

LAPORAN PENELITIAN

Perbandingan Pengaruh Penambahan Fentanil 25 Mg dengan Midazolam 2 Mg pada Bupivakain Hiperbarik 10 Mg Terhadap Lama Analgesia dan Tekanan Darah pada Seksio Sesaria

Ruli Herman Sitanggang, Siti Harniati, Ike Sri Redjeki

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

RSUP. Dr. Hasan Sadikin-Bandung

Abstrak

Periode bebas nyeri setelah operasi adalah hal yang dibutuhkan oleh ibu untuk menjaga bayinya. Adjuvan yang biasa digunakan adalah golongan opioid, namun masih menimbulkan efek yang tidak menyenangkan, sedangkan midazolam 2 mg diketahui dapat memperpanjang lama analgesia anestesi spinal. Penelitian ini dengan desain eksperimental acak tersamar ganda, 40 ibu hamil ASA II, yang menjalani seksio sesaria dengan anestesi spinal. Subjek penelitian dikelompokkan menjadi 2 yaitu kelompok kombinasi 25 µg fentanil+10 mg bupivakain 0,5% (BF) dan kelompok kombinasi 2 mg midazolam+10 mg bupivakain 0,5% (BM). Lama analgesia dari 2 kelompok dinilai berdasarkan *numeric rating scale* (NRS). Data hasil penelitian dianalisis dengan uji t-test, uji Mann Whitney dan uji chi kuadrat. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok dalam penurunan tekanan darah sistol ($p>0,05$). Lama analgesia pada kelompok midazolam 217,5 (39,32) menit lebih lama dibanding dengan kelompok fentanil 124,0 (10,83) menit. Simpulan adalah penambahan 2 mg midazolam dapat memperpanjang lama analgesia dibanding dengan 25 µg fentanil tanpa penurunan tekanan darah.

Kata kunci: Adjuvan, anestesi spinal, fentanil, midazolam, seksio sesarea.

Duration of Analgesia and Blood Pressure by Giving Midazolam 2 mg Compared to Fentanyl 25 mcg in Hyperbaric Bupivacaine 10 mg During Cesarean Delivery

Abstract

Pain free episode after Cesarean delivery is needed by the mother to take care the baby. Opioid is the most common adjuvant used in spinal anesthesia, but still has unpleasant side effects, while Midazolam 2 mg is known to prolong analgesia. This study was using randomized double-blind experimental design. The subject of this study is 40 pregnant women with ASA II who underwent Cesarean delivery with spinal anesthesia. Research subjects are divided into 2 groups of study. The first group was given a combination of Fentanyl 25 mcg + 0.5% Bupivacaine 10 mg (BF) while the second group was given Midazolam 2mg+0.5% Bupivacaine 10 mg (BM). The duration of analgesia in 2 groups was assessed using a numeric rating scale (NRS). Then the data were analyzed using T-test, Mann Whitney test and Chi square test. The results showed no significant difference in both groups in a decrease of systolic blood pressure ($p>0.05$). Duration of analgesia in Midazolam group is 217.5 (39.32) minutes longer than Fentanyl group 124.0 (10.83) minutes. The conclusion is additional Midazolam 2 mg may prolong analgesia compared with Fentanyl 25 mcg without a decrease in blood pressure in Caserean delivery.

Key words: Adjuvant, cesarean section, fentanyl, midazolam, spinal anesthesia

Korespondensi: Ruli Herman Sitanggang, dr., SpAn., KIC., KAP., M. Kes Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jl. Jamrud III/ 1 Permata Cimahi Mobile 0811228676 Email ruli.sitanggang@yahoo.com

Pendahuluan

Perempuan yang akan melahirkan merupakan kelompok yang berisiko tinggi karena kehamilan menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis yang memengaruhi respons ketika dilakukan tindakan anestesi.^{1,2}

Teknik anestesi pada seksio sesarea dapat dilakukan dengan teknik anestesi umum maupun teknik anestesi regional.^{1,2} Dalam kurun waktu 1/4 abad terakhir, teknik anestesi pada obstetrik menunjukkan peningkatan penggunaan teknik anestesi regional untuk seksio sesaria maupun persalinan normal.³ Survei pada tahun 2002 di Inggris menunjukkan 95% dari seksio sesarea elektif dan 87% dari seksio sesarea emergensi dilakukan dalam regional anestesi.⁴ Sebanyak 80% seksio sesarea menggunakan teknik anestesi spinal atau dikombinasikan dengan epidural.⁴ Peningkatan ini disebabkan tingginya risiko komplikasi jalan napas pada ibu bila dilakukan anestesi umum yang menyebabkan angka kematian ibu 17 kali lebih tinggi. Pemakaian anestesi regional dapat menurunkan angka kematian ibu di Amerika Serikat sejak tahun 1965 sampai tahun 1988–1990 sebanyak 1,7 per 1.000.000 kelahiran hidup.⁵

Teknik anestesi regional dan obat anestesi lokal yang ideal sangat penting untuk mendapatkan hasil yang memuaskan serta aman, dan harus memenuhi syarat blokade sensoris dan motorik yang adekuat, mula kerja yang cepat, tidak neurotoksik, dan pemulihan blokade motorik yang cepat setelah operasi sehingga mobilisasi dapat lebih cepat dapat dilakukan.^{1,2}

Anestesi spinal mempunyai keuntungan lebih banyak dibandingkan dengan anestesi epidural. Anestesi spinal lebih mudah dilakukan, waktu untuk pelaksanaan lebih cepat, mula kerja yang dapat terprediksi dan lebih cepat, menghasilkan tingkat anestesi yang lebih sempurna, dan tidak mempunyai efek samping sistemik obat yang serius dikarenakan menggunakan dosis obat yang lebih minimal.^{1,2} Keuntungan dilakukan anestesi regional pada operasi seksio sesaria selain mula kerja dan masa pulih yang lebih cepat, keinginan ibu untuk tetap sadar pada saat kelahiran bayinya sehingga nantinya dapat membagi pengalaman kepada keluarga.³

Saat ini teknik anestesi spinal menggunakan bupivakain 0,5% hiperbarik yang apabila diberikan sebagai obat tunggal memberikan durasi kerja obat yang relatif pendek, sehingga dibutuhkan pemberian obat analgetik lain yang lebih cepat.⁶ Efek samping lain yaitu gangguan hemodinamik pasien berupa hipotensi (45%–85%) yang dapat membahayakan kehidupan ibu maupun bayi, dan juga mual-muntah (30%) dikarenakan oleh blok simpatis yang terlalu tinggi.⁷

Pencegahan untuk kejadian hipotensi dapat dilakukan dengan pemberian cairan preloading ataupun *co-loading*, kejadian hipotensi tidak sepenuhnya dihilangkan, namun dapat dikurangi.⁴ Pemakaian lokal anestetik dosis kecil dapat mengurangi kejadian hipotensi, namun lama kerja dari obat tersebut akan menjadi pendek. Beberapa penelitian menggunakan bupivakain untuk spinal anestesi seksio sesarea dengan dosis 9–15 mg.⁴ Untuk memperpanjang lama analgesia anestesi spinal salah satunya dengan menambahkan obat-obat adjuvan pada anestesi lokal yang digunakan seperti opioid, ketamin, klonidin, dan neostigmin.^{7–10} Penambahan opioid sebagai adjuvan dapat memperpanjang dari lama kerja anestesi spinal, akan tetapi penggunaannya terbatas karena sering ditemukan berbagai efek samping seperti *pruritus*, retensi urin, depresi pernapasan, gangguan hemodinamik, *nystagmus*, mual muntah.⁷

Fentanil merupakan salah satu jenis opioid yang sekarang banyak digunakan sebagai obat adjuvan. Fentanil mempunyai mula kerja yang cepat dan durasi yang pendek, akan tetapi durasi ini tergantung pada dosis yang dipakai.¹¹ Penelitian tentang penambahan fentanil 25 µg pada bupivacaine 0,5% untuk operasi seksio sesarea memberikan lama kerja 150–240 menit dengan angka efek samping *pruritus* yang masih cukup tinggi yaitu 40 % (12 orang), mual muntah 13 %, dan pusing 10 %.¹² Penelitian lain yang menambahkan fentanil 25 µg pada bupivakain 0,75 % untuk operasi ekstremitas bawah atau operasi genitourinaria masih didapatkan kejadian hipotensi sebanyak 43 %.¹³

Menjadi sebuah tantangan untuk memberikan obat anti nyeri untuk operasi seksio sesarea dengan lama kerja yang panjang dan efek samping yang

minimal terhadap hemodinamik, mual muntah dan tidak menyebabkan *pruritus*, sehingga lebih cepat terjadi proses kebersamaan dan perawatan bayi oleh ibu.⁴

Midazolam merupakan suatu derivat GABA- α agonis yang mempunyai efek analgesia pada medula spinalis.¹³⁻¹⁵ Sejak awal tahun 1980-an telah dilaporkan oleh beberapa peneliti bahwa penggunaan midazolam intratekal mempunyai efek antinospesitif dan analgesia yang efektif pada binatang percobaan dan manusia¹⁵ dan tahun 1986 untuk pertama kali midazolam digunakan sebagai obat anti sakit setelah operasi yang diberikan pada manusia dengan cara intratekal.¹⁵

Beberapa peneliti yang lain menyatakan bahwa midazolam sebagai adjuvan pada anestesi spinal tidak terbukti menyebabkan neurotoksik ataupun inflamasi pada medula spinalis dan meningen. Secara klinis, tidak terdapat efek samping yang dilaporkan setelah penggunaan midazolam pada anestesi spinal dan epidural pada manusia.¹⁵⁻¹⁷

Penelitian dengan menggunakan midazolam 1 mg dan midazolam 2 mg sebagai suatu adjuvan intratekal 5 mg bupivakain 0,5 % hiperbarik untuk operasi hemoroid menghasilkan lama analgesia 2 jam dan 4,5 jam dan permintaan obat analgetik selama 24 jam pertama lebih kecil dibandingkan dengan pada kelompok yang tidak mendapatkan tambahan midazolam.¹⁵

Penelitian ini untuk membandingkan efektifitas antara penambahan 2 mg midazolam dengan 25 μ g fentanil terhadap 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik untuk operasi orthopedi, ekstremitas bawah, menunjukkan bahwa dengan penambahan midazolam 2 mg dapat memperpanjang lama kerja blokade sensorik $194,4 \pm 26,9$ menit dibanding penambahan 25 μ g fentanil $118,6 \pm 23,7$ menit.¹⁸

Penelitian lain yang dilakukan pada tahun 2011 yaitu membandingkan antara klonidin 75 μ g, fentanil 25 μ g, dan midazolam 2,5 mg sebagai adjuvan anestesi spinal pada 11 mg bupivakain 0,5 % hiperbarik untuk operasi seksio sesarea dengan hasil lama kerja untuk midazolam $270,54 \pm 36,22$ menit.¹⁹

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan besar penurunan tekanan darah dan perbedaan lama analgesia dari penambahan 25 μ g fentanil dengan 2 mg midazolam pada 10 mg bupivakain 0,5% hiperbarik yang diberikan

secara intratekal pada operasi seksio sesarea.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *randomized controlled trial* (RCT) dengan subjek penelitian ini pasien yang akan menjalani operasi seksio sesaria yang datang ke RS Hasan Sadikin Bandung pasien wanita hamil yang direncanakan untuk operasi seksio sesarea, pasien status fisik *American's Society of Anesthesiologist* (ASA) II dan bersedia mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Pasien tidak termasuk sebagai objek penelitian apabila pasien adalah wanita hamil yang akan melahirkan dengan tinggi badan <145 cm, kehamilan beresiko tinggi, hipertensi dalam kehamilan, gawat janin, gemelli, dan adanya kontraindikasi untuk dilakukan regional anestesi. Subjek dikeluarkan dari penelitian bila mendapatkan tambahan jenis anestesi lainnya atau bila setelah dilakukan spinal anestesi ternyata obat anestesi spinal yang diberikan tidak efektif dan harus dilakukan anestesi umum.

Besarnya sampel penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel untuk menguji dua proporsi, taraf kepercayaan (α) 95% dan besarnya uji kekuatan (β) 90%, didapatkan jumlah sampel 20 orang untuk tiap kelompok perlakuan sehingga jumlah semua sampel adalah 40 orang. Data dianalisis secara statistik dengan uji-t untuk membandingkan perbedaan dua rata-rata, uji *Chi-khuadrat* dan *Mann Whitney* untuk membandingkan perbedaan antara dua proporsi data kualitatif, menggunakan *statistical product for service solution* (SPSS) 13.0 for Windows.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik dari Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin/ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, pasien yang masuk kedalam kriteria inklusi, eksklusi, dan telah menyetujui *informed consent* kemudian dilakukan randomisasi dengan menggunakan tabel bilangan random. Pasien dibagi kedalam dua kelompok, yaitu kelompok F dan kelompok M. Dilakukan pemasangan jalur vena dengan canula no.18 (Introcan® B-Braun), alat pantau EKG, tekanan darah non-invasif, dan pulse oksimetri *Lifescope 14 Nihon Kohden*. Data mengenai tekanan darah sistolik, diastol, tekanan

darah arteri rata-rata, laju nadi, laju napas dan saturasi oksigen ketika masuk kamar operasi dicatat.

Sebelum dilakukan tindakan teknik anestesi spinal, pasien diberi infus cairan pratindakan Ringer Laktat 20 mL/kgBB dan tidak diberikan premedikasi. Anestesi spinal dilakukan dengan posisi pasien duduk membungkuk dengan jarum spinal Quinke 25G di celah vertebra lumbal 3–4 dengan pendekatan median dan *bevel* jarum spinal menghadap ke arah lateral. Saat didapatkan aliran cairan serebrospinal yang jernih *bevel* jarum diputar ke arah kepala dan kemudian larutan anestesi lokal disuntikan selama 10 detik. Pasien ditidurkan kembali posisi terlentang dengan meletakkan satu bantal kecil dibawah panggul kanan, diberikan oksigen 2–3 L/menit via nasal.

Dilakukan pencatatan data tekanan darah sistol, diastolik, arteri rata-rata, laju nadi, laju napas dan saturasi oksigen sebelum dan setelah dilakukan anestesi spinal. Pencatatan juga dilakukan bila ada efek samping dari anestesi spinal. Pencatatan data dilanjutkan setiap 1 menit selama 15 menit pertama, kemudian setiap 5 menit sampai 60 menit pertama dan selanjutnya tiap 10 menit sampai operasi selesai.

Waktu mula kerja analgesia di level T₆ yang diukur dengan tes *pin-prick* telah tercapai pasien sudah siap dilakukan operasi. Bila terjadi hipotensi yaitu bila tekanan darah arteri rata-rata turun sampai 20% atau tekanan darah sistol $\leq$ 90 mmHg pasien diberi efedrin 5 mg intravena. Bila terjadi bradikardi, yaitu laju nadi $\leq$ 50 x/menit, pasien diberi *sulfas atropin* 0,5 mg intravena.

Selama operasi berlangsung pasien diberikan cairan 1–1,5 mL/kgBB dengan menggunakan RL. Dilakukan pencatatan banyaknya penggunaan cairan, penggunaan efedrin, jumlah cairan selama operasi, jumlah pendarahan, dan lama operasi.

Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke ruang pemulihan dan diobservasi, dilakukan pemantauan tanda-tanda vital, SpO₂, lama blok sensoris dan total durasi analgesia, kejadian mual muntah. Setiap pasien kelompok F dan kelompok M diberikan pertanyaan mengenai kapam mulai dirasakan sakit dengan menggunakan *visual analog scale (VAS)* dengan nilai 0–10, dimana 0=tidak sakit, dan 10=sangat sakit atau sakit yang tidak tertahan.

Apabila pasien mengalami sakit dengan nilai VAS lebih dari 3 maka penanganan pertama adalah dengan pemberian petidin 25 mg intravena dan mulai diberikan analgetik drip yang sudah disiapkan yaitu tramadol 4 mg/kg dalam cairan *Ringer's lactate* 500 mL, 1 mL/kgBB/jam. Apabila pasien merasakan mual maka untuk penanganannya diberikan metoklopramid 10 mg intravena. Pasien dipindahkan ke ruang perawatan bila sudah tidak ada blok motorik dan tidak merasakan sakit ataupun keluhan-keluhan lain.

Hasil

Penelitian dilakukan terhadap 40 pasien wanita hamil dengan status fisik ASA II yang menjalani operasi seksio sesarea di kamar operasi COT lantai 3 RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok bupivakain+midazolam (M) dan kelompok bupivakain+fentanil (F). Setiap kelompok terdiri atas 20 orang. Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel berikut.

Berdasarkan dari tabel karakteristik umum subjek terlihat hasil uji statistik menggunakan *independent t-test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia, berat badan, hemodinamik awal, respirasi, serta saturasi oksigen (SpO₂) antara kelompok M dan kelompok F dengan nilai $p>0,05$.

Pada tabel ini juga dapat dilihat bahwa dengan uji statistik menggunakan Uji Mann Whitney pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada tinggi badan, BMI, jumlah cairan, jumlah perdarahan, dan lama puasa antara kelompok M dan kelompok F dengan nilai $p>0,05$.

Perbandingan pada penurunan tekanan darah sistolik tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 4.2. Berdasarkan tabel 4.2 terlihat dengan uji statistik menggunakan *independent t-test* dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam penurunan tekanan darah sistolik antara kedua kelompok pada pengamatan T-1 sampai T-15 dengan nilai $p>0,05$.

Penurunan dari tekanan darah sistolik akan dipertahankan tidak melebihi dari 20% tekanan

darah awal pasien. Perbandingan pada penurunan tekanan darah sistolik antara kedua kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang tidak bermakna.

Perbandingan penurunan tekanan sistolik antara pemberian anestesi spinal M dengan kelompok F dapat dilihat pada gambar 1.

Perbandingan penurunan tekanan arteri rata-rata antara kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3

Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat bahwa penurunan tekanan arteri rata-rata dipertahankan tidak lebih dari 20%. Perbandingan penurunan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian Kedua Kelompok Perlakuan

Karakteristik	Pemberian		Nilai p
	M (n=20)	F (n=20)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Usia (tahun)	29,6 (6,0)	28,2 (6,2)	0,458*
Berat badan (Kg)	64,5 (5,7)	62,5 (6,6)	0,321*
Tinggi badan (cm)	154,7 (4,8)	152,9 (4,9)	0,108**
BMI (kg/m ²)	26,9 (1,6)	26,7 (1,8)	0,925**
Tekanan darah awal (mmHg)			
Sistolik	125,1 (8,7)	128,8 (11,7)	0,258*
Diastolik	79,3 (2,2)	76,5 (8,6)	0,157*
Arteri rata-rata	93,9 (9,2)	92,7 (9,5)	0,700*
Laju nadi (x/mnt)	101,1 (7,9)	105,8 (7,4)	0,057*
Respirasi (x/mnt)	25,4 (2,1)	25,6 (1,5)	0,796*
Saturasi (%)	98,7 (0,4)	99,1 (0,5)	0,055*
Lama Puasa (Jam)	5,7 (2,2)	5,4 (2,1)	0,862**
Jumlah Cairan (mL)	1395,0 (143,2)	1310,0 (207,5)	0,174**
Perdarahan (mL)	467,5 (69,3)	475,0 (57,4)	0,602**
Lama operasi (mnt)	72,2 (18,6)	61,1 (11,7)	0,029*

Keterangan: * Nilai p dihitung berdasarkan uji-t, $p > 0,05$ = tidak bermakna

** Nilai p dihitung berdasarkan Uji Mann-Whitney, $p > 0,05$ = tidak bermakna

Tabel 2 Perbandingan Penurunan Tekanan Darah Sistolik antara Pemberian Anestesi Spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Anestesi Spinal Bupivakain + Fentanil (F)

Waktu	Kelompok		Nilai p
	M (n=20)	F (n=20)	
	Mean (SD) (%)	Mean (SD) (%)	
T.1 – 0	3,66 (7,6)	6,17 (5,5)	0,239
T.2 – 0	10,24 (6,9)	12,89 (8,9)	0,299
T.3 – 0	15,87 (5,1)	16,70 (11,0)	0,762
T.4 – 0	19,42 (7,4)	19,81 (8,2)	0,876
T.5 – 0	19,62 (11,6)	20,02 (7,4)	0,898
T.6 – 0	19,17 (9,1)	19,34 (9,5)	0,954
T.7 – 0	17,40 (11,8)	19,56 (10,4)	0,545
T.8 – 0	17,15 (9,6)	20,10 (9,3)	0,332
T.9 – 0	16,64 (10,9)	18,86 (9,9)	0,505
T.10 – 0	16,22 (10,4)	18,72 (10,8)	0,459
T.11 – 0	15,53 (10,8)	15,76 (14,0)	0,954
T.12 – 0	15,12 (11,7)	16,99 (10,4)	0,597
T.13 – 0	15,26 (9,9)	14,27 (10,2)	0,759
T.14 – 0	13,92 (10,1)	13,15 (9,8)	0,809
T.15 – 0	11,22 (9,6)	11,17 (9,4)	0,986

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan uji-t, nilai $p > 0,05$ = tidak bermakna

Tabel 3 Perbandingan Penurunan Tekanan Arteri Rata-rata antara Pemberian Anestesi Spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Anestesi Spinal Bupivakain + Fentanil (F)

Waktu	Kelompok		Nilai p
	M (n=20)	F (n=20)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
T.1 – 0	3,38 (5,4)	4,27 (9,8)	0,726
T.2 – 0	8,32 (4,2)	12,18 (5,9)	0,023
T.3 – 0	10,79 (4,4)	16,18 (7,4)	0,008
T.4 – 0	17,41 (7,0)	19,19 (6,9)	0,427
T.5 – 0	20,05 (7,0)	19,32 (7,0)	0,743
T.6 – 0	19,08 (6,3)	18,31 (6,7)	0,714
T.7 – 0	13,63 (14,5)	15,57 (12,0)	0,647
T.8 – 0	15,62 (5,5)	18,14 (8,0)	0,252
T.9 – 0	15,18 (5,9)	17,65 (8,5)	0,293
T.10 – 0	16,63 (5,3)	17,16 (8,3)	0,816
T.11 – 0	15,55 (6,1)	15,60 (8,6)	0,985
T.12 – 0	15,70 (6,9)	15,61 (7,7)	0,970
T.13 – 0	17,15 (5,3)	13,21 (7,4)	0,060
T.14 – 0	14,50 (6,7)	11,89 (7,4)	0,249
T.15 – 0	12,89 (5,7)	10,59 (7,4)	0,277

Keterangan : nilai p dihitung berdasarkan uji t, nilai $p > 0,05$ = tidak bermakna

tekanan arteri rata-rata antara kedua kelompok tidak bermakna pada kedua kelompok perlakuan, kecuali pada menit kedua dan ketiga perbandingan penurunan tekanan arteri rata-rata antara kedua kelompok bermakna dengan nilai $p = 0,023$ dan $p = 0,008$.

Perbandingan pada penurunan tekanan arteri rata-rata antara pemberian anestesi spinal pada kelompok M dengan kelompok F dapat dilihat pada gambar 2. Perbandingan untuk lama kerja analgesia pada kelompok F dengan kelompok M dapat dilihat pada gambar 3.

Berdasarkan gambar 3 terlihat rata-rata lama

analgesia pada kelompok M lebih panjang yaitu $217,5 \pm 39,32$ menit dibanding dengan kelompok F yang memberikan lama analgesia $124,0 \pm 10,83$ menit, dan berdasarkan hasil uji statistik dengan Uji Mann-Whitney didapatkan hasil yang sangat bermakna dengan $p < 0,001$.

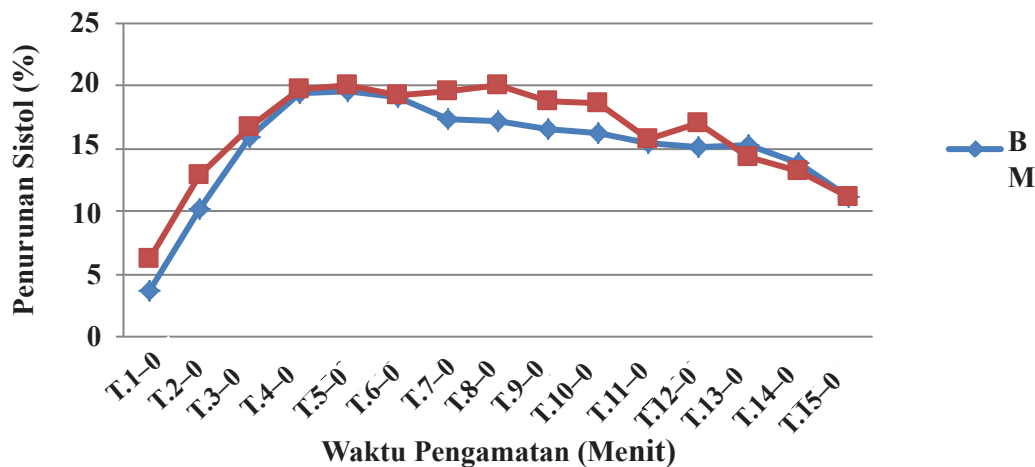
Efek samping yang ditemukan pada penelitian ini seperti tertera pada tabel 5. Pada penelitian ini didapatkan perbandingan efek samping hipotensi antara kedua kelompok tidak bermakna dengan nilai $p = 0,501$.

Efek samping sedasi didapatkan pada 16 orang (80%) kelompok M, sedangkan pada kelompok F

Tabel 4 Efek Samping Intraoperatif

Efek samping	Perlakuan		Nilai p
	Midazolam	Fentanil	
Hipotensi	5 (25%)	8 (40%)	0,501
Bradikardia	-	-	-
Penurunan Saturasi	-	-	-
Nausea	-	-	-
Pruritus	-	4 (20%)	0,106
Sedasi	16 (80%)	3 (15%)	0,000

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan Uji Eksak Fisher, $p \leq 0,05$ = bermakna, $p \leq 0,01$ = sangat bermakna, $p > 0,05$ = tidak bermakna.



Gambar 1 Perbandingan Penurunan Tekanan Darah Sistolik antara Pasien yang diberikan Anestesi spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Pasien yang diberikan Anestesi Spinal Bupivakain+Fentanil (F)

didapatkan 3 orang (15%) dan perbandingan efek sedasi pada kedua kelompok sangat bermakna dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,01$), sedangkan efek samping *pruritus* didapatkan pada 4 orang pada kelompok F yang mana tidak didapatkan pada kelompok M.

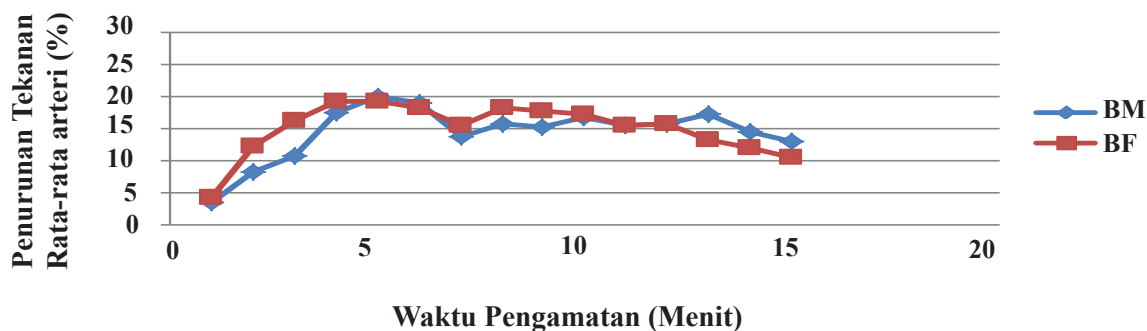
Perbandingan jumlah efedrin yang diberikan pada kelompok M dan kelompok F menunjukkan tidak berbeda bermakna dengan nilai $p=0,411$. Pada kelompok M rata-rata efedrin yang dipakai $6,75 \pm 5,2$ mg dan pada kelompok F $5,50 \pm 4,2$ mg.

Pembahasan

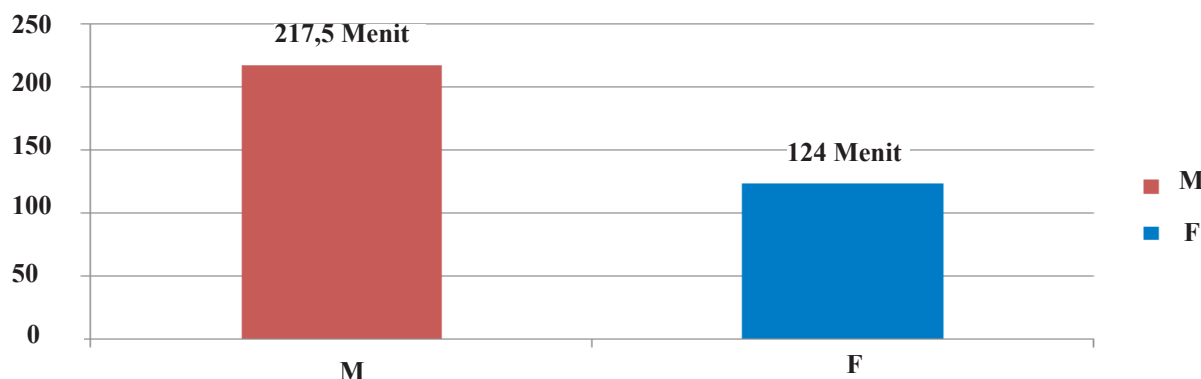
Pada penelitian ini didapatkan hasil uji statistik

terhadap karakteristik subjek penelitian dengan menggunakan *independent t-test* dan Uji-Mann Whitney dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia, berat badan, hemodinamik awal, respirasi, saturasi oksigen, tinggi badan, BMI, pada kedua kelompok dengan nilai $p>0,05$, hasil ini menunjukkan kedua kelompok memiliki karakteristik yang seragam sebelum dilakukan perlakuan.

Hasil yang sama juga ditemukan pada variabel lama puasa, jumlah cairan yang diberikan, dan jumlah perdarahan. Hal ini menunjukkan bahwa variabel pengganggu yang dapat memengaruhi



Gambar 2 Perbandingan Tekanan Arteri Rata-Rata antara Pemberian Anestesi Spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Anestesi Spinal Bupivakain + Fentanil (F)



Gambar 3 Perbandingan Lama Analgesia antara Pemberian Anestesi Spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Anestesi Spinal Bupivakain + Fentanil (F)

hasil pada penelitian ini juga dapat disingkirkan sehingga secara statistik subjek yang diteliti adalah homogen dan layak untuk dibandingkan.

Dengan cara menurunkan dosis obat anestetika lokal pada anestesi spinal diharapkan akan dapat menurunkan angka kejadian hipotensi. Namun, dengan dosis obat yang rendah berkaitan dengan blokade sensorik (analgesia) yang kurang efektif untuk pembedahan. Untuk mempertahankan kualitas analgesia, ditambahkan opioid lipofilik yang bekerja selektif pada jaras nyeri (sensorik),^{1,4,19} akan tetapi pemberian opioid dapat memberikan efek samping yang mengganggu kenyamanan baik pada pasien ataupun anesthesiolog seperti pruritus. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek dari fentanil dan midazolam terhadap penurunan tekanan darah dan menilai lama kerja midazolam sehingga dapat dipakai sebagai adjuvan alternatif selain fentanil yang biasa dipakai.

Pada penelitian ini, obat anestetika spinal yang digunakan adalah kombinasi fentanil 25 µg dengan 10 mg bupivakain 0,5% hiperbarik dan kombinasi midazolam 2 mg dengan 10 mg bupivakain 0,5% hiperbarik. Pada penurunan tekanan darah pada kedua kelompok perlakuan tidak jauh berbeda. Untuk penurunan tekanan

darah sistol pada kelompok midazolam berkisar $3,66 \pm 7,6$ (%) sampai $19,62 \pm 11,65$ (%), sedang pada kelompok fentanil berkisar $6,17 \pm 5,5$ (%) sampai $20,10 \pm 9,35$ (%), dan perbandingan antara keduanya menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai $p \geq 0,05$.

Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan pada penelitian lain yang menyebutkan bahwa intratekal midazolam tidak mempengaruhi laju nadi dan tekanan arterial,¹⁴ dan intratekal dengan menggunakan 10 mg bupivakain 5% ditambah 25 µg fentanil didapatkan penurunan tekanan darah sampai 15% dari tekanan darah awal.²⁰ Jadi penurunan tekanan darah lebih disebabkan karena obat lokal anestetik yang dipakai.

Intratekal midazolam telah diketahui memiliki efek analgesia dan dapat memperpanjang lama kerja obat anestetik lokal.¹⁹ Mekanisme midazolam dalam menyebabkan efek analgesia telah diteliti oleh beberapa peneliti.^{19,20} Pada penelitian ini lama analgesia pada kelompok M ($217,50 \pm 39,3$ menit) lebih panjang bila dibandingkan dengan kelompok F ($124,00 \pm 10,8$ menit). Lama analgesia midazolam pada penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Prakash dkk yang menyebutkan bahwa lama analgesia yang ditimbulkan setelah pemberian kombinasi

Tabel 5 Perbandingan Jumlah Efedrin yang digunakan antara Pemberian Anestesi Spinal Bupivakain + Midazolam (M) dengan Anestesi Spinal Bupivakain + Fentanil (F)

Jumlah Efedrin	Kelompok				Nilai p
	M		F		
	Rata-rata	SB	Rata-rata	SB	
	6.75	5.2	5.50	4.2	
					0.411

midazolam 2 mg dengan 10 mg bupivakain 0,5% untuk operasi seksia sesaria adalah $6,1 \pm 1,0$ jam. Pada penelitian yang menggunakan kombinasi 2 mg midazolam dengan lignokain secara intratekal, lama analgesia mencapai $196,5 \pm 3,3$ menit.²⁰

Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan midazolam pada anestesi lokal mempunyai efek antinosisepsi melalui reseptor nyeri yaitu GABA_A, kappa, delta di medulla spinalis sehingga dapat memperpanjang efek analgesia anestetika lokal yang diberikan secara intratekal. Efek analgesia ini dapat dinetralkan oleh antagonis opiat (nalokson), antagonis benzodiazepin (flumazenil) dan antagonis GABA_A (bicuculine).⁴⁰

Pada penelitian ini didapatkan beberapa efek samping yang ditemukan pada kelompok perlakuan. Pada kelompok kombinasi midazolam + bupivakain didapatkan hipotensi sebanyak 5 orang (25%) dan efek yang mengalami sedasi 16 orang (80%), sedangkan pada kelompok kombinasi fentanil + bupivakain didapatkan efek samping hipotensi 8 orang (40%), mengalami pruritus 4 orang (20%), dan yang mengalami sedasi 3 orang. Efek samping lain seperti bradikardi, penurunan saturasi, mual muntah tidak ditemukan pada penelitian ini.

Simpulan

Berdasarkan pengujian hasil penelitian dan pembahasan dapat dirumuskan simpulan bahwa anestesi spinal dengan menggunakan kombinasi 2 mg midazolam dan 10 mg bupivakain 0,5% memberikan penurunan tekanan darah yang tidak berbeda dengan kombinasi 25 µg fentanil dan 10 mg bupivakain 0,5% dengan lama analgesi yang lebih lama untuk operasi seksio sesaria.

Daftar Pustaka

1. Tetzlaff JE. Spinal, epidural & caudal blocks. Dalam: Morgan GE, Michail MS, penyunting Clinical anesthesiology. Edisi ke-3, New York: Mc Graw. Hill Co;2002:253–82.
2. Lubenow TR, Ivankovich AD, Mc Carthy RJ. Management of acute post operative pain. Dalam: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, penyunting. Handbook of clinical anesthesia. Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997:740–57.
3. Wlody D. Complications of regional anesthesia in obstetrics. Clin Obstetrics Gynaecol. 2003;46:667–8.
4. Velde VD. Spinal anesthesia in the obstetric patient: prevention and treatment of hypotension. Acta Anaesth. Belg. 2006;57:383–6.
5. Wickwire JC, Gross JB. From preop to postop: cesarean delivery from the anesthesiologist point of view. Clin Obstetrics Gynaecol. 2004;47:299–316.
6. Dahlgren G, Hultstrand C, Jacobson J, Norman M, Eriksson EW, Martin H. Intrathecal sufentanil, fentanil, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. Anesth Analg. 1997;85:1288–93.
7. Chaney MA. Side effects of Intrathecal and epidural opioids. Can J Anaesth. 1995;42:10,891–903.
8. Hussain AM, Buhary BM, Tamanna Z. Comparative study of intrathecal midazolam and ketamine with bupivacaine for post-operative analgesia in lower limb and perianal surgery. 2012;23(2):259–67.
9. Eisenach JC, De Kock M. A2 adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. Anesthesiol. 1996;85(3):655–74.
10. Liu SS, Hodgson PS, Moore JM. Dose response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. Anesthesiol. 1999;90(3):710–17.
11. Harbhej S, Jay Y, Thornton K, Giesecke AH. Intrathecal fentanil prolongs sensory bupivacaine spinal block. Can J Anaesth. 1995;42(11):987–91.
12. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanil in patients undergoing cesarean section. Anesth Analg. 1992;74:653–7.
13. Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. Br J Anaesth. 1983;54:541–55.
14. Kim MH, Lee YM. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients

- undergoing haemorrhoidectomy, *Br J Anesth.* 2001;86(1):77–9.
15. Adam P, Tucker MB, Fanzca. Intrathecal Midazolam I : a cohort study investigating safety. *Anesth Analg.* 2004;98:1512–20.
 16. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand.* 2003;47:1101–5.
 17. Juliana, Nawawi M, Husi H. Perbandingan efektivitas penambahan 2 mg midazolam dengan 25 µg fentanil pada 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik secara anestesi spinal untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah. *Majalah Anestesia & Critical Care* 2007;25:115–28.
 18. Bhure A, Kaliot N, Ingley P, Gadkari CP. Comparative study of intrathecal hyperbaric bupivacaine with clonidine, fentanyl, and midazolam for quality of anaesthesia and duration of post-operative pain relief in patients undergoing elective caesarean section. *People's Journal of Scientific Research.* 2011;5(1)
 19. Ankorn C, Casey WF. Spinal anaesthesia – a practical guide, Dalam: Wilson I, Eltringham R penyunting. *Update in anaesthesia.* World Anaesthesia 1993;3:1–15.
 20. Wilkinson D. Low spinal anaesthesia for caesarian section. *S Afr Fam Pract.* 1993;14:7–10.