,2010)

Bupivakain hidroklorida adalah obat anestesi lokal golongan amida dan sering digunakan untuk anestesi regional karena memiliki lama kerja yang panjang serta memberikan blok sensorik yang lebih baik dibandingkan dengan blok motorik. Bupivakain memiliki grup butil diatas nitrogen tersier yang mengakibatkan obat ini memiliki mula kerja yang lambat akan tetapi memiliki lama kerja yang panjang serta memiliki rentan aman dosis pemakaian hingga 3 mg/ kgbb.(Stoelting,2006)

Toksisitas lokal dari obat anestesi lokal tergantung terhadap konsentrasi obat. Obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang rendah dapat pula digunakan ketika obat anestesi lokal dalam volume yang besar dibutuhkan untuk anestesi. Larutan dengan konsentrasi yang tinggi dapat berguna untuk meningkatkan blok motorik, namun dapat meningkatkan total dosis dalam miligram (mg) obat anestesi lokal tersebut sehingga meningkatkan resiko terjadinya toksisitas. (Chirtopher,2008)

commit to user

Suatu penelitian yang membandingkan antara larutan obat anestesi lokal dalam jumlah yang besar, konsentrasi rendah dengan obat anestesi dalam jumlah kecil, konsentrasi besar, disimpulkan bahwa dengan menurunkan konsentrasi obat anestesi lokal akan menghindari komplikasi. (Susan,2008)

Berbagai penelitian telah dilakukan dengan menambahkan obat tambahan terhadap obat anestesi lokal pada blok pleksus brakialis untuk memperpanjang efek analgesia tanpa menghasilkan efek samping, tidak memperpanjang blok motorik, serta dapat menurunkan dosis total obat anestesi lokal. Beberapa obat tambahan yang telah diteliti antara lain opioid,(Bazing,J1997), klonidin,(Culebras 2001),neostigmin,(bone1999),hialuronidase(keeler,1992),bikarbonat(bedder,(1998). Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa penambahan obat tersebut tidak efektif atau memiliki efek samping, yaitu morfin menyebabkan mual dan pruritus, klonidin tidak memperpanjang efek analgesi post operatif tetapi menyebabkan perubahan haemodinamik, bikarbonat waktu onset blok sensorik lebih cepat di bandingkan kontrol , Midazolam termasuk kedalam golongan benzodiazepin yang larut dalam air, merupakan obat yang menghasilkan antinosiseptik dan terbukti dapat meningkatkan efek obat anestesi lokal ketika diberikan secara epidural intratekal. Efek tersebut disebabkan kerja midazolam pada reseptor *gamma aminobutyricacid A* (GABA – A), berdasarkan beberapa penelitian reseptor GABA telah terbukti terdapat pada saraf perifer.

Terdapat suatu penelitian yang meneliti mengenai efek penambahan midazolam terhadap obat anestesi lokal pada blok saraf perifer dengan menentukan mula kerja dan efikasi analgesi kombinasi bupivakain 0,5 % dengan

midazolam yang dibandingkan dengan pemberian bupivakain 0,5% tunggal pada blok pleksus brakialis. Blok yang dihasilkan oleh kedua perlakuan efektif untuk memfasilitasi pembedahan. Mula kerja blok sensorik dengan bupivakain 0,5% tunggal rata – rata $20 \pm 3,8$ menit dan lama kerja rata – rata $5,95 \pm 1,4$ jam. Sementara pada kombinasi bupivakain dengan midazolam mula kerja blok sensorik rata – rata $12 \pm 2,9$ menit dan lama kerja rata – rata $7 \pm 4,32$ jam.(Jarbo, 2005)

Terdapat juga penelitian mengenai efek penambahan midazolam terhadap bupivakain 0,375% untuk memblok pleksus brakialis. Dalam penelitian ini didapatkan mula kerja blok sensoris maupun blok motorik lebih cepat pada pasien yang mendapatkan kombinasi midazolam dan bupivacain. Mula kerja blok sensorik pada grup bupivakain dan midazolam $11,26 \pm 1,5$ menit sedangkan grup bupivakain tunggal $19,05 \pm 1,7$ menit. Lama kerja blok sensoris maupun motorik grup kombinasi bupivakain dan midazolam lebih panjang dibandingkan dengan grup bupivakain tunggal. Lama kerja bupivakain midazolam $13,81 \pm 1,23$ jam sementara grup bupivakain tunggal $5,84 \pm 0,49$ jam.(Prasad,2009)

Hingga saat ini masih belum ada penelitian yang membandingkan antara 30 ml bupivakain konsentrasi 0,375% dengan 30 ml kombinasi bupivakain 0,375% ditambahkan dengan midazolam 2,5 mg untuk blok pleksus brakialis pendekatan infraklavikular pada pembedahan ekstremitas atas.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah kombinasi bupivakain 0,375% dan midazolam 2,5 mg lebih bermanfaat dibandingkan dengan bupivakain 0,375% dalam hal mula kerja dan lama kerja blok sensoris pada blok infraklavikular.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Menilai manfaat mula kerja dan lama kerja antara kombinasi bupivakain dan midazolam dengan bupivakain tunggal pada blok infraklavikular.

1.3.2. Khusus

Mengetahui apakah kombinasi bupivakain 0,375% dengan midazolam 2,5 mg lebih bermanfaat di bandingkan dengan bupivakain 0,375% dalam hal mula kerja dan lama kerja pada blok infraklavikular.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bidang Akademik

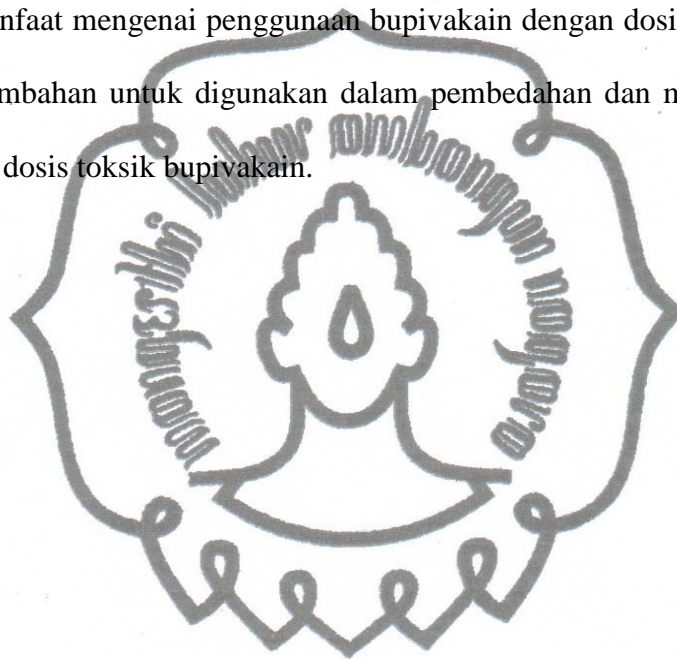
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat mengenai konsentrasi obat anestesi lokal dan obat tambahan yang dapat digunakan pada blok pleksus brakialis melalui pendekatan infraklavikular untuk pembedahan lengan bawah sehingga dapat menambah kenyamanan pasien dalam melewati masa pembedahan tanpa menambah resiko terjadinya toksisitas.

commit to user

Diharapkan hasil penelitian ini juga dapat digunakan sebagai rujukan penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Pelayanan

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan praktis yang bermanfaat mengenai penggunaan bupivakain dengan dosis yang lebih tepat dan obat tambahan untuk digunakan dalam pembedahan dan mengurangi resiko tercapainya dosis toksik bupivakain.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Blokade Saraf Perifer

Semua pasien yang dijadwalkan untuk pembedahan ekstremitas atas dapat dipertimbangkan untuk dilakukan teknik anestesi blok saraf perifer. Teknik ini dapat digunakan sebagai anestesi atau sebagai tambahan untuk meningkatkan analgesia dan relaksasi otot ketika digunakan teknik anestesi umum. Teknik ini dapat pula digunakan sebagai langkah awal untuk memperpanjang analgesia paska pembedahan. Adanya penolakan pasien merupakan salah satu kontraindikasi untuk dilakukannya teknik ini. Kontraindikasi lainnya yaitu adanya infeksi lokal disekitar tempat penyuntikan dan gangguan fungsi pembekuan sistemik yang berat. Adanya penyakit neurologis sebelumnya masih merupakan perdebatan diantara anesthesiologi sebagai salah satu kontraindikasi. (Denise,2010)

Persiapan paling penting untuk dilakukannya teknik blok saraf perifer adalah edukasi pasien, selain itu obat tambahan juga diperlukan. Sedasi yang diberikan harus disesuaikan dengan tingkat kekooperatipan pasien. Obat tersebut harus cukup sehingga pasien masih dapat mengenal atau menentukan adanya kontak terhadap lokasi yang dipersarafi. Propofol atau midazolam dosis kecil dapat menyebabkan amnesia dengan masih menjaga tingkat kooperatif pasien. (Denise,2010)

2.2. Blok Pleksus Brakialis

Pleksus brakialis berawal dari serabut saraf (C5 – C8) dan serabut saraf (T1) yang kemudian turun dan berjalan di bawah klavikula melalui aksila serta turun ke lengan bawah. Teknik blok ini dapat dilakukan melalui beberapa pendekatan yaitu pendekatan interskalenus, supraklavicular, infraklavikular, aksilar, dan mid-humerus. Saat ini teknik yang banyak digunakan adalah blok infraklavikular .

Keberhasilan dalam melakukan blok pleksus brakialis membutuhkan pengetahuan yang cukup mengenai anatomi. Hal ini diperlukan untuk menentukan pendekatan mana yang terbaik dan mengetahui lokasi saraf yang dituju. letak pleksus pada umumnya diketahui atau ditandai dengan titik anatomis dengan menggunakan tulang atau pembuluh darah sebagai petanda.(Marfarlane,2009)

2.3. Anatomi Pleksus Brakialis

Pleksus brakialis terdiri dari cabang, batang, divisi, fasikulus, dan saraf terminal. Cabang saraf ventral C5 sampai T1 akan bersatu untuk membentuk suatu ikatan yang dikenal dengan nama pleksus brakialis. Dileher seluruh cabang saraf keluar dari kolumna spinalis melalui tuberkel prosesus transversus anterior dan posterior pada vertebra. Cabang tersebut akan melewati kompartemen yang panjang dan sempit di antara fasia posterior otot skalen anterior dan fasia anterior otot skalen medial. Obat anestesi lokal akan diinjeksikan pada daerah ini untuk mendapatkan blok interskalen dengan distribusi dermatom C4 sampai C7. (Danilo,2004)

commit to user

Cabang saraf C4 sampai C6 akan membentuk truncus atas dan cabang C8 sampai T1 akan membentuk trunkus bawah, sedangkan C7 akan membentuk truncus tengah. Truncus terbentuk di antara skalen anterior dan skalen medial pada rongga interskalen bagian bawah. Truncus akan melewati iga pertama dan masing masing akan terbagi menjadi divisi anterior dan posterior. Berdasarkan ultrasonografi terdapat 6 divisi dan terletak di atas dan di bawah arteri subklavikula ketika arteri tepat di iga pertama. Pada prosesus korakoid divisi akan bersatu dan membentuk 3 fasikulus. Anestesi yang di berikan pada lokasi ini akan menghasilkan blokade infraklavikular. Ketiga fasikulus tersebut terdiri dari fasikulus lateral, medial, dan posterior membentuk nervus medianus dan sebagian cabang fasikulus lateral akan membentuk nervus muskulokutaneus. Sebagian cabang fasikulus akan membentuk ulnaris. Cabang dari fasikulus posterior akan membentuk nervus radialis dan nervus fasikulus. Cabang fasikulus lateral bersama dengan cabang dari fasikulus medial akan membentuk nervus aksilaris. (Mulroy,2006)

Nervus muskulokutaneus (C5 – C7) memiliki distribusi sensori pada sisi medial lengan bawah. Fungsi motoris dari saraf ini adalah fleksi dari siku. Nervus radialis (C5 – T7) memiliki distribusi sensoris pada sisi radial punggung tangan, ibu jari, telunjuk dan sebagian jari tengah. Fungsi motorik dari saraf ini antara lain fleksi siku, fleksi atau abduksi pergelangan tangan, supinasi lengan bawah atau tangan dan ekstensi jari tangan.

Nervus ulnaris (C8-T1) memiliki distribusi sensoris pada telapak tangan bagian ulnar, punggung tangan, sebagian jari tengah, jari manis dan jari

kelingking pada punggung tangan dan sebagian jari manis dan kelingking pada sisi telapak tangan. Fungsi motoris dari saraf ini fleksi ulnar pergelangan tangan, fleksi jari tengah hingga kelingking, dan abduksi dari ibu jari.

Nervus medianus (C6-T1) memiliki distribusi sensoris pada sisi telapak tangan ibu jari, telunjuk, jari tengah, sebagian jari manis dan sisi punggung tangan ujung dari ibu jari telunjuk, serta jari tengah. Fungsi motoriknya antara lain fleksi siku, fleksi dan abduksi radial pergelangan tangan, supinasi lengan bawah dan tangan, ekstensi jari jari tangan.

Nervus supraskapular (C5 – C6) memiliki distribusi sensoris pada daerah bahu dan memiliki fungsi motoris berupa abduksi dan rotasi bahu ke arah luar. Nervus brakialis kutaneus medialis (C8 – T1) memiliki distribusi sensoris lengan atas bagian medial. Nervus antebrakialis kutaneus medialis (C8- T1) memiliki distribusi sensoris lengan bawah bagian ulnar.(Morgan,2006)

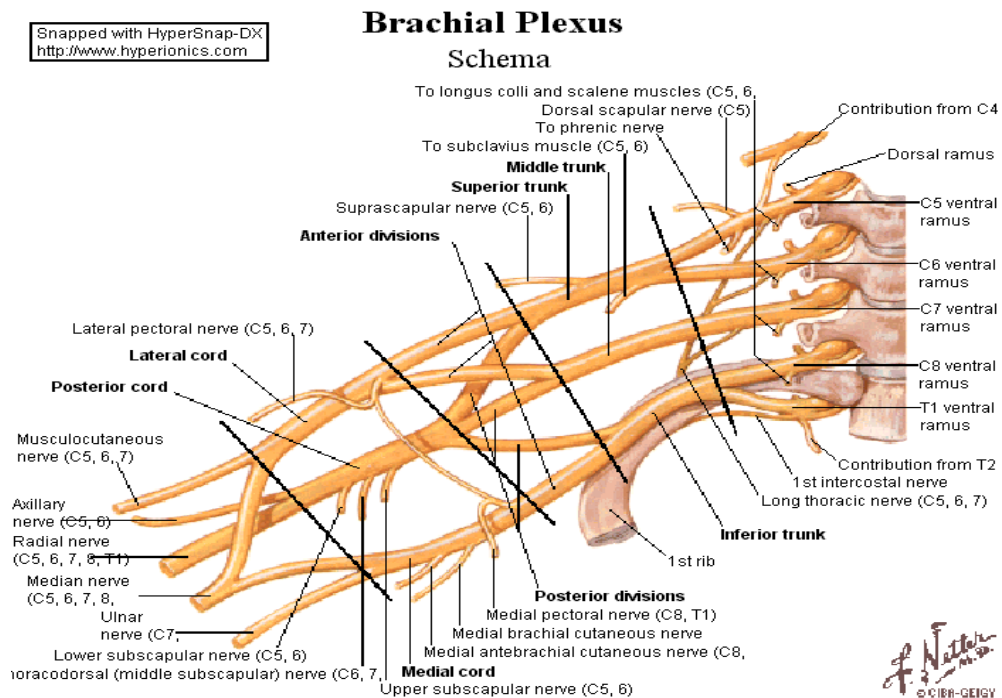


Fig. 9.31 Vertical infraclavicular block. Puncture is carried out directly underneath the clavicle

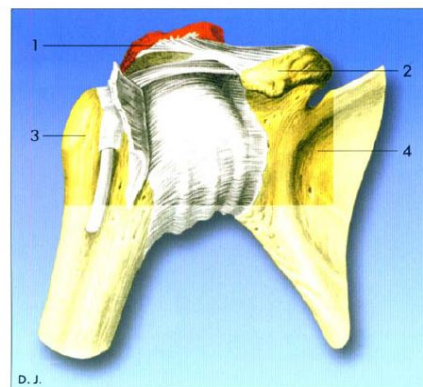


Fig. 9.30 Vertical infraclavicular block. The precise location of the ventral acromion (1) is very important. The immobile acromion can be distinguished from the mobile humeral head by passive movement of the ipsilateral upper arm. (2) Coracoid process, (3) humerus, (4) scapula

(Danilo,2004)

2.4. Blok Pleksus Brakhialis Melalui Pendekatan Infraklavikular

Daerah infraklavikular terdiri dari pleksus brakial, arteri dan vena subklavia – aksila, kelenjar getah bening, serta jaringan lemak. Apek dari rongga ini adalah permukaan triangular yang di bentuk oleh klavikula, skapula, dan iga

commit to user

pertama. Dasarnya adalah kulit dan jaringan subkutan pada aksila. Dinding posterior di bentuk oleh skapula dan otot-ototnya, sedangkan dinding anterior di bentuk oleh otot pektoralis mayor dan minor. Dinding lareral di bentuk oleh humerus, dan ototnya, sedangkan dinding medial oleh *bony thoracic cage* dan otot seratus anterior serta fasianya. (Macfarlane,2009)

Keuntungan penggunaan teknik blokade infraklavikular antara lain memberikan anestesi secara komprehensif pada extremitas atas, berkurangnya insiden terjadinya nyeri akibat penggunaan torniquet, berkurangnya resiko terjadinya komplikasi injeksi ke dalam pleura atau paru serta kerusakan struktur neurovaskuler, dan dapat dilakukan pada lengan dalam posisi apapun. Berdasarkan keuntungan tersebut, teknik blokade infraklavikular dapat menjadi teknik anestesi regional pilihan untuk pembedahan pada lengan bawah.(Susan,2008)

Faktor yang dapat berpengaruh terhadap penilaian efektifitas dari teknik blok infraklavikular adalah jumlah volume obat anestesi lokal yang dibutuhkan untuk teknik ini. Pleksus brakialis pada daerah infraklavikular terdiri dari tiga fasikulus yang terpisah dan menyebar oleh adanya arteri aksilaris, sehingga volume yang adekuat adalah penting untuk memastikan bahwa obat anestesi lokal cukup tersebar. (Susan,2008)

Hal yang perlu di perhatikan untuk mengetahui sejauh mana obat anestesi lokal tersebar dan keberhasilan dari teknik blokade intraklavikular adalah penilaian respon motorik dari salah satu kelompok saraf. Tereksitasinya suatu

commit to user

respon motorik lengan bagian distal (pergelangan tangan atau tangan) akan menghasilkan angka keberhasilan yang lebih besar dibandingkan dengan hilangnya respon motorik lengan bagian proksimal (kontraksi bisep dan trisep) .(Minville,2007)

2.4.1. Vertical Intraclavicular Block

Teknik vertical infraclavicular block (VIB), yang paling mudah untuk dilakukan di mana jarum akan di insersikan di bawah titik tengah klavikula, di antara jugular notch dan akromion. Pada pasien dengan tubuh yang kecil disarankan untuk menggeser titik penusukan jarum lebih kearah lateral (0,2 cm untuk setiap sentimeter pengukuran klavikula < 22 cm). Jarum diarahkan kearah ventral sampai dorsal searah potongan sagital dengan tanpa memberikan sudut kearah medial, dimana posisi pleura sangat dekat pada sisi inferomedial. Pleksus dapat di tembus pada jarak rata – rata 2 – 3 cm (tidak lebih dalam dari 4 cm). Apabila pleksus tidak dapat di tembus pada jarak itu, maka jarum dimiringkan sedikit demi sedikit kearah kaudal dari klavikula.(Laura,2007)

Teknik blokade ini sangat mudah dilakukan dengan menggunakan nerve stimulator, namun tidak mudah apabila di lakukan dengan bantuan USG karena posisi jarum yang vertikal tidak terlihat (di luar hantaran USG).(Diher,2008)

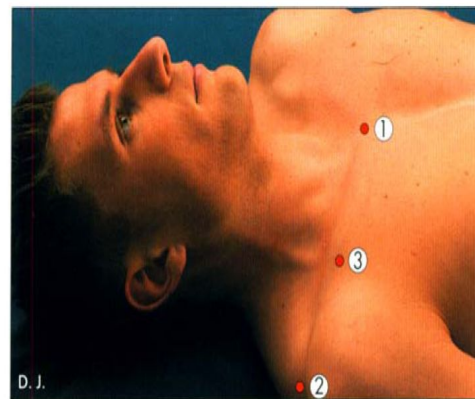
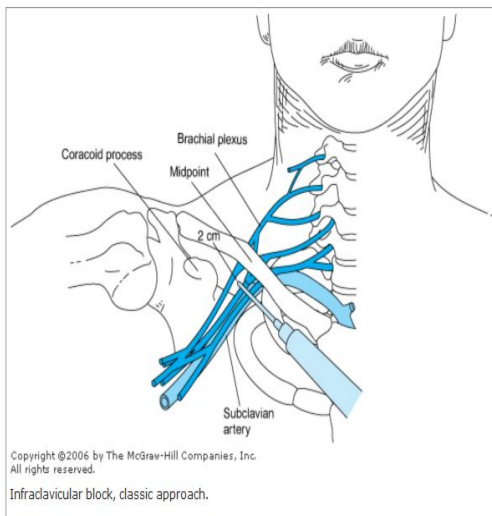


Fig. 9.29 Vertical infraclavicular block. Landmarks: (1) middle of the jugular fossa, (2) ventral process of the acromion, (3) puncture site

(Danilo,2004)

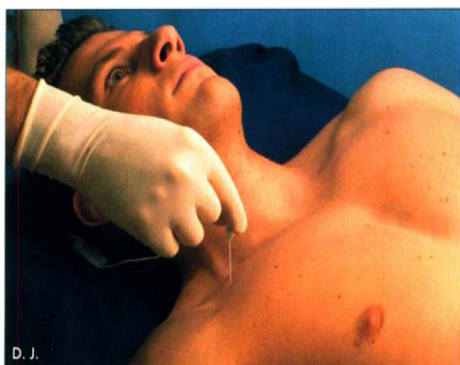


Fig. 9.32 Vertical infraclavicular block. Puncture: the needle is introduced strictly perpendicular to the surface the patient is resting on

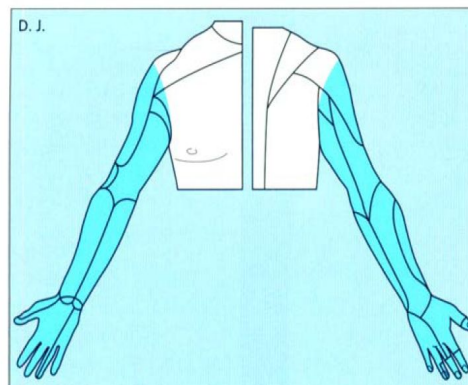


Fig. 9.34 Distribution of the block. The neural areas most frequently blocked 15 min after administration of the block

(Danilo,2004)

2.4.2. Komplikasi Pada Blok Saraf Perifer

Toksisitas sistemik dari anestesi lokal bukan merupakan komplikasi yang paling sering terjadi, sehingga merupakan hal yang membutuhkan perhatian khusus. Depresi dan eksitasi sistem saraf pusat merupakan komplikasi yang paling sering terjadi akibat tingginya kadar anestesi lokal di dalam darah.

commit to user

Toksisitas lokal obat anestesi di duga tergantung pada konsentrasi obat. Obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang rendah dapat pula digunakan ketika obat anestesi lokal dalam volume yang besar di butuhkan untuk anestesi. larutan dengan konsentrasi yang tinggi dapat berguna untuk meningkatkan blok motorik, namun dapat meningkatkan total dosis dalam miligram obat anestesi lokal tersebut.

Toksisitas dapat timbul akibat absorpsi yang lambat dari obat anestesi lokal dalam dosis yang besar. Pasien harus di observasi ketat dalam 20 – 30 menit setelah injeksi karena kadar puncak dalam darah akan timbul pada waktu waktu tersebut. Neuropati perifer umumnya timbul setelah injeksi anestesi lokal tepat ke dalam intraneural atau akibat trauma terhadap jarum.

Pada umumnya sebagian besar komplikasi – komplikasi tersebut dapat hilang dengan sendirinya, namun pemulihan kerusakan sebagian saraf perifer secara penuh di perlukan waktu beberapa bulan dikarenakan regenerasi saraf yang lambat. Komplikasi ringan lainnya seperti nyeri di tempat suntikan dan adanya hematoma sering terjadi namun akan hilang dalam waktu yang singkat.(Auray,2002)

2.4.3. Pemilihan Jenis Obat Anestesi pada Blok Saraf Perifer

Untuk melakukan blok saraf perifer, pertimbangkan dosis toksik dan karakteristik obat anestesi lokal yang akan digunakan seperti mula kerja, lama kerja, derajat blok sensorik dan motorik, dan toksisitas pada jantung yang disebabkan besarnya volume obat anestesi lokal yang di berikan.

Resiko terbesar yang timbul dengan cepat pada blok saraf perifer adalah toksisitas sistemik yang disebabkan injeksi intravaskuler. Toksisitas yang timbul lambat dapat terjadi disebabkan obat anestesi lokal dalam jumlah besar diabsorpsi secara sistemik. Kadar obat anestesi lokal mencapai puncak dalam darah dengan waktu yang bervariasi, diperlukan pengamatan secara seksama untuk mendeteksi adanya tanda-tanda toksisitas sistemik secara dini. Pemberian obat anestesi lokal di berikan secara bertahap (5 ml injeksi) diikuti dengan tindakan aspirasi merupakan salah satu cara untuk meminimalisasi resiko injeksi intravaskuler.

Walaupun obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang tinggi diperlukan untuk mendapatkan mula kerja yang lebih cepat pada rongga epidural , namun obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang rendah lebih sesuai untuk blok saraf perifer karena adanya kewaspadaan terhadap toksisitas lokal dan sistemik .
(Chirtopher,2008)

2.5. Obat Anestesi Lokal

Obat anestesi lokal adalah obat – obatan yang dapat menyebabkan blok konduksi dari saraf yang bersifat reversible sepanjang jalur saraf sentral maupun perifer setelah di lakukan anestesi regional. Anestesi lokal didefinisikan sebagai hilangnya rasa sakit pada daerah tertentu dari tubuh karena adanya depresi eksitasi di ujung saraf atau inhibisi proses konduksi di jaringan saraf perifer yang bersifat sementara.

Hilangnya efek obat anestesi lokal ditandai dengan kembalinya konduksi saraf secara spontan dan komplit tanpa disertai dengan kerusakan struktur serabut saraf yang terpapar oleh obat anestesi lokal tersebut.(Stolting,2006)

2.5.1. Struktur Molekul

Berdasarkan struktur molekulnya terdapat dua golongan obat anestesi lokal, yaitu golongan ester dan amida. Semua obat anestesi lokal yang digunakan umumnya terdiri dari cincin aromatik (*hidrofobik*) yang terhubung dengan kelompok amino tersier (*hidrofilik*) oleh suatu alkil pendek, yaitu rantai intermediet yang mengandung ikatan ester atau amid sesuai dengan pembagiannya (golongan ester atau amida). Obat anestesi lokal merupakan basa lemah yang umumnya memiliki muatan positif pada grup amino tersiernya pada keadaan pH fisiologis.(Morgan,2006)

2.5.2. Sifat Fisikokimia

Obat anestesi lokal memiliki sifat – sifat fisikokimia yang akan menentukan aktivitasnya, seperti mula kerja, lama kerja, dan toksisitasnya. Sifat – sifat fisikokimia tersebut meliputi nilai pKa, kelarutan dalam lemak (*lipid solubility*), derajat ikatan terhadap protein (*protein binding*), dan *stereoisomerisme*.

Salah satu faktor yang mempengaruhi aksi farmakologik anestesi lokal yaitu kelarutan dalam lemak. Obat anestesi lokal yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam lemak akan memiliki mula kerja yang semakin cepat. Hal ini disebabkan oleh semakin cepatnya obat anestesi lokal menembus membran

lipoprotein sel saraf. Akumulasi obat anestesi lokal dalam myelin dan ruang sekitar saraf menyebabkan pelepasannya semakin lama, sehingga memperpanjang lama kerja obat anestesi lokal. Kelarutan dalam lemak juga berhubungan dengan potensi obat anestesi lokal, semakin larut dalam lemak maka semakin tinggi pula potensi obatnya. (Lius,2006)

Semua obat anestesi lokal merupakan basa lemah yang terdiri dari bagian yang larut dalam lemak (*lipid soluble*) sebagai bentuk yang tidak terionisasi, bagian yang hidrofilik sebagai bentuk yang terionisasi (kation). Obat anestesi lokal dalam bentuk terionisasi merupakan bentuk yang aktif berperan dalam menghasilkan depresi konduksi saraf melalui kanal ion natrium, sedangkan bentuk yang tidak terionisasi berperan dalam menembus membran lipid sel saraf. Ikatan dengan protein menentukan lama kerja obat anestesi lokal. Hal ini disebabkan oleh semakin tinggi ikatannya dengan protein, maka akan semakin lama pula obat anestesi lokal tinggal didalam membran lipoprotein sel saraf. Konstanta disosiasi menunjukkan berapa banyak obat yang terionisasi dan yang tidak terionisasi. Semakin kecil nilai pKa atau semakin besar pH, semakin besar presentase obat tersebut yang tidak terionisasi. Bentuk yang tidak terionisasi merupakan bentuk yang dapat menembus membran sel.(Charles,2010)

Obat anestesi lokal yang memiliki pKa terdekat dengan pH fisiologis akan memiliki konsentrasi basa yang tidak terionisasi yang lebih tinggi. Hal ini menyebabkan obat tersebut dapat bergerak melalui membran sel saraf dan memiliki mula kerja yang lebih cepat. Didalam sel basa yang tidak terionisasi akan mencapai keseimbangan dalam bentuk terionisasi.(Charles,2010)

Pada penelitian terhadap preparat serabut saraf yang diisolasi didapatkan bahwa mula kerja obat anestesi lokal berhubungan secara langsung dengan pKa, namun secara klinis obat anestesi lokal dengan pKa yang sama tidak akan menghasilkan mula kerja yang sama secara identik. faktor faktor lain seperti difusi ke jaringan ikat akan mempengaruhi mula kerja secara *in vivo*.

Tabel 2.1 Karakteristik obat anestesi lokal

Obat	Potensi dan kelarutan dalam lemak	pK _a	Durasi dan ikatan dengan protein
Ester			
Kloroprokain	+	9,0	+
Kokain	++	8.7	++
Prokain	+	8.9	+
Tetrakain	++++	8.2	+++
Amida			
Bupivacain	++++	8.1	++++
Lidokain	++	7.8	++
Mepivakain	++	7.6	++
Prilokain	++	7.8	++
Ropivakain	++++	8.1	++++

(Morgan, 2006)

2.5.3. Anatomi saraf

Obat anestesi lokal biasanya digunakan untuk blok saraf perifer maupun blok saraf pusat. Saraf perifer terdiri dari serabut saraf aferen dan eferen yang bermieli maupun tidak bermielin. Setiap akson dari serabut saraf dikelilingi oleh endoneurium yang terdiri dari sel sel glia. Masing masing serabut saraf bersatu ke dalam suatu fasikulus dan dikelilingi oleh perineurium yang terdiri dari jaringan ikat. Pada akhirnya keseluruhan dari saraf perifer akan diselubungi oleh epineurium yang terdiri dari jaringan ikat yang tipis. Sejumlah lapisan tersebut melindungi tiap tiap akson dan berfungsi sebagai pertahanan dari penetrasi suatu obat anestesi lokal. Myelin terdiri dari membran plasma sel Schwann yang membungkus akson . Diantara satu akson bermielin dengan yang lainnya terdapat suatu celah dengan jarak yang sama, yang disebut dengan nodus Ranvier. Akson yang bermielin menyebabkan konduksi semakin cepat. Hal ini di sebabkan oleh membran aksonal hanya membutuhkan depolarisasi pada nodus. Proses lompatan depolarisasi dari nodus ke nodus disebut dengan *saltatory conduction*. Anestesi lokal dapat mencapai membran aksonal pada akson yang bermielin hanya melalui nodus Ranvier. Semakin besar diameter akson semakin besar pula jarak antara nodus satu dan yang lainnya. Sementara itu pada penelitian *in vivo* jumlah nodus yang dibutuhkan untuk dihambat belum diketahui.(Laura,2007)

2.5.4. Mekanisme kerja

Ion natrium merupakan ion ekstraseluler utama sedangkan kalium merupakan ion intraseluler utama. Dinding sel lebih permeabel terhadap ion kalium sehingga kalium lebih bebas melewati dinding sel, sedangkan ion natrium bersifat semi permeabel dan diatur oleh gerbang kanal ion natrium.

Pada waktu istirahat terdapat perbedaan potensial pada membran sel saraf. Perbedaan tersebut relatif lebih negatif di dalam sel dibandingkan dengan di luar sel. Saat terjadi konduksi impuls kanal ion natrium terbuka dan ion natrium bergerak ke dalam sel sehingga terjadi depolarisasi sel. Obat anestesi lokal akan memblokir konduksi saraf dengan cara menghambat masuknya ion natrium. (Morgan, 2006)

Membran sel saraf adalah komponen yang paling penting pada serabut saraf dalam proses transmisi impuls dan merupakan sasaran utama pada proses blok konduksi. Struktur membran ini mengandung kanal ion natrium. Blok konduksi merupakan suatu keadaan terhambatnya konduksi reversibel dalam struktur sel saraf yang disebabkan anestesi lokal. Blok konduksi terjadi saat molekul obat anestesi lokal masuk ke dalam kanal ion natrium dan berikatan dengan reseptor yang terdapat di dalam kanal ion natrium.

Dalam bentuk larutan obat anestesi lokal berada dalam keseimbangan bentuk ion dan non ion yang bergantung pada pKa dan pH lingkungan. Bentuk ion bersifat asam lebih larut dalam air. Semakin tinggi pH semakin tinggi proporsi obat dalam bentuk non ion. Penggunaan dalam klinik anestesi lokal berada dalam

bentuk ion yang lebih mudah larut dalam air sehingga lebih tepat dipakai melalui injeksi.

Setelah obat anestesi di injeksikan terjadi peningkatan pH larutan oleh proses penyangga jaringan yang akan mengubahnya menjadi bentuk non ion sehingga lebih mudah larut dalam lemak. Dalam bentuk ini obat anestesi lokal lebih mudah menembus membran lipid untuk masuk ke dalam sel. Didalam sel sebagian obat akan mengalami ionisasi kembali. Obat akan masuk ke dalam kanal ion natrium dalam bentuk ion dan akan berinteraksi dengan reseptor pada kanal natrium yang terbuka pada bagian dalam dan akan menghambat aliran masuk natrium sehingga terjadi blok pada konduksi impuls. (Morgan, 2006)

Beberapa faktor yang mempengaruhi kepekaan serabut saraf terhadap obat anestesi lokal antara lain ukuran, mielinisasi, dan panjang serabut saraf yang terpapar obat anestesi lokal. Secara umum sensasi terhadap temperatur akan menghilang terlebih dahulu diikuti dengan sensasi nyeri dan sentuhan ringan. Hal ini diduga disebabkan oleh serabut yang kecil dan tidak bermielin (serabut C) yang mengkonduksi sensasi terhadap temperatur lebih peka terhadap obat anestesi lokal dibandingkan dengan serabut saraf yang besar dan bermielin (serabut A) yang mengkonduksi sentuhan. Perbedaan kecepatan blok pada serabut saraf kecil dan besar akan dipengaruhi pula oleh jenis obat anestesi lokal. Jenis obat anestesi lokal golongan amida, obat anestesi yang memiliki pKa yang tinggi dan yang memiliki kelarutan dalam lemak yang rendah merupakan obat anestesi lokal yang memiliki potensi yang tinggi dalam memblok serabut saraf C. berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa blok serabut saraf oleh obat anestesi lokal

tergantung pada tipe dan ukuran serabut saraf, frekwensi stimulasi membran, dan jenis obat anestesi lokal.

Perbedaan blok dipengaruhi pula oleh panjang serabut saraf yang terpapar obat anestesi lokal, dimana serabut saraf kecil membutuhkan jumlah obat anestesi lokal yang lebih sedikit. Untuk tercapainya blok konduksi impuls saraf dibutuhkan panjang serabut saraf minimal yang terpapar obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang cukup. Serabut saraf yang besar akan memiliki retensi retensi yang lebih tinggi terhadap bloka obat anestesi lokal. Hal ini disebabkan pada serabut saraf besar memiliki jarak intermodal yang lebih besar pula.

Konsentrasi minimal yang dibutuhkan obat anestesi lokal untuk menghasilkan blok konduksi impuls saraf disebut pula dengan *Cm*. *Cm* serupa dengan *Minimum Alveolar Concentration (MAC)* untuk obat anestesi inhalasi. Diameter dari serabut saraf akan mempengaruhi *Cm*, dimana serabut saraf yang besar akan membutuhkan konsentrasi yang besar dari obat anestesi lokal untuk terjadinya blokade. Peningkatan dari pH jaringan atau frekwensi stimulasi saraf yang besar akan menurunkan *Cm*. Setiap obat anestesi lokal memiliki keunikan tersendiri untuk *Cm*. Hal tersebut menggambarkan perbedaan potensi dari setiap obat. *Cm* untuk serabut motorik diperkirakan kurang lebih dua kali lebih besar dari serabut sensorik. Hal tersebut disebabkan pada blok sensorik tidak selalu diikuti dengan paralisis otot skelet. Pada anestesi subarahnoid membutuhkan obat anestesi lokal yang lebih sedikit dibandingkan dengan epidural. Hal tersebut menggambarkan akses obat anestesi lokal akan lebih mudah mencapai saraf yang tidak terlindungi pada rongga subarahnoid. (Laura2007)

2.5.5. Farmakokinetik obat anestesi lokal

Klirens obat anestesi lokal dari jaringan saraf dan tubuh berpengaruh terhadap lama kerja dan potensi untuk terjadinya efek toksisitas. Efek secara klinis obat anestesi lokal tergantung dari beberapa faktor lokal seperti yang akan dijelaskan pada efek farmakodinamik obat, sementara efek toksisitas sistemik terutama tergantung dari kadar obat anestesi lokal dalam darah. Kadar obat anestesi lokal dalam darah tergantung dari proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi dari obat anestesi lokal tersebut. (Stolting, 2006)

2.5.6. Absorpsi sistemik

Secara umum obat anestesi lokal dengan absorpsi sistemik yang rendah akan memiliki batas aman yang besar dalam penggunaannya secara klinis. Kemampuan obat anestesi lokal untuk diabsorpsi tergantung dari beberapa faktor, dimana hal-hal terpenting adalah lokasi injeksi, dosis obat anestesi lokal, sifat fisikokimia obat tersebut dan penggunaan epinefrin sebagai obat tambahan .

Pembuluh darah dan jaringan lemak disekitar lokasi injeksi obat anestesi lokal akan berinteraksi dengan sifat fisikokimia dari obat tersebut untuk mempengaruhi *uptake* sistemik. Secara umum area yang memiliki banyak pembuluh darah akan lebih cepat dan komplit dalam mengabsorpsi obat anestesi lokal dibandingkan dengan area yang memiliki banyak jaringan lemak tanpa tergantung dari jenis obat anestesi lokal. Oleh karena itu kecepatan absorpsi obat anestesi lokal akan menurun pada beberapa lokasi injeksi dimulai dari intercostals, caudal, epidural, pleksus brakialis, skiatik atau femoral.

Semakin besar dosis total obat anestesi lokal yang di injeksikan maka akan semakin besar absorpsi sistemik dan kadar puncak dalam darah (C_{max}). Hubungan ini berbanding lurus dan tidak terpengaruh secara relative oleh konsentrasi obat dan kecepatan injeksi.

Sifat fisikokimia dari obat anestesi lokal akan mempengaruhi absorpsi sistemik. Secara umum semakin poten suatu obat dengan kelarutan lemak dan ikatan dengan protein akan menyebabkan absorpsi sistemik dan C_{max} yang rendah. Peningkatan dari ikatan saraf dan jaringan bukan saraf mungkin yang dapat menjelaskan hal ini.

Tabel 2.2 Klasifikasi serabut saraf

Tipe serabut	Klasifikasi	Modalitas	Diameter (mm)	Konduksi (m/s)	Sensitivitas Anestesi Lokal	mielinisasi
A α		Motorik	12-20	70-120	+	Ya
A α	Tipe Ia	propiosepsi	12-20	70-120	++	Ya
A α	Tipe Ib	propiosepsi	12-30	70-120	++	Ya
A β	Tipe II	Tekanan Propiosepsi	5 - 12	30 - 70	++	Ya

commit to user

A γ		Motorik(muscle Spindel)	3 - 6	15 - 30	++	Ya
A β	Tipe III	Nyeri, temperatur, dingin, Sentuhan	2 - 5	12- 30	+++	Ya
B		Serabut otonom preganglionik	< 3	3- 14	+++	Beberapa
C Dorsal root	Tipe IV	Nyeri, hangat, dingin, sentuhan	0,4-12	0,5 - 2	++++	Tidak
C simpatis		Serabut simpatis postganglionik	0,3 – 1,3	0,7 – 2,3	++++	Tidak

2.5.7. Distribusi

Setelah diabsorpsi secara sistemik, obat anestesi lokal didistribusikan keseluruh tubuh dengan cepat. Distribusi obat anestesi lokal akan tergantung dari curah pembuluh darah dari suatu organ, koefisien partisi obat anestesi lokal diantara kompartemen dan ikatan plasma protein. Organ penting yang perlu di perhatikan sehubungan dengan toksisitas anestesi lokal adalah jantung dan system saraf pusat yang merupakan organ kaya pembuluh darah.

Distribusi obat anestesi lokal yang sering di gambarkan dengan volume distribusi yaitu jumlah obat keseluruhan yang ada pada kompartemen sentral di bagi konsentrasinya. Volume distribusi hanya menggambarkan distribusi pada keseluruhan tubuh sehingga tidak akurat untuk organ spesifik. Ikatan plasma protein yang kuat akan menahan obat anestesi lokal dalam darah. (Ilius, 2007).

2.5.8. Eliminasi

Metabolisme obat anestesi lokal golongan ester terutama dilakukan oleh enzim kolinesterase yang terdapat didalam plasma, sedangkan metabolisme golongan amide sebagian besar dimetabolisme di hati. Oleh karena itu hati, aliran darah hati, ekresi hati, dan protein dinding menentukan eliminasi obat anestesi lokal golongan amide. Golongan ester cepat dihidrolisis dan metabolitnya akan diekresi lewat ginjal karena larut dalam air. Semakin tinggi kecepatan eliminasi obat anestesi lokal, maka akan semakin lebar batas keamanannya.

2.5.9. Farmakokinetik secara klinis

Keuntungan utama dari pengetahuan akan farmakokinetik obat anestesi lokal adalah kemampuan untuk memperkirakan C_{max} dari obat anestesi lokal sehingga pemberian dosis toksik dapat dihindari. Walaupun demikian farmakokinetik suatu obat sangat sulit untuk diperkirakan dalam keadaan tertentu karena setiap individu memiliki karakteristik fisik dan fisiologis yang berbeda. Terdapat beberapa bukti yang menyebutkan bahwa kadar obat anestesi lokal sistemik yang usia muda dan tua akan meningkat sehubungan dengan menurunnya klirens dan peningkatan absorpsi obat.

Pada usia tua dan muda tersebut hubungan antara kadar obat anestesi lokal dengan memperhitungkan dosis obat anestesi lokal dan berat badan pasien tidak selalu sesuai. Kemampuan seorang ahli anestesi juga harus juga menjadi pertimbangan. Obat anestesi lokal dengan dosis yang besar bila ditempatkan pada posisi yang tepat akan meminimalkan resiko terjadinya toksisitas sistemik dibandingkan dengan obat dengan dosis yang lebih kecil jika dengan tidak sengaja diinjeksikan kedalam pembuluh darah. Semua faktor faktor tersebut harus dipertimbangkan ketika akan menggunakan obat anestesi lokal dan menghindari efek toksisitas sistemik dengan total dosis yang masih dapat diterima. (Morgan, 2006)

2.5.10. Obat – obatan Tambahan

Berbagai macam obat obatan ditambahkan dengan tujuan untuk mempengaruhi mula kerja maupun lama kerja obat anestesi lokal, yaitu

diantaranya obat-obatan vasokonstriktor. Salah satu obat vasokonstriktor yang sering ditambahkan terhadap obat anestesi lokal adalah epinefrin. Pada umumnya penambahan epinefrin 1:200,000 sampai 1:400,000 akan memperpanjang durasi blokade dan menurunkan kadar obat anestesi lokal didalam darah. Obat ini akan menurunkan aliran darah lokal dan eliminasi obat, sehingga akan memperpanjang lama kerja blokade dan menurunkan konsentrasi puncak obat anestesi lokal didalam plasma setelah spinal, epidural serta blokade saraf perifer. Konsentrasi puncak pada plasma yang rendah akan menurunkan resiko toksisitas pada sistem saraf pusat dan akan meningkatkan dosis anestesi lokal yang dapat digunakan secara aman. Walaupun demikian epinefrin tidak dapat memproteksi dari efek toksik pada saat injeksi obat anestesi kedalam vascular yang tidak sengaja. (Fischer, 2004)

Berbagai penelitian telah dilakukan dengan menambahkan obat-obatan tambahan terhadap obat anestesi lokal pada blokade pleksus brakialis untuk memperpanjang efek analgesia tanpa menghasilkan efek samping, tidak memperpanjang blokade motorik, serta dapat menurunkan dosis total obat anestesi lokal. Beberapa obat tambahan yang telah diteliti antara lain opioid, klonidin, neostigmin, hialuronidase, bikarbonat, dan midazolam.

2.6. Midazolam

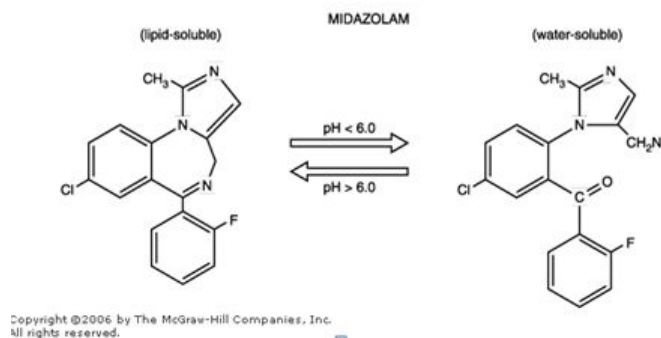
Midazolam pertama kali diperkenalkan pada awal tahun 1980. Obat ini termasuk golongan Benzodiazepin yang baru, yaitu derivat Imidazol Benzodiazepin. Midazolam sangat lipofilik pada pH netral atau alkali, sangat larut

dalam air. Di dalam kelompok benzodiazepin ,midazolam mempunyai mula kerja yang cepat dan masa kerja yang paling singkat. Obat ini bersifat penenang, mengurangi cemas, anti kejang, amnesia retrograd yang baik, pada peningkatan dosis dapat berefek sebagai pelumpuh otot skelet, tidak agitatif dan tidak menghasilkan metabolit yang dapat menyebabkan efek negatif.(Morgan,2006)

2.6.1. Mekanisme kerja

Aktifasi Benzodiazepin pada reseptor – reseptornya terjadi pada ssp. Reseptor benzodiazepin adalah bagian integral dari reseptor kompleks *asam gamma – amino – butirat (GABA)*.

GABA adalah inhibitor neurotransmitter utama dalam otak . Pelepas *GABA* kedalam celah sinaptik akan mempengaruhi kanal klorida pada membran post sinaptik. Pembukaan kanal ini akan diikuti masuknya ion klorida kedalam post sinaptik, sehingga terjadi hiperpolarisasi pada membran sel, hal ini akan menghambat atau mencegah konduksi impuls dan reaksi organ yang di pengaruhinya.(Reves,2010)



(Morgan,2006)

Gambar rumus bangun midazolam

2.6.2. Farmakokinetik

Midazolam stabil dalam bentuk larutan dan pembukaan cincin tergantung pada kondisi pH. Pada keadaan pH diturunkan, larutan menjadi lebih asam, kelarutan obat dalam air akan meningkat. Cincin Benzodiazepin menutup pada $\text{pH} > 4$, tetapi membuka kembali pada $\text{pH} < 4$. Pada pH fisiologis 7,4, struktur cincin tetap tertutup dan kelarutan dalam lemak bertambah dan keadaan ini akan mempermudah masuknya obat kedalam otak dan mempercepat mula kerja obat kimia. Rumus kimia midazolam adalah *8-kloro-6-2-fluoro fenil -1 metil -4- H-imidazol benzodiazepin*. Berbeda dengan cincin diazepam dari Benzodiazepin klasik, cincin imidazol relatif basa ($\text{pK}_a 26,15 \pm 0,1$), jadi memungkinkan bentuk larutan dalam air. Midazolam mempunyai waktu paruh yang lebih pendek dari pada diazepam dan flunitrazepam yaitu pada manusia antara 1,3 – 2,2 jam serta mempunyai mula kerja yang relatif cepat. Midazolam mengalami biotransformasi dihati dan menghasilkan metabolit utama yaitu α -hidroksi midazolam sekitar 60-80%. Metabolit lainnya adalah α -4-hidroksi midazolam dan α -4-hidroksi

midazolam dalam jumlah kecil. Metabolit *α*-hidrosi midazolam di konjuggasi oleh asam glukoronik menjadi bentuk tidak aktif dan dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal. Pemberian secara oral dan intramuscular dengan dosis yang sama ini sering bersifat individual. (Reves,2007)

2.6.3. Farmakologi

Pada susunan saraf pusat, midazolam akan menurunkan metabolisme otak, aliran darah otak dan tekanan intracranial, tetapi tidak sekuat barbiturat, midazolam pada pemberian dosis rendah akan mengurangi kecemasan menimbulkan amnesia dan efek sedasi.

Pada sistem kardiovaskuler, midazolam akan menekan sedikit sistem kardiovasculer meskipun di gunakan dosis induksi. Perubahan tekanan darah dan frekwensi nadi yang di sebabkan oleh midazolam hampir sama seperti obat golongan benzodiazepin lainnya. Midazolam tidak menimbulkan penekanan terhadap otot jantung dan tidak menyebabkan penurunan tekanan perifer. Parameter kardiovaskuler yang berubah akibat pemberian midazolam minimal sekali dibandingkan dengan golongan benzodiazepin lainnya seperti diazepam . (Morgan,2006)

Pada sistem pernapasan midazolam seperti golongan benzodiazepin lainnya akan menekan respon pernapasan terhadap CO₂, penekanan ini responnya biasanya tidak bermakna kecuali pada pemberian secara intravena pada penderita dengan penyakit pernapasan kronis atau bersama sama dengan obat lain yang menekan pernapasan, seperti opioid. Pemberian midazolam atau golongan

benzodiazepin lainnya, gangguan napas sering disebabkan oleh pangkal lidah yang jatuh ke daerah belakang mulut sehingga harus dilakukan juga pengamanan jalan napas selama pemberian. Midazolam memiliki waktu pemulihan yang paling singkat dibandingkan dengan benzodiazepin lainnya, karena waktu paruh eliminasinya paling pendek (1 – 4 jam), pasien bangun dengan tenang, tidak gelisah, walaupun tidak secepat dengan agent inhalasi atau barbiturat. Midazolam dapat digunakan untuk premedikasi, sedasi intravena, induksi dan rumatan. Dosis sedasi intravena adalah 0,05 – 0,1 mg/ kgbb akan mengurangi kecemasan, menimbulkan amnesia dan memberikan efek hipnotik. Midazolam dapat mengurangi stimulasi kardiovaskuler dan *psychomimetic emergence reaction* akibat pemberian ketamin. Pada dosis rendah midazolam bersifat ansiolitik dan anti konvulsan, sedangkan pada dosis tinggi bersifat hipnotik dan amnesia. Dengan peningkatan dosis durasinya pun akan memanjang. Suntikan intravena dalam waktu yang cepat menimbulkan reaksi tidur yang cepat dan dalam, penurunan tekanan darah bahkan terjadi henti jantung. Setelah suntikan intravena pengaruh klinis maksimal tampak pada menit ke 3. Sedangkan setelah pemberian intramuscular pengaruhnya baru tampak setelah menit ke 5 dan efek maksimal setelah menit ke 20 dan ke 30. (Lius, 2006)

Berbagai penelitian klinis melaporkan bahwa pada pasien pasien yang rentan midazolam 2,5 mg intrvena cukup menimbulkan sedasi. Berbagai penelitian baik pada hewan maupun manusia menunjukkan bahwa midazolam dapat menimbulkan efek analgesi melalui reseptor kompleks benzodiazepin – GABA_A pada medulla spinalis *scobila* diberikan secara intratrakeal maupun

epidural. Pertama kali di laporkan penggunaan benzodiazepin secara spinal yang tidak di sengaja pada manusia yaitu diazepam. Pada kasus ini terjadi sedasi, paralisis sensorik dan motorik yang bersifat reversible. Masalah yang timbul akibat penggunaan obat ini secara intratekal atau epidural adalah bentuk sediaannya tidak larut dalam air dan menimbulkan iritasi pada tempat suntikan. Dari golongan benzodiazepin ini hanya midazolam yang larut dalam air dan tidak menimbulkan iritasi pada jaringan. Penggunaan midazolam secara intratekal menghasilkan efek anti nosisepsi pada penelitian binatang.(Prasad,2009)

Berbagai penelitian mengenai penggunaan midazolam pada blokade neuroaksial memyatakan bahwa penggunaan midazolam dengan bupivakain akan meningkatkan karakteristik analgesia di bandingkan dengan hanya menggunakan bupivakain saja.

Suatu penelitian melaporkan bahwa kombinasi bupivakain dengan midazolam memperpanjang analgesia paska pembedahan di bandingkan dengan kombinasi bupivacain dan morfin ketika di berikan secara caudal.

Penelitian lain yang menilai efek penambahan midazolam terhadap bupivakain yang diberikan secara kontinus epidural infusion dan didapatkan hasil bahwa penambahan tersebut memberikan analgesia yang lebih baik. Penelitian lain yang menggunakan kombinasi bupivakain dengan midazolam yang di berikan secara intratekal dan di dapatkan scor analog visual yang lebih rendah secara bermakna pada kelompok yang mendapatkan kombinasi di bandingkan dengan hanya menggunakan bupivakain . Midazolam menghasilkan efek

tambahan pada obat anestesi lokal dengan bekerja pada reseptor GABA_A di korda spinalis.(Morgan,2006)

Midazolam mempunyai efek aksi analgetik dengan meningkatkan hambatan presinaptik melalui tempat ikatan benzodiazepin dan pada lokasi reseptor reseptor GABA_A . Anestesi lokal memblok konduksi saraf, terutama pada saluran ion , Mekanisme yang berbeda dari aksi analgetik antara midazolam dan bupivacain dapat digunakan untuk meningkatkan efek analgesi (sinergistik) dengan cara mengkombinasikan keduanya.

Efek penambahan midazolam terhadap bupivacain didapatkan bahwa skor nyeri dan jumlah pasien yang membutuhkan obat analgesi tambahan yang di butuhkan lebih rendah secara bermakna. Pemanjangan efek analgesi pada kelompok yang mendapatkan kombinasi obat tersebut di karenakan kerja midazolam pada reseptor GABA_A yang terdapat pada plexus brakialis dan menyebabkan anti nosisepsi . Reseptor GABA terdapat pada saraf perifer mamalia .Terdapat reseptor GABA aksonal pada serabut saraf normal dan serabut saraf sensoris yang telah regenerasi pada saraf perifer tikus .Terdapat reseptor GABA pada sendi temporomandibuler dan aktivasi reseptor tersebut dapat menurunkan transmisi sinyal nosisepsi.(Nassren,2007)

Pada penelitian yang membandingkan antara kombinasi bupivacain dan midazolam dengan bupivacain tunggal didapatkan skor sedasi lebih tinggi pada kelompok pasien yang mendapatkan kombinasi bupivacain dengan midazolam dibandingkan dengan yang hanya bupivacain saja, yaitu 15 menit setelah di

injeksikan obat hingga 30 menit paska pembedahan. Hal ini diduga di sebabkan oleh uptake vascular parsial obat (midazolam) dan di transportkan pada sistem saraf pusat sehingga menghasilkan sedasi. Lama sedasi yang terbatas di duga disebabkan oleh sifat midazolam yang sangat lipofolik dan berdifusi secara cepat ke dalam pembuluh darah, eliminasi yang cepat sekitar 6 – 11 ml/ kgbb/ menit serta waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 1,7 – 2,5 jam. Walaupun skor sedasi rata rata pada kelompok yang mendapatkan kombinasi bupivakain dan midazolam lebih tinggi dibandingkan yang hanya mendapatkan bupivakain, peneliti tidak mendapatkan efek sedasi yang bermakna secara klinis pada pasien yang mendapatkan kombinasi obat tersebut. (Reves,2010)

2.7. Bupivacain

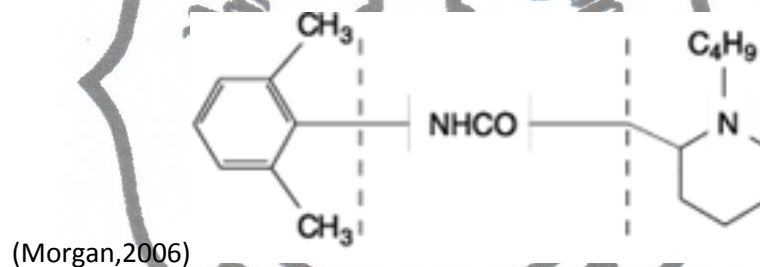
Bupivakain hidroklorid adalah anastesi lokal golongan amida yang sering digunakan untuk anastesi regional. nama kimianya adalah 2-piperidinecarboxamide, 1-butyl-N-(2,6-dimetylphenyl)-monohydrochloride-monohydrate.

Bupivakain digunakan untuk teknik infiltrasi dengan konsentrasi 0,25%, spinal 0,5% dan 0,375%, epidural 0,5% dan 0,75% dan blok saraf perifer 0,25% - 0,5% . Namun didapat keawatiran dalam pemakaian bupivacain dalam kosentrasi yang besar karena dengan dosis yang besar bupivacain berpotensi untuk terjadinya toksisitas sistemik di karenakan rentan dosis yang aman untuk bupivakain cukup kecil yaitu 3 mg/kgbb. Penggunaan dalam konsentrasi yang besar juga berpotensi untuk terjadinya pemanjangan waktu blokade saraf. Blok

saraf perifer dengan bupivakain umumnya akan menghasilkan blok sensorik hingga 4 sampai 12 jam, hal ini menyebabkan bupivakain sebagai pilihan untuk pembedahan ekstermitas yang membutuhkan efek analgesi yang lama.(Chistopher,2008)

2.7.1. Struktur kimia bupivakain

Struktur kimia bupivakain tersusun atas tiga bagian , yaitu cincin aromatic ,rantai amida, dan group amino .



Gambar struktur kimia bupivakain

Pada setiap mili bupivakain hidroklorid yang di pasarkan, terdapat sekitar 1 mg metilpareben sebagai pengawet antiseptic. Setelah di tambahkan natrium hidroklorid atau asam hidroklorid, pH-nya antara 4,0-6,5. Sediaan bupivakain hidroklorid yang di tambahkan dengan epineprin 1: 200,000,setiap mili berisi 1 mg metilparebe sebagai pengawet antiseptic dan sodium hidroklorid atau asam hidroklorid , dengan pH 3,3-5,5.

2.7.2. Farmakokinetik

Bupivakain merupakan basa lemah dengan pH sedikit di atas pH fisiologis. Keadaan ini mengakibatkan kurang dari 50% bupivakain berada

dalam bentuk non ion yang larut dalam lemak pada pH fisiologis memiliki onset yang cepat . Hal ini menunjukkan adanya rasio optimal fraksi obat yang terionisasi dan yang tidak terionisasi.

Absorpsi bupivakain ke dalam sirkulasi sistemik di pengaruhi oleh sirkulasi sistemik di pengaruhi oleh lokasi injeksi, dosis yang di gunakan, penambahan epineprin, dan karakteristik farmakologinya. Konsentrasi akhir dalam plasma ditentukan oleh kecepatan distribusi jaringan dan eliminasi obat.

Setelah mengalami distribusi ke jaringan dengan perfusi yang baik, bupivakain mengalami redistribusi ke jaringan dengan perfusi yang baik, seperti otot skelet dan jaringan lemak. Kelarutan bupivakain dalam lemak adalah penting untuk redistribusi. Ikatan bupivakain dengan protein berbanding lurus dengan kelarutannya dalam lemak dan berbanding terbalik dengan konsentrasinya dalam plasma. (Stolting,2006)

Metabolisme bupivakain terutama terjadi oleh enzim enzim mikrosomal yang terdapat dalam hepar. Metabolisme obat anestesi lokal golongan amide seperti bupivakain ini lebih lambat di bandingkan dengan golongan ester. Hal ini menunjukkan kemungkinan terjadinya peningkatan konsentrasi lokal dalam plasma dan terjadi akumulasi.

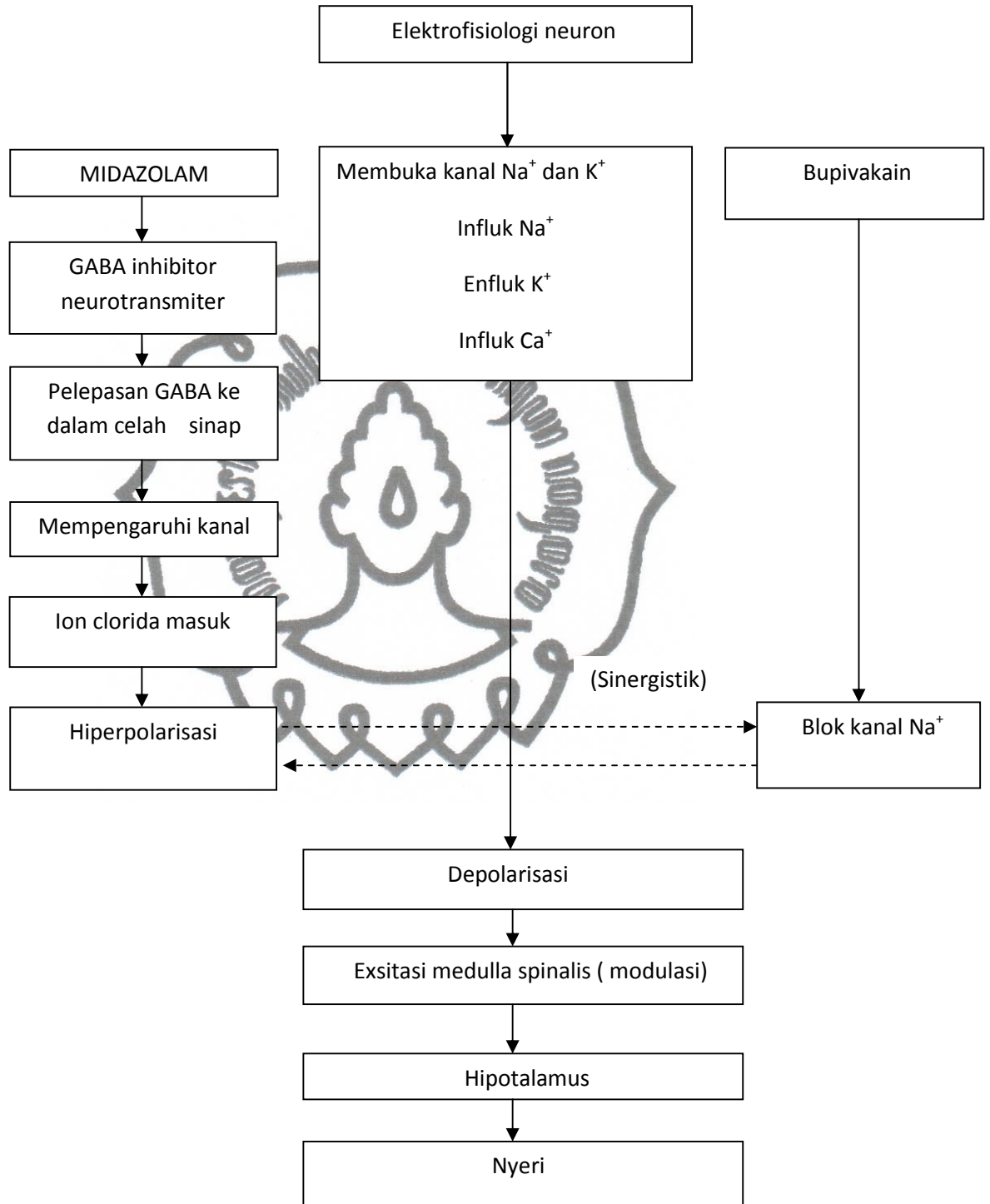
2.7.3. Farmakodinamik

Bupivakain adalah obat yang di gunakan untuk anestesi regional, yang menimbulkan blok konduksi impuls (otonom, sensorik, somato-motorik) sepanjang jalur saraf otonom, sensorik-somatik, dan motorik – somatic. Impuls

akan di putus sehingga akan menghasilkan blok sistem saraf otonom, anestesi sensorik dan paralisis otot skelet pada daerah yang diinervasi oleh saraf yang di hambatnya. Hilangnya efek bupivakain oleh pulihnya konduksi saraf yang tidak disertai dengan kerusakan struktur serabut saraf.

Setelah efek sistemik, anestesi lokal akan menghasilkan stimulasi atau depresi sistem saraf. Bupivakain dapat menyebabkan toksisitas sistemik karena kecelakaan injeksi intravena obat anestesi lokal atau absorpsi sistemik dari rongga epidural pada teknik anestesi epidural, manifestasi yang pertama kali muncul adalah toksisitas pada susunan saraf pusat seperti kejang tonik – klonik. Bupivakain memiliki efek samping kardiotoksik dibandingkan dengan lidokain pada dosis yang sama. Secara klinis efek samping ini dapat terlihat adanya aritmia ventricular berat dan depresi jantung setelah injeksi bupivakain dosis tinggi yang tidak sengaja mengenai intravasculer. Toksisitas terhadap jantung yang di sebabkan bupivakain sulit di terapi, keparahannya diperberat dengan adanya asidosis, hiperkapnia, hipoksemia. Kejadian kardiotoksik membutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi di dalam plasma yaitu 4-7 kali dosis yang dapat menyebabkan kejang tonik klonik . (Lius,2006)

2.8. KERANGKA KONSEP



commit to user

Keterangan kerangka konsep

Pada sel saraf normal terjadi proses elektrofisiologi neuron, yang membuka gerbang Na dan K, masuknya ion natrium dan ion kalsium, serta keluarnya ion kalium menyebabkan terjadi depolarisasi yang rangsangan hipotalamus sehingga terjadi sensasi nyeri. Pada blok infraklavikular dengan menggunakan bupivakain (amida) bekerja dengan memblok kanal natrium, sehingga tidak terjadi depolarisasi, sedangkan midazolam kemampuan bekerja pada reseptor GABA, GABA adalah inhibitor neurotransmiter utama dalam otak. Pelepasan GABA kedalam celah sinap akan mempengaruhi kanal klorida pada membrane post sinaptik, pembukaan kanal ini akan diikuti masuknya ion klorida kedalam post sinaptik, sehingga terjadi hiperpolarisasi pada membrane sel, hal ini akan menghambat atau mencegah konduksi implus dan reaksi organ yang di pengaruhinya.

Kombinasi midazolam dan bupivakain bekerja di karenakan efek lokal antinosiseptik yang di miliki midazolam dan efek sinergistik adaptif terhadap obat anestesi lokal.

2.9. HIPOTESIS

Penambahan midazolam pada bupivakain untuk blok saraf perifer ekstremitas atas pendekatan infraklavikular lebih bermanfaat dalam hal mula kerja dan durasi kerja dibanding dengan bupivacain tunggal.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Metode penelitian yang di gunakan adalah eksperimental. Penelitian di lakukan dengan melakukan uji acak terkontrol buta ganda (*double blind randomized controlled trial*).

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral RSUD DR. Moewardi Surakarta dan RSOP.PROF.DR.R.Soeharso Surakarta.

Waktu Penelitian

Penelitian di mulai setelah usulan penelitian di setuju dan di rencanakan akan berlangsung dalam waktu 10 – 20 minggu.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien bedah ortopedik dewasa usia 18 – 60 tahun dengan status fisik ASA I, I_E dan II, II_E (elektif dan emergensi) yang akan menjalani pembedahan lengan bawah dengan anestesi blok infraklavikular di IBS.

3.4. Sampel penelitian

Bagian dari populasi penelitian yang memenuhi criteria inklusi serta tidak memenuhi criteria eksklusi. Ada pun kriteri inklusi dan eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

3.4.1. Kriteria Inklusi

1. Semua pasien yang dirawat di RSUD DR Moewardi Surakarta dan RSOP PROF.DR.Soeharso Surakarta yang akan menjalani pembedahan lengan bawah dengan blokade infraklavikular.
2. Status fisik ASA I, Ie, II dan Iie (pasien elektif dan emergensi)
3. Usia 18 – 60 tahun
4. Berat badan 40 – 70 kg

3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien tidak kooperatif atau menolak
2. Gangguan faktor pembekuan
3. Kelainan saraf yang tidak berhubungan kelainan yang akan dilakukan pembedahan
4. Infeksi lokal disekitar lokasi injeksi untuk blok infraklavikular
5. Pasien memiliki riwayat hipersensitifitas dan kontraindikasi terhadap pemakaian obat anestesi lokal golongan amida dan midazolam

3.4.3. Kriteria Pengeluaran

Apabila dalam waktu 45 menit setelah penyuntikan obat ke dalam pleksus brakialis tidak terjadi blokade sensoris yang dinilai dengan uji *pinprick*

3.4.4. Penentuan Besar Sampel

Penentuan besar sampel ditentukan berdasarkan rumus untuk menguji hipotesis satu sisi tentang dua mean populasi.

Dengan menggunakan program open epi di masukan mean dan standar deviasi dari penelitian pendahulu oleh Jarbo (Jarbo,2005), didapatkan kecepatan mula kerja blok untuk grup B $20 \pm 3,8$ dan grup BM $12 \pm 2,9$, maka didapatkan jumlah sampel 6 untuk semua grup.

Dikarenakan jumlah sampel yang terlalu sedikit dan tidak memenuhi jumlah sampel minimal yang dapat diteliti menurut kriteria Federer dimana:

$$(n - 1) (t - 1) \geq 15$$

Maka jumlah sampel untuk dua perlakuan minimal 32 sampel .

3.5. Variable - variabel

3.5.1. Variabel bebas adalah midazolam 2,5 mg

3.5.2 Variabel terkait adalah mula kerja dan lama kerja blok sensoris.

3.5.3. Variabel kontrol adalah laju nadi, tekanan darah, jumlah kebutuhan analgetik pertolongan.

3.6. Definisi operasional variabel

Bupivakain 0,375% 30 ml adalah larutan obat anestesi lokal bupivakain sediaan 0,375% dimasukkan kedalam spuit 10 ml sebanyak 3 buah masing masing berisi 10 ml.

Bupivakain 0,375% + midazolam 2,5 mg dalam 30 ml adalah larutan obat anestesi lokal bupivakain sediaan 0,5% yang telah diencerkan konsentrasinya menjadi 0,375% + midazolam 2,5 mg dimasukkan kedalam spuit 10 ml sebanyak 3 buah masing masing berisi 10 ml.

Waktu mula kerja blok sensoris adalah waktu yang diperlukan dari injeksi terakhir bupivakain hingga blok sensoris tercapai yaitu kehilangan rasa nyeri ketika dilakukan pin prick.

Waktu lama kerja blok sensoris adalah waktu antara mula terjadinya blok sensoris hingga hilangnya blok sensoris yaitu pertama kali pasien meminta obat analgetik tambahan (VAS 3 atau lebih) pasca pembedahan.

commit to user

Skala analog visual/ visual analog scale (VAS) adalah skala untuk mengukur intensitas nyeri secara obyektif yang diukur dengan nilai 0 – 10, dengan memberi kategori nilai sebagai berikut :

Skala	Interprestasi
0	Sama sekali tidak nyeri
1 – 3	Nyeri ringan
4 – 6	Nyeri sedang
7 – 9	Nyeri berat
10	Nyeri tak tertahankan

(Morgan,2006)

Analgetik pertolongan (rescue analgetik) adalah obat analgetik tambahan yang diberikan kepada pasien yang mengalami nyeri saat pembedahan. Dalam penelitian ini digunakan fentanil 25 µg.

3.7. Rancangan Analisa Data

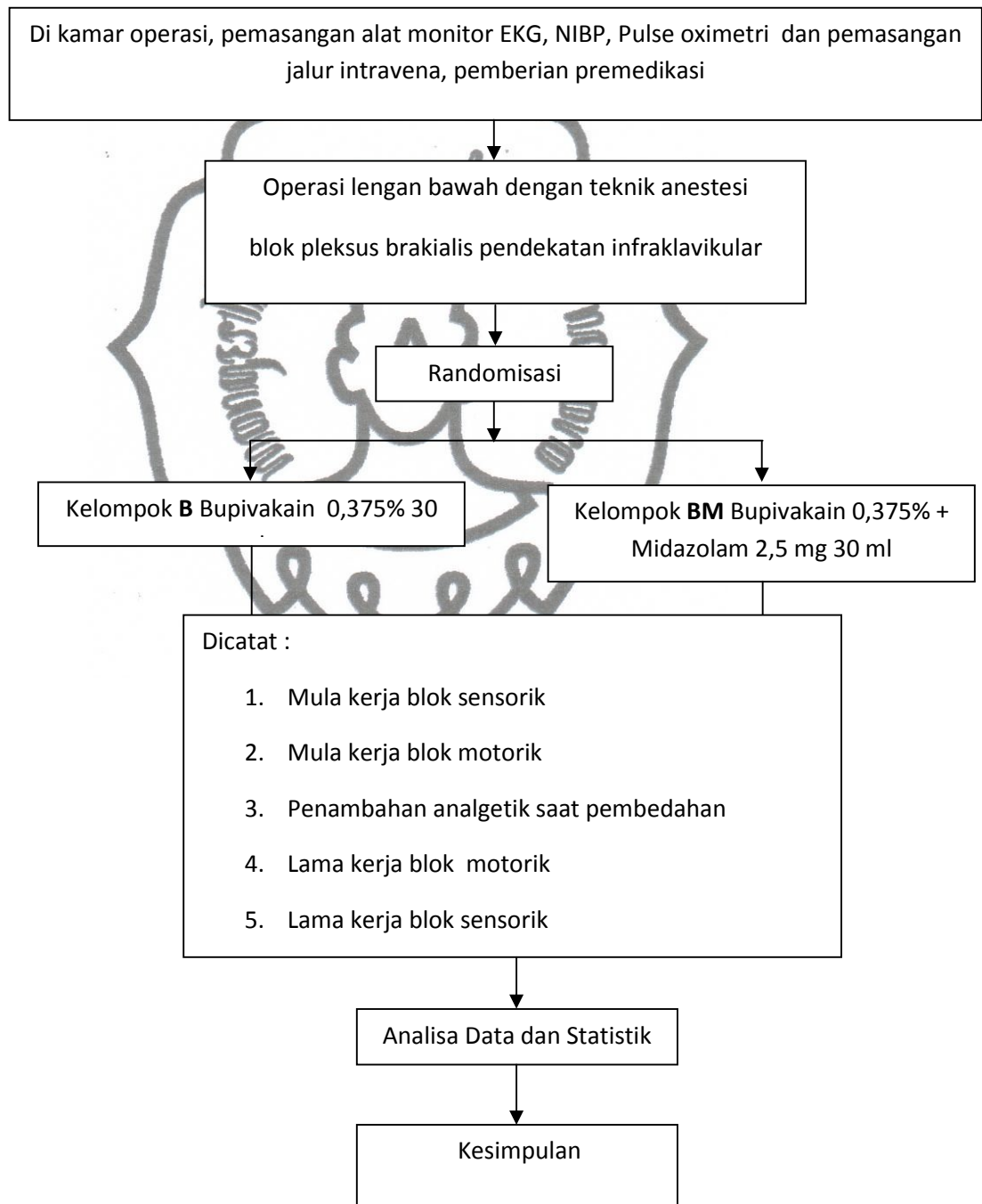
Analisa data hasil penelitian menggunakan program SPSS 17 for windows

3.8. Tata Cara Kerja Penelitian

3.8.1 Pemilihan Alat dan Obat

1. Alat pengukur berat badan
2. Alat pengukur waktu
3. Penggaris kain
4. S spuit 3 ml dan 10 ml
5. Bupivakain vial sediaan 0,5 %
6. Midazolam ampul 15 ml
7. Aqua bides vial
8. Fentanil ampul 100 µg
9. Lidokain ampul 2%
10. Nerve stimulator
11. Jarum insulasi 50 mm
12. Jarum 27 G untuk pinprick
13. Alat pantau : monitor tekanan darah, laju nadi, saturasi oksigen perifer, gambaran EKG

3.8.2. Alur Penelitian



commit to user

3.8.3. Penjelasan dari Alur Penelitian

Setelah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/ RSUD Dr moewardi Surakarta, dilakukan kunjungan perioperatif satu hari sebelum pembedahan dan dilakukan informed consent kepada pasien mengenai pembedahan, penelitian yang akan dilaksanakan, dan teknik anestesi yang akan dilakukan, serta dijelaskan pula cara penilaian sensorik dan motorik.

Semua penderita dipuasakan selama 6 jam sebelum pembedahan. dilakukan randomisasi sampel menggunakan tabel bilangan random, kemudian sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu setiap kelompok terdiri dari 16 pasien yaitu : A (bupivakain 0,375% + midazolam 2,5 mg dalam 30 ml), dan kelompok B (bupivakain 0,375% 30 ml).

Diruang persiapan dibaringkan terlentang, kemudian dipasang alat pemantau dan dicatat data mengenai kesadaran, tekanan darah, laju nadi, laju napas, dan saturasi oxygen. Selanjutnya dipasang kateter intravena dengan jarum 18 G pada tangan yang berlawanan dengan tangan yang akan diblok dan pembedahan.

Blok infraklavikular dilakukan setidaknya 1 jam sebelum pembedahan diruang persiapan. Sesuai dengan teknik vertical infraklavikular blok, maka pasien diposisikan terlentang dengan tangan yang akan dilakukan blok berada di abdomen. Wajah pasien dipalingkan pada sisi yang berlawanan dengan blok. Kemudian prosesus korakoid dan sternal notch diidentifikasi. Lokasi jarum

diinjeksikan ditandai dengan titik tengah antara prosesus korakoid dan sternal notch tepat dibawah dari tulang klavikula. Sebelum dilakukan blok pada daerah penyuntikan dilakukan anestesi infiltrasi. Blok intraklavikular dilakukan dengan bantuan nerve stimulator menggunakan jarum insulasi, 50 mm, 22 G Teflon coated stimulating needle (stimuplex B braun, Germany). Jarum ditusukan dengan posisi vertikal terhadap kulit dan stimulasi diberikan sebesar 1,0 mA. Segera setelah didapatkan kontraksi pada pergelangan tangan maka stimulasi diperkecil hingga 0,3-0,5 mA dan masih terlihat adanya kontraksi. Setelah sebelumnya dilakukan aspirasi untuk memastikan tidak adanya kesalahan penyuntikan pembuluh darah, obat anestesi diberikan secara bertahap dan dilakukan aspirasi secara berkala. Waktu mulai dihitung segera setelah obat anestesi diberikan dan dievaluasi setiap menit hingga 40 menit oleh seorang pengamat yang tidak mengetahui pencampuran obat. Blokade sensoris pada daerah yang dipersarafi oleh saraf muskulokutaneus, radialis, medialis dan ulnaris dinilai dengan melakukan pinprick (jarum no 27) dibandingkan dengan tangan yang tidak mengalami perlakuan.

Analgetik pertolongan diberikan bila nadi dan atau tekanan darah meningkat lebih dari 20% dari sebelum pembedahan dengan memberikan fentanil 25 – 50 µg. blok dinyatakan gagal apabila dosis obat analgetik pertolongan mencapai lebih dari 50 µg.

Lama kerja obat dinilai ketika pertama kali pasien meminta obat analgetik tambahan (VAS 3 atau lebih) paska pembedahan.

commit to user

3.9. Implikasi Etik Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang menggunakan manusia sebagai subjek penelitian, sehingga terdapat kemungkinan akan timbul masalah yang berhubungan dengan etika. Masalah dan upaya yang dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah sebagai berikut :

1. Ketidaknyamanan pasien karena harus menjawab pertanyaan – pertanyaan yang ada di kuesioner berulang ulang. Masalah ini diatasi dengan memberikan penjelasan kepada peserta sebelumnya.
2. Obat obatan yang dipakai dalam penelitian ini sudah pernah diberikan kepada manusia sebelumnya dan sudah diketahui pengaruhnya terhadap tubuh serta efek samping yang mungkin terjadi dan bagaimana cara untuk mengatasi efek samping tersebut.
3. Pemilihan kasus dalam penelitian ini dilakukan dengan memperhatikan prinsip sukarela tanpa paksaan. Peserta penelitian berhak memperoleh penjelasan tentang prosedur yang dilakukan. Persetujuannya diperoleh dengan memberikan tanda tangan pada formulir penelitian (informed consent)

BAB IV

Hasil dan pembahasan

4.1. Hasil

Penelitian ini merupakan *Double Blind Randomized Control Trial*, uji klinis pada 32 pasien yang akan menjalani pembedahan dengan tehnik blok saraf tepi (*Peripheral Nerve Blok*), yang kemudian di randomisasi untuk di lakukan blok infraklavicular, dengan obat anestesi bupivacain 0,375% + midazolam 2,5 mg dengan volume 30 ml (perlakuan), atau bupivacain 0,375% volume 30 ml (kontrol). pasien dipasang *bedside* monitor, serta di lakukan penilaian mula kerja dan lama kerja blok sensorik dan blok motorik .

Data yang di dapatkan kemudian di analisis menggunakan program SPSS versi 17 dalam system operasi *windows vista*. untuk data kontinyu di analisis menggunakan *independent – sampel t test* untuk mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi serta nilai t dan p.

4.2. Karakteristik sampel penelitian

Sampel di randomisasi dengan harapan mendapatkan kesempatan yang sama untuk di masukan dalam grup bupivacain 0,375% + midazolam 2,5mg (perlakuan) atau bupivacain 0,375% (kontrol). Sejumlah 32 sampel, 16 untuk setiap grup, diambil data dasar berupa umur, berat badan, lama operasi.

Karakteristik sampel penelitian yang berupa data kontinyu dianalisis menggunakan *independent-samples t test*.

commit to user

Uji Normalitas data digunakan untuk mengetahui kenormalan data. Data yang normal dapat dianalisis dengan analisis data parametrik sedangkan data yang tidak normal dilakukan dengan analisis data non parametrik. Untuk uji beda dengan sampel yang berbeda (*independent*) pada data parametrik dapat menggunakan analisis uji t sedangkan untuk data yang tidak normal menggunakan analisis non parametrik dengan rumus *Mann-Whitney*.

Dari perhitungan uji normalitas dengan menggunakan rumus kolmogorov-smirnov diperoleh nilai Z hitung untuk umur sebesar 0,734 dengan nilai p 0,655; Z hitung Berat Badan sebesar 0,726 dengan nilai p 0,668 dan Z hitung Lama Operasi Sebesar 0,720 dengan nilai p 0,677.

Dari hasil uji normalitas data demografi diperoleh semua data demografi mempunyai nilai p (signifikan) lebih dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa data demografi adalah normal. Untuk jenis data rasio dengan data normal maka dalam pengujian analisis data dapat digunakan uji t (*independent sample t test*).

Tabel 4.1. Karakteristik sampel penelitian data demografi

Variabel	Grup B		Grup BM		T	P
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD		
Umur	43,38	13,31	33,56	14,26	2,01	0,053
Berat Badan	57,81	5,29	55,38	6,54	1,16	0,256
Lama Operasi	77,19	25,55	68,13	18,96	1,14	0,264

Dari hasil penelitian di peroleh data umur rata-rata untuk kelompok B adalah sebesar 43,38 dengan standar deviasi 13,306 sedangkan rata-rata umur untuk kelompok BM adalah 33,56 dengan standar deviasi 14,269.

Setelah di analisis menggunakan analisis uji t diperoleh nilai t hitung sebesar 2,012 dengan nilai p sebesar 0,053. Hasil ini menunjukkan bahwa data demografi umur antara kelompok B dan BM tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena mempunyai nilai p (0,053) lebih dari 0,05 meskipun secara angka kedua data mempunyai perbedaan, namun perbedaan tersebut tidak dapat dijadikan acuan dalam pengambilan keputusan.

Data berat badan rata-rata untuk kelompok B adalah sebesar 57,81 dengan standar deviasi 5,294 sedangkan rata-rata berat badan untuk kelompok BM adalah 55,38 dengan standar deviasi 6,541. Secara data kedua kelompok mempunyai perbedaan berat badan yaitu antara rata-rata 57,81 dan 55,38; namun untuk dapat dijadikan acuan dalam pengambilan data maka dilakukan analisis *independent*

commit to user

sample t test untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan secara signifikan berat badan kelompok B dengan berat badan kelompok BM.

Setelah di analisis menggunakan analisis uji t diperoleh nilai t hitung sebesar 1,159 dengan nilai p sebesar 0,256. Hasil ini menunjukkan bahwa data demografi berat badan antara kelompok B dan BM tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena mempunyai nilai p (0,256) lebih dari 0,05 meskipun secara angka kedua data mempunyai perbedaan, namun perbedaan tersebut tidak dapat dijadikan acuan dalam pengambilan keputusan.

Lama operasi rata-rata untuk kelompok B adalah sebesar 77,19 dengan standar deviasi 25,558 sedangkan rata-rata lama operasi untuk kelompok BM adalah 68,13 dengan standar deviasi 18,963. Secara data kedua kelompok mempunyai perbedaan lama operasi, kelompok BM mempunyai rata-rata operasi lebih cepat dibandingkan dengan kelompok B, namun untuk dapat dijadikan acuan dalam pengambilan data maka dilakukan analisis uji *independent sample t test* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan secara signifikan lama operasi kelompok B dengan kelompok BM.

Setelah di analisis menggunakan analisis uji t diperoleh nilai t hitung sebesar 1,139 dengan nilai p sebesar 0,264. Hasil ini menunjukkan bahwa data demografi lama operasi antara kelompok B dan BM tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena mempunyai nilai p (0,264) lebih dari 0,05 meskipun secara angka kedua data mempunyai perbedaan dengan lama operasi kelompok BM lebih cepat daripada kelompok B, namun perbedaan tersebut tidak dapat dijadikan kesimpulan, karena dalam analisis uji t tidak signifikan.

commit to user

Berdasarkan tabel 4.1 tentang karakteristik sampel penelitian yang semuanya tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, maka dapat disimpulkan bahwa distribusi sampel pada penelitian ini homogen dan layak untuk di bandingkan.

Blockade Sensorik dan Motorik

Tabel 4.2. Blockade Sensorik dan Motorik

		Mula Kerja (Menit)		T	P
		Rata-rata	SD		
Blok Sensorik	Grup B	21.25	5.32	2.56	0.016
	Grup BM	15.00	8.16		
Blok Motorik	Grup B	32.50	8.36	2.81	0.009
	Grup BM	24.06	8.60		
		Lama Kerja (Menit)		T	P
		Rata-rata	SD		
Blok Sensorik	Grup B	344.69	2.09	0.78	0.440
	Grup BM	327.19	53.10		
Blok Motorik	Grup B	340.94	71.69	1.46	0.153
	Grup BM	307.81	54.92		

Dari hasil deskripsi penelitian di peroleh data sebagai berikut:

1. Mula Kerja Blok Sensorik

- Rata-rata mula kerja blok sensorik untuk grup B adalah sebesar 21,25 dengan penyimpangan atau standar deviasi sebesar 5,323.

Rata-rata mula kerja untuk grup BM adalah sebesar 15,00 dengan standar deviasi sebesar 8,165.

- Berdasarkan perhitungan uji *independent sample t test* diperoleh nilai t hitung sebesar 2,565 dengan nilai p (signifikansi) 0,016.

Nilai p (0,016) lebih kecil dari nilai p kritik yaitu sebesar 0,05 sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan mula kerja blok sensorik antara grup B dengan grup BM.

Mula kerja blok sensorik grup BM memiliki rata-rata mula kerja lebih sedikit dibandingkan dengan rata-rata mula kerja blok sensorik untuk grup B.

2. Mula Kerja Blok Motorik

- Rata-rata mula kerja blok motorik untuk grup B adalah sebesar 32,50 dengan penyimpangan atau standar deviasi sebesar 8,367.

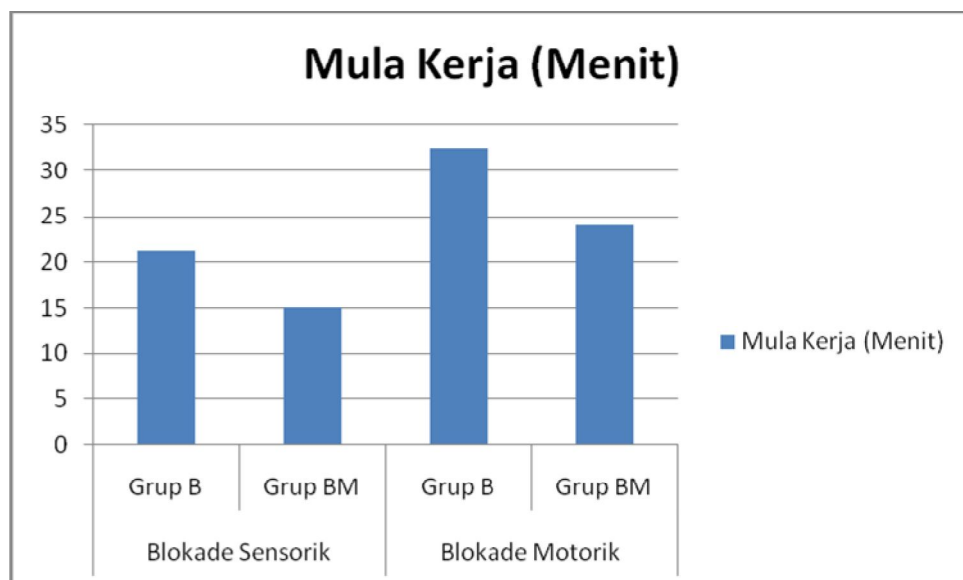
Rata-rata mula kerja untuk grup BM adalah sebesar 24,06 dengan standar deviasi sebesar 8,606.

- Berdasarkan perhitungan uji *independent sample t test* diperoleh nilai t hitung sebesar 2,812 dengan nilai p (signifikansi) 0,009.

Nilai p atau taraf kesalahan (0,009) lebih kecil dari nilai p kritik yaitu sebesar 0,05 sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan mula kerja blok motorik antara grup B dengan grup BM.

commit to user

Mula kerja blok sensorik grup BM memiliki rata-rata mula kerja blok motorik lebih sedikit dibandingkan dengan rata-rata mula kerja blok motorik untuk grup B.



Gambar 4.1. grafik mula kerja block sensorik dan motorik antara grup B dan grup BM.

3. Lama Kerja Blok Sensorik

- Rata-rata lama kerja blok sensorik untuk grup B adalah sebesar 344,69 jam dengan penyimpangan atau standar deviasi sebesar 2,099.

Rata-rata lama kerja untuk grup BM adalah sebesar 327,19 dengan standar deviasi sebesar 53,103.

- Berdasarkan perhitungan uji *independent sample t test* diperoleh nilai t hitung sebesar 0,782 dengan nilai p (signifikansi) 0,44.

Nilai p atau taraf kesalahan (0,44) lebih besar dari nilai p kritik yaitu sebesar 0,05 sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan lama kerja blok sensorik antara grup B dengan grup BM.

commit to user

Sehingga secara statistik rata-rata lama kerja blok sensorik grup BM dan grup B tidak terdapat perbedaan secara signifikan, meskipun jika di lihat dari data ada perbedaan namun perbedaan tersebut hanya sedikit sehingga tidak dapat mencerminkan perbedaan yang sesungguhnya secara statistik.

4. Lama Kerja Blok Motorik

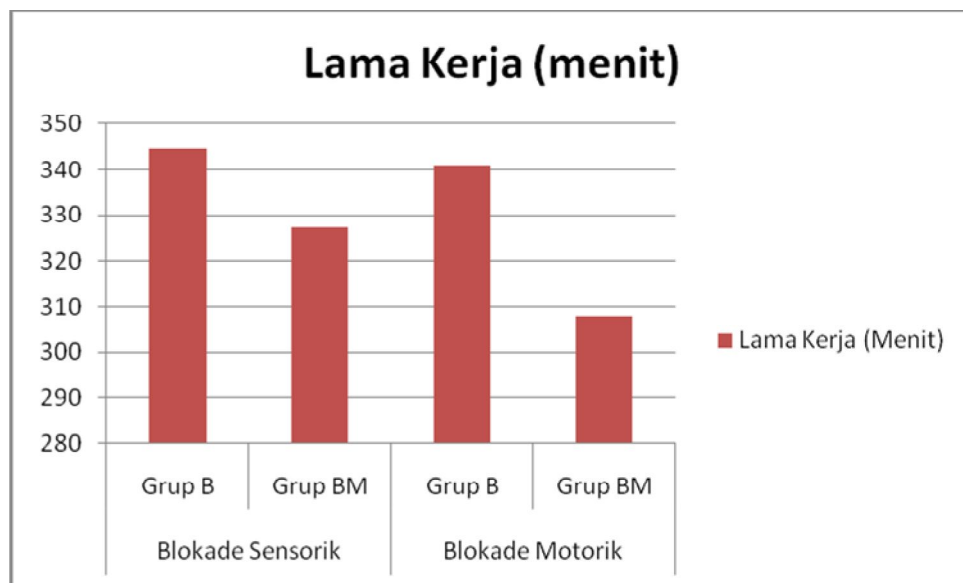
- Rata-rata lama kerja blok motorik untuk grup B adalah sebesar 340,94 jam dengan penyimpangan atau standar deviasi sebesar 71,699.

Rata-rata lama kerja untuk grup BM adalah sebesar 307,81 dengan standar deviasi sebesar 54,923.

- Berdasarkan perhitungan uji *independent sample t test* diperoleh nilai t hitung sebesar 1,467 dengan nilai p (signifikan) 0,153.

kritik yaitu sebesar 0,05 sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan lama kerja blok motorik antara grup B dengan grup BM.

Sehingga secara statistik rata-rata lama kerja blok motorik grup BM dan grup B tidak terdapat perbedaan secara signifikan, meskipun jika di lihat dari data ada perbedaan namun perbedaan tersebut hanya sedikit sehingga tidak dapat mencerminkan perbedaan yang sesungguhnya secara statistik .



Gambar 4.2. grafik lama kerja block sensorik dan motorik antara grup B dan grup BM.

4.3. PEMBAHASAN

Operasi pada ekstremitas atas adalah prosedur yang sering digunakan, baik dengan anestesi umum maupun dengan blok plexus brakialis. Blok plexus saraf perifer memiliki beberapa keuntungan, *ambulatory* lebih awal, resiko rendah terjadinya mual dan muntah, mengurangi nyeri, dan pemulihan lebih awal. Teknik blokade plexus brakialis dengan pendekatan infraklavikular merupakan pilihan yang baik dalam menghasilkan anestesi untuk ekstremitas atas. Faktor yang dapat mempengaruhi efektifitas dari teknik ini salah satunya adalah obat anestesi lokal yang digunakan.

Toksisitas obat anestesi lokal tergantung terhadap konsentrasi obat. Obat anestesi lokal dengan konsentrasi yang rendah dapat pula di

gunakan ketika obat anestesi lokal dalam volume yang besar dibutuhkan untuk anestesi. Larutan dengan konsentrasi yang tinggi dapat berguna untuk meningkatkan blokade motorik, namun dapat meningkatkan total dosis.

Berbagai penelitian telah dilakukan dengan menambahkan obat tambahan terhadap obat anestesi lokal pada blokade plexus brakialis untuk memperpanjang efek analgesia tanpa menghasilkan efek samping, tidak memperpanjang blokade motorik, serta dapat menurunkan dosis total obat anestesi lokal. Dalam penelitian ini peneliti menggunakan Midazolam (golongan benzodiazepine) sebagai obat tambahan pada blokade infraklavikular di mana mekanisme kerjanya pada reseptor reseptor benzodiazepine adalah bagian integral dari reseptor kompleks asam gamma – amino – butirat (GABA).

GABA adalah inhibitor neurotransmitter utama dalam otak. Pelepasan GABA kedalam celah sinap akan mempengaruhi kanal klorida pada membrane post sinaptik, pembukaan kanal ini akan diikuti masuknya ion klorida kedalam post sinaptik, sehingga terjadi hiperpolarisasi pada membrane sel, hal ini akan menghambat atau mencegah konduksi implus dan reaksi organ yang di pengaruhinya.

Diantara lokal anestesi yang di gunakan untuk blok plexus brakialis, bupivakain paling sering di gunakan karena durasi kerjanya yang lama , blok plexus brakialis hanya memiliki durasi analgesi post operatif yang pendek ketika digunakan sendiri tanpa tambahan . Berbagai macam

commit to user

obat tambahan telah dicoba untuk di kombinasikan dengan bupivacain untuk memperpanjang periode analgesia, sebagian besar kombinasi tersebut tidak efektif atau menyebabkan efek samping yang tidak dapat di terima.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui *MANFAAT PENAMBAHAN MIDAZOLAM PADA BUPIVACAIN UNTUK BLOK INFRAKLAVIKULAR*. Pada penelitian ini di dapatkan bahwa mula kerja blok sensorik dan motorik lebih cepat pada pasien yang menerima kombinasi midazolam dan bupivacain hal ini disebabkan karena efek lokal antinosisepitik yang dimiliki midazolam dan efek sinergistik adaditive terhadap obat anestesi lokal.

Pada penelitian ini juga didapat blok sensorik bertahan lebih lama jika di bandingkan dengan blok motorik, dikarenakan serabut serabut besar membutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi dari pada serabut serabut kecil, konsentrasi minimal lokal anestesi efektif untuk serabut motorik dengan dosis yang lebih besar dari pada serabut sensorik oleh karena itu fungsi motorik kembali normal sebelum persepsi nyeri pada dan durasi blok motorik lebih singkat dari blok sensorik, pada penelitian ini durasi untuk blok sensorik dan motorik tak berbeda antara dua grup.

Tidak terdapat efek sedasi dan amnesia pada penelitian ini, bila terdapat efek sedasi kemungkinan merupakan aksi dari midazolam pada CNS (central nervous system) jalur midazolam bisa mencapai CNS bukan melalui sirkulasi sistemik akan tetapi melalui cairan serebrospinalis

commit to user

(LCS), untuk menghasilkan efek sedasi dari pemberian midazolam secara sistemik di perlukan konsentrasi serum 200ng/ml. (Tomoki Nishiyama,1998)

Terdapat suatu penelitian yang meneliti mengenai efek penambahan midazolam terhadap obat anestesi lokal pada blok saraf perifer dengan menentukan mula kerja dan efikasi analgesi kombinasi bupivakain 0,5 % dengan midazolam yang dibandingkan dengan pemberian bupivakain 0,5% tunggal pada blok pleksus brakialis. Blokade yang dihasilkan oleh kedua perlakuan efektif untuk memfasilitasi pembedahan. Mula kerja blok sensorik dengan bupivakain 0,5% tunggal rata – rata $20 \pm 3,8$ menit dan lama kerja rata – rata $5,95 \pm 1,4$ jam. Sementara pada kombinasi bupivakain dengan midazolam mula kerja blok sensorik rata – rata $12 \pm 2,9$ menit dan lama kerja rata – rata $7 \pm 4,32$ jam.(Jarbo, 2005), pada penelitian tersebut menggunakan dosis bupivakain 0,5% sedangkan penelitian yang kami lakukan menggunakan dosis bupivakain 0,375% maka dengan menurunkan konsentrasi obat anestesi lokal akan menghindari komplikasi dan dosis toksik dari obat anestesi lokal tersebut.

Penelitian lain penggunaan bupivakain dan midazolam timbul neurotoksisitas pada penggunaan dosis besar, dan mungkin dengan dosis kecil tidak toksik sehingga interaksi analgetiknya yang sinergis dan kedua obat ini dapat mengurangi neurotoksisitas dan efek samping juga berkurang. (Tomoki ,N and Kazuo,H,2003).

Pada penelitian ini didapatkan mula kerja blok sensorik antara grup B dengan grup BM terdapat perbedaan yang bermakna dan mula kerja blok sensorik antara ke dua grup juga terdapat perbedaan yang bermakna, sedangkan pada lama kerja blok sensorik dan blok motorik pada kedua grup tidak bermakna .

Penambahan midazolam pada bupivakain untuk blok infraklavikular, bermanfaat dalam mempercepat mula kerja blok sensorik dan blok motorik sedangkan pada lama kerja blok sensorik dan motorik tidak bermakna.

