

Comparison of Effectivity between 2 mg Midazolam and 25 µg Fentanyl Added to 12.5 mg Bupivacaine 0.5% Hyperbaric for Spinal Anesthesia in Lower Extremity Orthopedic Surgery | 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

JULIANA, MUTHALIB NAWAWI, HUSI HUSAENI

Abstract

Background and Objectives A research pertaining the addition of midazolam into bupivacaine is still few, especially in Indonesia. It has never been studied and the author interested to find out whether midazolam is an effective adjuvant to increase the onset and lengthen the duration of action compared to the combination of fentanyl bupivacaine in spinal anesthesia during lower extremity orthopedic surgery.

Methods: This study was conducted on 36 patients, ASA I-II, aged 20-60 years old who underwent orthopedic surgery will spinal anesthesia. Patients were divided into 2 groups. Group I by adding 2 mg of midazolam into 12,5 mg 0,5% hyperbaric bupivacaine + 0,1 mL saline whereas group II 25 µg fentanyl into 12,5 mg 0,5% hyperbaric bupivacaine as a control group. Patients were given a preloading of Ringer's lactate 20 ml Bw¹ 15 minutes before spinal anesthesia. The onset and the duration of sensoric and motoric as well as the side effect were recorded. The results were analyzed statistically by using t test, Mann-Whitney, Fisher exact and chi square test.

Results: The statistical calculation showed that the onset of sensoric and motoric blockade in midazolam group and fentanyl group were equal (2,9±1,4 minutes) versus (3,4±0,8 minutes) (p>0,05) and (5,6±1,0 minutes) versus (5,9±1,4 menit), respectively (p>0,05). The duration of sensoric blockade was longer in midazolam group. The T₁₂ regression in midazolam group and fentanyl group were (194,4±26,9 minutes) and (118,6±23,7

minutes) respectively (p<0,01). Patients began complaining of VAS₃ pain and it was longer in midazolam group compared to (337,1±170,6 minutes) the fentanyl group (192,4±64,6 menit) (p<0,01). The duration of motoric blockade were equally between midazolam group and fentanyl group (189±59,4 minutes) versus (170,6±39,6 minutes) (p>0,05). The sedation scale was higher in midazolam group than fentanyl group (p<0,01). There were no differences in blood pressure, heart rate, peripheral oxygen saturation, respiratory rate, hypotension, bradycardia, pruritus as well as nausea vomiting in both groups, (p>0,05).

Conclusion: This study is by adding 2 mg midazolam into 12,5 mg 0,5% hyperbaric bupivacaine can prolong the duration of sensoric blockade in spinal anesthesia during lower extremity orthopedic surgery.

Keywords: Midazolam, fentanyl, bupivacaine, spinal anesthesia, orthopedic surgery.

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Penelitian tentang penambahan midazolam pada bupivakain masih sangat sedikit, bahkan di Indonesia belum pernah dilakukan penelitian sehingga peneliti tertarik

Juliana, Muthalib Nawawi, Husi Husaeni
Bagian Anestesiologi dan Reanimasi FK Unpad
RS dr. Hasan Sadikin - Bandung

untuk mengkaji pengaruh efektivitas midazolam sebagai adjuvan pada bupivakain terhadap mula kerja dan lama kerja blokade spinal anestesi pada operasi ortopedi ekstremitas bawah dibandingkan dengan penambahan fentanil pada bupivakain.

Metode: Penelitian dilakukan terhadap 36 pasien, ASA I-II, dan berumur 20-60 tahun yang menjalani operasi ortopedi dengan anestesi spinal. Pasien dibagi 2 kelompok. Kelompok I menggunakan 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah 2 mg midazolam + 0,1 mL NaCl%, sedangkan kelompok II menggunakan 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik ditambah 25 µg fentanil. Pasien diberi cairan ringer laktat 20 mL/KgBB sebagai *preloading* 15 menit sebelum tindakan anestesi spinal. Dicatat mula kerja, lama kerja blokade sensorik dan motorik, serta efek samping. Data hasil penelitian diuji dengan uji-t, Mann-Whitney, uji eksak fisher, dan Chi-kuadrat.

Hasil: Dari hasil perhitungan statistik, pada kelompok midazolam didapatkan mula kerja blokade sensorik ($2,9 \pm 1,4$ menit) setara dengan kelompok fentanil ($3,4 \pm 0,8$ menit) ($p > 0,05$). Mula kerja blokade motorik pada kelompok midazolam ($5,6 \pm 1,0$ menit) setara dengan kelompok fentanil ($5,9 \pm 1,4$ menit) ($p > 0,05$). Lama kerja blokade sensorik lebih panjang pada kelompok midazolam yaitu regresi sampai T_{12} pada kelompok midazolam ($194,4 \pm 26,9$ menit) dibandingkan dengan kelompok fentanil ($118,6 \pm 23,7$ menit) ($p < 0,01$). Pasien mulai merasakan nyeri VAS_3 pada kelompok midazolam lebih panjang ($337,1 \pm 170,6$ menit) dibandingkan dengan kelompok fentanil ($192,4 \pm 64,6$ menit) ($p < 0,01$). Lama kerja blokade motorik pada kelompok midazolam ($189 \pm 59,4$ menit) setara dengan kelompok fentanil ($170,6 \pm 39,6$ menit) ($p > 0,05$). Skala sedasi pada kelompok midazolam lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok fentanil ($p < 0,01$). Tidak ada perbedaan pada tekanan darah, laju nadi, saturasi oksigen perifer, laju napas, hipotensi, bradikardia, pruritus, mual muntah pada kedua kelompok ($p > 0,05$).

Simpulan: Simpulan dari penelitian ini adalah penambahan 2 mg midazolam pada 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik memperpanjang lama kerja blokade sensorik anestesi spinal untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah.

Kata kunci: Midazolam, fentanil, bupivakain, anestesi spinal, operasi ortopedi.

Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan ilmu dan teknologi, tuntutan masyarakat akan pelayanan kesehatan terus meningkat. Perkembangan tersebut, selain untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, juga ditujukan untuk meningkatkan pelayanan yang mengacu pada

masalah efisiensi, keamanan, dan kenyamanan pasien.

Nyeri adalah suatu pengalaman yang tidak menyenangkan bagi pasien pascaoperasi.^(1,2) Oleh karena itu seorang anesthesiologis harus dapat menghilangkan nyeri selama maupun setelah operasi dalam rangka memperbaiki kualitas pelayanan kesehatan.

Anestesi regional semakin banyak penggunaannya untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah. Teknik anestesi regional dan anestetika lokal yang ideal sangat penting untuk mendapatkan hasil yang memuaskan dan aman.

Anestetika lokal harus memenuhi syarat-syarat yaitu blokade sensorik dan motorik yang adekuat, mula kerja yang cepat, tidak neurotoksik, dan pemulihan blokade motorik yang cepat pascaoperasi sehingga mobilisasi lebih cepat dapat dilakukan.^(1,2)

Bupivakain adalah anestesi lokal golongan amino amid yang telah lama dan banyak digunakan untuk anestesi regional. Konsentrasi bupivakain 0,5% hiperbarik adalah obat lokal anestesi yang paling banyak digunakan untuk anestesi spinal. Bupivakain dapat menyebabkan toksisitas sistemik karena kecelakaan penyuntikan intravena anestetika lokal atau absorpsi sistemik dari rongga epidural pada teknik anestesi epidural. Manifestasi yang pertama kali muncul adalah toksisitas terhadap sistem saraf pusat seperti kejang tonik klonik. Ini dapat terjadi pada kecelakaan penyuntikan bupivakain 2,5 mg yang masuk pembuluh darah arteri. Sedangkan kejadian kardi toksik membutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi di dalam plasma, yaitu 4-7 kali dosis yang dapat menyebabkan kejang tonik klonik.⁽²⁾

Penelitian mengenai pengaruh bupivakain yang diberikan secara infus 10 mg/menit intravena terhadap kejadian neurotoksik dan kardi toksik. Dilaporkan bahwa neurotoksik terjadi pada 103 mg bupivakain. Gejala yang timbul berupa gangguan penglihatan, pendengaran, disartria, perasaan gatal, parestesi sekitar mulut, pusing, parestesi, kepala terasa ringan dan kejang. Gejala neurotoksik yang paling sering timbul pada bupivakain adalah kejang. Sedangkan ambang neurotoksik rerata konsentrasi dalam plasma untuk bupivakain adalah 0,3 mg/L. Bupivakain menyebabkan pelebaran QRS

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY | 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

kompleks pada EKG dan menurunkan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri.⁽³⁾

Pada operasi ortopedi ekstremitas bawah sering digunakan anestesi spinal, dengan penambahan adjuvan pada anestetika lokal untuk meningkatkan kualitas analgesi selama operasi dan memperpanjang analgesi pascaoperasi sehingga mobilitas lebih cepat.

Bermacam-macam adjuvan anestesi spinal seperti opiat, ketamin, klonidin, dan neostigmin, meskipun penggunaannya terbatas sebab adanya efek samping. Opiat (morfin) sering menimbulkan efek samping seperti pruritus, retensi urine, depresi pernapasan, mual dan muntah, sedangkan klonidin sering menyebabkan hemodinamik yang tidak stabil, hal ini memacu peneliti untuk mencari obat alternatif sebagai adjuvan obat anestesi spinal.⁽⁴⁾

Penelitian mengenai penambahan midazolam sebagai adjuvan pada bupivakain yang diberikan secara anestesi spinal untuk operasi masih sangat sedikit.

Sejak awal tahun 1980-an telah dilaporkan oleh beberapa peneliti bahwa penggunaan midazolam spinal mempunyai efek antinosisepsi dan analgesia yang efektif pada percobaan binatang dan manusia. Pada pH fisiologis, midazolam menjadi lipofilik.⁽⁵⁾ Midazolam adalah suatu derivat GABA a agonis yang mempunyai efek analgesia pada medula spinalis.⁽⁵⁻⁸⁾ Beberapa peneliti menyatakan bahwa pemberian midazolam secara anestesi spinal tidak terbukti menyebabkan neurotoksik atau inflamasi pada medula spinalis dan meningen. Secara klinis, tidak ada efek samping yang dilaporkan setelah penggunaan midazolam pada anestesi spinal dan epidural pada manusia.^(5,6,7)

Hasil penelitian pada manusia terbukti bahwa penggunaan 2 mg midazolam sebagai adjuvan tidak menyebabkan kerusakan neurologis dibandingkan anestesi spinal tanpa midazolam. Pada percobaan binatang tidak terbukti adanya kerusakan secara histopatologis.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Penambahan dosis analgetik dan dosis yang lebih besar midazolam pada cairan serebrospinal manusia tidak menimbulkan perubahan kejernihan dan tidak menurunkan pH < 7,0.⁽¹¹⁾

Penelitian penambahan midazolam 1 mg terhadap 15 mg bupivakain hiperbarik 0,5% yang diberikan secara anestesi spinal pada operasi abdominal bagian bawah dapat memperpanjang hampir dua kali lipat blokade sensorik dan memperpanjang blokade motorik dibandingkan dengan kelompok 15 mg bupivakain 0,5% hiperbarik.⁽¹²⁾

Penelitian lain penambahan midazolam 1- 5 mg efektif mengatasi nyeri pascaoperasi abdominal atas dan mengatasi nyeri kanker.⁽¹²⁾ Juga dilaporkan bahwa penambahan midazolam 1-2 mg pada bupivakain untuk operasi abdominal bagian bawah, hemoroid, endoskopi urologi, dan sesar terbukti memperpanjang analgesia pascaoperasi dan mengurangi kebutuhan analgesia 24 jam pascaoperasi.^(12,13)

Penambahan obat-obat adjuvan pada larutan anestesi lokal bertujuan meningkatkan kualitas blokade dan memperpanjang efek analgesia anestetika lokal yang digunakan secara anestesi spinal.

Penelitian mengenai penambahan midazolam pada anestetika lokal bupivakain untuk mengatasi nyeri pascaoperasi memberikan hasil yang lebih baik. Pada penelitian terdahulu dikatakan bahwa penambahan midazolam pada larutan bupivakain akan meningkatkan kualitas blokade dan durasi analgesia pada anestesi spinal.

Opiat sebagai adjuvan pada anestetika lokal, pertama diperkenalkan pada tahun 1979 yaitu morfin pada anestesi spinal. Pemberian opiat neuroaksial bersama-sama dengan anestesi lokal meningkatkan kualitas analgesia selama operasi dan juga memberikan analgesia pascaoperasi lebih lama.⁽¹⁴⁾

Fentanil memberikan analgesia selama operasi lebih baik dan aman dibandingkan morfin untuk penanganan nyeri pascaoperasi sampai dengan empat jam setelah anestesi spinal.⁽¹⁴⁾

Penambahan fentanil > 6,25 µg terhadap bupivakain hiperbarik menurunkan kebutuhan opiat intraoperatif pada pasien yang menjalani bedah sesar dengan anestesi spinal.⁽¹⁴⁾ Penambahan 10 µg fentanil dalam larutan bupivakain meningkatkan kualitas dan memperpanjang lama kerja blokade sensorik tanpa meningkatkan intensitas blokade motorik.⁽¹⁵⁾

Fentanil dosis rendah 0,25 µg/kg dengan bupivakain 0,5% memberikan anestesi operasi yang sangat baik dengan beberapa efek samping. Peningkatan dosis fentanil 0,5-0,75 µg/kg dihubungkan dengan peningkatan kejadian efek yang tidak diinginkan pada pasien yang menjalani operasi sesar, seperti hipotensi, penurunan saturasi oksigen, sedasi dan pruritus.⁽¹⁴⁾

Pada beberapa penelitian tentang penambahan fentanil yang dikombinasi dengan bupivakain secara anestesi spinal dilaporkan bahwa angka kejadian hipotensi, bradikardia, pruritus, dan penurunan saturasi oksigen lebih tinggi pada grup fentanil dibandingkan dengan grup bupivakain.^(14,16-19)

Anestesi spinal sering digunakan untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah. Penambahan midazolam pada larutan bupivakain 0,5% hiperbarik yang diberikan secara anestesi spinal dapat meningkatkan lama kerja blokade sensorik tanpa memperpanjang blokade motorik. Demikian juga fentanil dapat meningkatkan analgesia selama pembedahan tanpa memperpanjang blokade motorik. Belum ada data yang membandingkan mula kerja, lama kerja blokade sensorik dan motorik, sehingga perlu dilakukan penelitian antara midazolam dengan fentanil pada bupivakain 0,5% hiperbarik secara spinal.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi praktis mengenai mula kerja, lama kerja blokade sensorik dan motorik antara penambahan 2 mg midazolam dengan 25 µg fentanil pada larutan 12,5 mg bupivakain 0,5% hiperbarik yang diberikan secara anestesi spinal untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah.

Subjek dan Metode

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/BLU RS dr. Hasan Sadikin, seluruh pasien diberi penjelasan (*informed consent*) mengenai prosedur yang akan dialami oleh pasien selama penelitian ini. Selanjutnya, secara acak pasien dibagi menjadi 2 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 16 pasien. Kelompok (M) : 2 mg midazolam + 0,1 mL NaCl 0,9% + 2,5 mL bupivakain 0,5% hiperbarik dan kelompok (F) : 25 µg fentanil + 2,5 mL bupivakain 0,5% hiperbarik sehingga volume total yang disuntikkan adalah 3,0 mL.

Alat pantau dipasang pada tubuh pasien dan dicatat data mengenai tekanan darah, laju nadi, dan saturasi oksigen. Kemudian pasien dipasang infus dengan jarum 18 G dan diberi cairan Ringer laktat 20 mL/kgBB selama 15 menit. Lalu dilakukan tindakan anestesi spinal pada posisi pasien duduk membungkuk dengan menggunakan jarum spinal Quincke no.25G yang ditusukkan pada garis tengah intervertebralis L_{3,4} dengan bevel jarum spinal menghadap ke lateral. Saat didapatkan aliran cairan serebrospinal yang jernih, bevel jarum diputar ke arah kepala (dengan patokan memutar pengunci mandren ke arah kepala, kemudian larutan anestesi lokal disuntikan dengan kecepatan 0,25 mL/detik (± 12 detik) dan diakhir penyuntikan dilakukan aspirasi cairan cerebrospinal, sebanyak 0,2 mL yang kemudian disuntikan kembali. Setelah obat anestesi lokal selesai disuntikan, pasien ditidurkan pada posisi terlentang dengan satu bantal di kepala. Akhir pemberian obat anestesi lokal merupakan dasar perhitungan waktu penelitian.

Kemudian dilakukan pencatatan sebagai berikut:

1. Waktu mula kerja analgesia mencapai level T₁₀ yang dinilai setiap menit, diukur dengan tes *pinprick*. Setelah mencapai T₁₀ operasi dimulai.
2. Menilai mula kerja blokade motorik dengan skala Bromage setiap menit hingga mencapai Bromage skor 3.
3. Waktu regresi sampai T₁₂, yang dinilai setiap 15 menit setelah akhir penyuntikan obat anestesi spinal yang dinilai dengan tes *pinprick*.
4. Penilaian untuk fungsi motorik yaitu tungkai pulih kembali sampai mencapai skala bromage =0, yang dinilai setiap 15 menit dari akhir penyuntikan obat anestesi spinal.
5. Pasien pertama kali merasakan nyeri ringan pada tempat insisi mencapai VAS ≥3, dinilai setiap 30 menit dari akhir penyuntikan obat anestesi spinal kemudian pasien diberi analgetik intravena.

Tekanan darah, laju nadi dan saturasi oksigen diukur tiap 2,5 menit setelah suntikan selama 30 menit pertama, tiap 5 menit pada 30 menit kedua, tiap 10 menit pada 30 menit ketiga, 15 menit pada 30 menit keempat dan selanjutnya tiap 30

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY | 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

menit. Selama operasi menggunakan mesin monitor Life Scope 14 Nihon Kohden.

Selama operasi dan pascaoperasi kejadian hipotensi, bradikardi, penurunan saturasi, pruritus, mual, dan muntah dicatat. Bila terjadi hipotensi, pasien diberikan cairan kristaloid 300-500 mL atau kalau perlu 5 mg efedrin intravena. Bila terjadi bradikardia, diberi 0,50 mg sulfas atropin intravena. Selama operasi berlangsung dilakukan pencatatan banyaknya penggunaan cairan, efedrin dan sulfas atropin. Jika terjadi penurunan saturasi, diberi oksigen 100%, jika timbul pruritus, diberikan 10 mg difenhidramin intravena, dan bila terjadi mual muntah diberi 10

mg metoklopramid intravena.

Hasil Penelitian

Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan terhadap 32 penderita dengan status fisik ASA I dan II yang menjalani operasi ortopedi ekstremitas bawah dengan anestesi spinal. Subjek dibagi dalam dua kelompok, yakni kelompok midazolam sebanyak 16 orang dan kelompok fentanil sebanyak 16 orang. Data karakteristik subjek penelitian terlihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Perbandingan Rerata dan Simpang Baku Karakteristik Umum Subjek Penelitian

| Variabel | Perlakuan | | Uji | Nilai P |
|--|------------------|-----------------|-------|---------|
| | Midazolam (n=16) | Fentanil (n=16) | t | |
| 1. Umur (tahun) | 36 (13,8) | 37,8 (13,5) | 0,528 | 0,597 |
| 2. Berat badan (kg) | 56,7 (7,8) | 55,8 (8,6) | 0,32 | 0,749 |
| 3. Tinggi badan (cm) | 162,8 (1,6) | 161,9 (1,5) | 0,937 | 0,673 |
| 3. Tekanan sistolik (mmHg) | 129,1 (4,5) | 127,2 (7,2) | 0,42 | 0,674 |
| 5. Laju nadi (x/mnt) | 92,3 (14,4) | 85,1 (9,9) | 1,64 | 0,111 |
| 6. Saturasi O ₂ perifer (%) | 99,5 (1,09) | 99,7(2,3) | 1,03 | 0,312 |
| 7. Lama operasi (menit) | 116,3 (34,1) | 102,2(28,2) | 1,27 | 0,213 |
| 8. Pendidikan(SD-SMP-SMA- PT) | -/5/9/2 | 3/5/6/2 | | 0,212 |

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji t, kecuali untuk pendidikan berdasarkan uji chi kuadrat, dan lama operasi berdasarkan uji Mann-Whitney, $p \leq 0,05$ = bermakna, $p \leq 0,01$ = sangat bermakna, $p > 0,05$ = tidak bermakna

Hasil analisis statistis menunjukkan bahwa untuk semua variabel, yaitu umur, berat badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata, laju nadi, saturasi oksigen perifer dan lama operasi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Dari hasil tersebut, secara statistis subjek yang diteliti adalah homogen dan layak untuk diperbandingkan.

Karakteristik Anestesi Spinal

Karakteristik anestesi spinal rerata dan simpang baku pada tiap-tiap kelompok dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Perbandingan Rerata dan Simpang Baku Karakteristik Blokade Anestesi Spinal

| Variabel | Perlakuan | | Uji Z _{MW} | Nilai p |
|--|------------------|-----------------|---------------------|---------|
| | Midazolam (n=16) | Fentanil (n=16) | | |
| 1. Blokade sensorik | | | | |
| Mula kerja setinggi T ₁₀ (menit) | 2,9 (1,4) | 3,4 (0,8) | 1,823 | 0,851 |
| Regresi 2 segmen (menit) | 194,4 (26,9) | 118,6 (23,7) | 4,655 | 0,001* |
| Mula VAS ₃ (menit) | 377,1(170,6) | 192,4 (64,6) | 3,642 | 0,001* |
| 2. Blokade motorik | | | | |
| Blokade sempurna (menit) (Bromage ₃) | 5,6 (1,0) | 5,9 (1,4) | 0,188 | 0,068 |
| Pemulihan (menit) (Timbul gerakan) | 189 (59,4) | 170,6(39,6) | 1,039 | 0,528 |

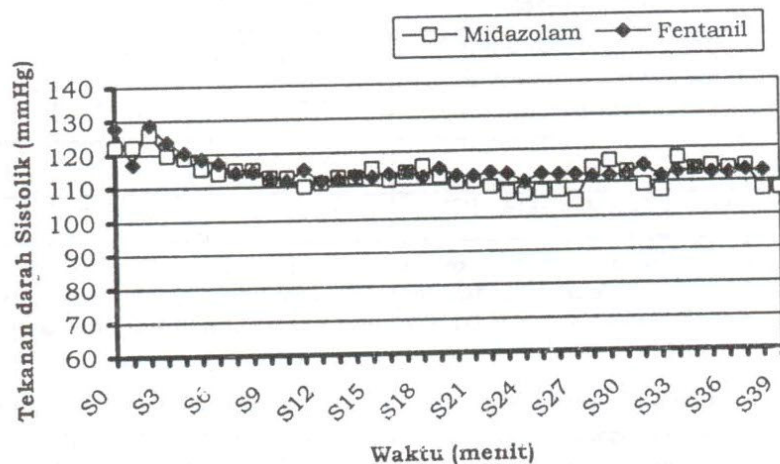
Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji Mann-Whitney, kecuali untuk waktu mencapai VAS₃ dan pemulihan motorik berdasarkan uji t, p ≤ 0,05 = bermakna, *) p ≤ 0,01 = sangat bermakna, p > 0,05 = tidak bermakna

Mula kerja blokade sensorik setinggi T₁₀ setara antara kelompok midazolam yaitu 2,9 (1,4) menit dan kelompok fentanil 3,4 (0,8) menit. Regresi setinggi T₁₂ kelompok midazolam secara sangat bermakna lebih lama yaitu 194,4(26,9) menit daripada kelompok fentanil 118,6 (23,7) menit, dengan p<0,01. Lama kerja blokade sensorik yang dinilai dengan mulai timbul nyeri pada daerah operasi (VAS₃) lebih lama pada kelompok midazolam yaitu 377,1(170,6) menit dibandingkan dengan kelompok fentanil 192,4 (64,6) menit, dan secara statistis sangat bermakna (p<0,01). Mula kerja blokade motorik

sempurna (Bromage 3) setara antara kelompok midazolam 5,6 (1,0) menit dibandingkan dengan kelompok fentanil 5,9 (1,4) menit. Pemulihan blokade motorik setara dan secara statistis tidak bermakna antara kelompok midazolam 189 (59,4) menit dibandingkan dengan kelompok fentanil 170,6 (39,6) menit.

Tekanan Darah Sistolik

Nilai rerata dan simpang baku tekanan darah sistolik pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Grafik 1 dan tabel 3.



Nilai p dihitung berdasarkan uji t,*) p ≤ 0,05 = bermakna, p ≤ 0,01 = sangat bermakna, p > 0,05 = tidak bermakna, keterangan: S0 = setelah loading cairan dan sebeium dilakukan anestesi spinal S1 = 2,5 menit setelah penyuntikkan obat, S12=30 menit setelah penyuntikkan obat S18 = 60 menit setelah penyuntikkan obat, S21=90 menit setelah penyuntikkan obat, dan seterusnya tiap 15 menit sampai 6 jam.

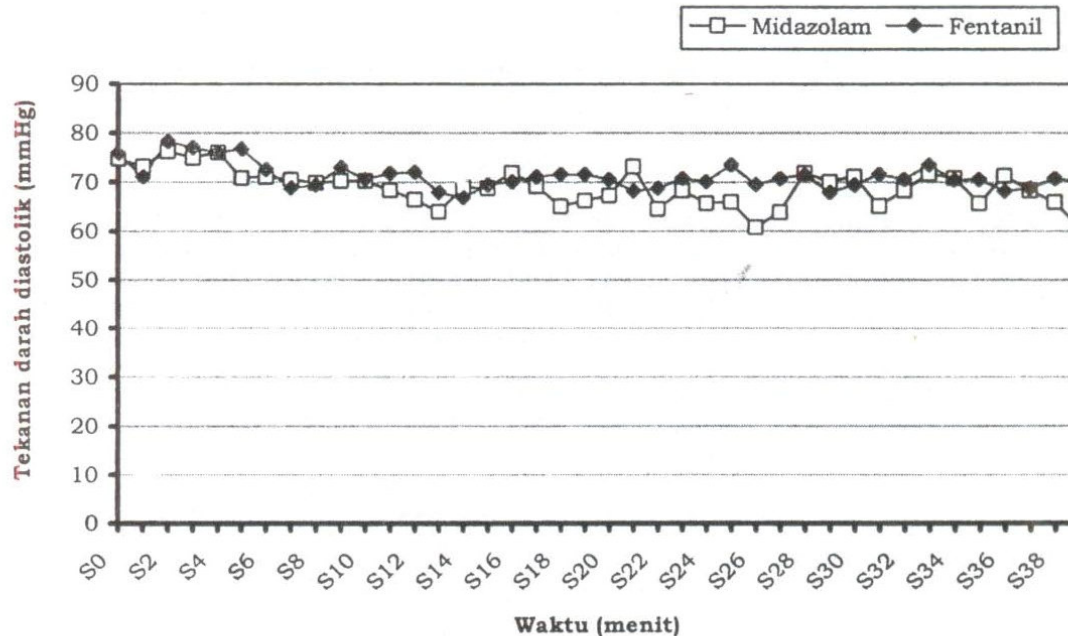
Gambar 1. Grafik Nilai Rerata Tekanan Darah Sistolik pada Kedua Kelompok

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY | 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

Tekanan darah sistolik mulai S0 sampai S39 secara statistik tidak berbeda bermakna antara kelompok midazolam dan fentanil ($p > 0,05$). Kedua kelompok tekanan darah sistolik dipertahankan antara 104 mmHg sampai 128 mmHg.

Tekanan Darah Diastolik

Nilai rerata dan simpang baku tekanan darah diastolik pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Grafik 2 dan tabel 4.



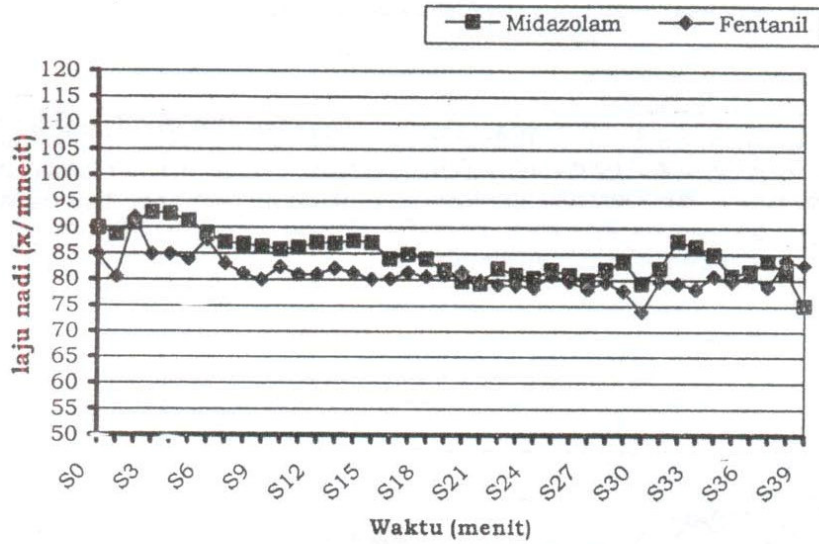
Nilai p dihitung berdasarkan uji t, *) $p \leq 0,05$ = bermakna, $p \leq 0,01$ = sangat bermakna, $p > 0,05$ = tidak bermakna, keterangan: S0 = setelah loading cairan dan sebelum dilakukan anestesi spinal S1= 2,5menit setelah penyuntikkan obat, S12=30 menit setelah penyuntikkan obat S18= 60 menit setelah penyuntikkan obat, S21=90 menit setelah penyuntikkan obat, dan seterusnya tiap 15 menit sampai 6 jam.

Gambar 2. Grafik Nilai Rerata Tekanan Darah Diastolik pada Kedua kelompok

Tekanan darah diastolik mulai S0 sampai S39 secara statistik tidak berbeda bermakna antara kelompok midazolam dan fentanil ($p > 0,05$). Tekanan darah diastolik pada kedua kelompok dipertahankan antara 60 mmHg sampai 78 mmHg.

Laju Nadi

Nilai rerata dan simpang baku laju nadi pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Grafik 3 dan tabel 5 (lampiran).



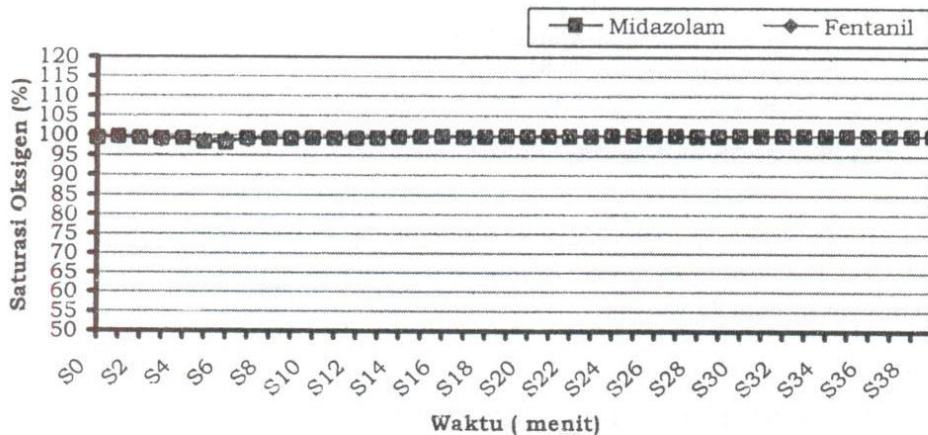
Nilai p dihitung berdasarkan uji t; *) $p \leq 0,05$ = bermakna; $p \leq 0,01$ = sangat bermakna; $p > 0,05$ = tidak bermakna; keterangan: S0= setelah *loading* cairan dan sebelum dilakukan anestesi spinal; S1= 2,5 menit setelah penyuntikkan obat; S12= 30 menit setelah penyuntikkan obat; S18= 60 menit setelah penyuntikkan obat, S21= 90 menit setelah penyuntikkan obat, dan seterusnya tiap 15 menit sampai 6 jam.

Gambar 3. Grafik Nilai Rerata Laju Nadi pada Kedua Kelompok

Laju nadi mulai S0 sampai S39 secara statistik tidak berbeda bermakna antara kelompok midazolam dan fentanyl ($p > 0,05$). Laju nadi dipertahankan antara 75 x/menit sampai 93 x/menit.

Saturasi Oksigen Perifer

Nilai rerata dan simpang baku saturasi oksigen perifer pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Grafik 4 dan tabel 4.6 (lampiran).



Nilai p dihitung berdasarkan uji t; *) $p \leq 0,05$ = bermakna; $p \leq 0,01$ = sangat bermakna; $p > 0,05$ = tidak bermakna; keterangan: S0= setelah *loading* cairan dan sebelum dilakukan anestesi spinal; S1= 2,5 menit setelah penyuntikkan obat; S12= 30 menit setelah penyuntikkan obat; S18= 60 menit setelah penyuntikkan obat; S21= 90 menit setelah penyuntikkan obat, dan seterusnya tiap 15 menit sampai 6 jam.

Gambar 4. Grafik Nilai Rerata Saturasi Oksigen Perifer pada Kedua Kelompok.

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY |
 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

Pada grafik terlihat bahwa saturasi oksigen perifer mulai S0 sampai S39 secara statistis tidak berbeda bermakna antara kelompok midazolam dan fentanil ($p > 0,05$). Saturasi oksigen perifer dipertahankan antara 99 % sampai 100 %.

Skala Sedasi

Nilai tengah dan rentang skala sedasi pada tiap-tiap kelompok terlihat pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Skala Sedasi yang dicapai Intraoperatif

| Skala sedasi | Perlakuan | | Nilai p |
|--------------|------------------|-----------------|---------|
| | Midazolam (n=16) | Fentanil (n=16) | |
| 2 | 1 (6,2%) | 15(93,7%) | <0.001* |
| 3 | 3(18,7%) | 1(6,2%) | 0,599 |
| 4 | 11(68,7%) | 0(0,0%) | <0.001* |
| 5 | 1(6,2%) | 0(0,0%) | 1,0 |
| 6 | - | - | - |

Keterangan: jumlah subjek, nilai p dihitung berdasarkan uji chi kuadrat, $p \leq 0,05$ = bermakna, * $p \leq 0,01$ = sangat bermakna, $p > 0,05$ = tidak bermakna

Pada tabel terlihat bahwa skala sedasi pada kedua kelompok terdapat perbedaan skala sedasi mulai menit ke-10 menit, skala sedasi pada kelompok midazolam terbanyak mencapai skala sedasi 4, yaitu 11 pasien (68,7 %) sedangkan pada kelompok fentanil skala sedasi yang dicapai terbanyak pada skala 2, yaitu 15 pasien (93,7%), secara statistis perbedaan tersebut sangat bermakna ($p < 0,01$).

Kejadian Efek Samping Intraoperatif

Kejadian efek samping pada tiap-tiap kelompok terlihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4. Efek Samping Intraoperatif

| Efek samping | Perlakuan | | Nilai P |
|--------------------|-----------|----------|---------|
| | Midazolam | Fentanil | |
| Hipotensi | 2 (12,5) | 1 (6,3) | 0,751 |
| Bradikardia | - | - | - |
| Penurunan Saturasi | - | - | - |
| Nausea | - | - | - |
| Fruritus | - | - | - |

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

Kejadian hipotensi intraoperatif terdapat dua subjek pada kelompok midazolam dan 1 subjek pada kelompok fentanil, yang dapat diatasi dengan pemberian cairan 300-500 mL dan efedrin 5 mg dan secara statistis tidak bermakna ($p > 0,05$).

Pembahasan

Anestesi spinal telah banyak digunakan untuk operasi ortopedi ekstremitas bawah. Anestetika lokal yang paling banyak digunakan adalah bupivakain 0,5% hiperbarik. Bupivakain memiliki lama kerja blokade sensorik yang cukup panjang dan intensitas yang lebih besar daripada blokade motorik.

Anestesi spinal yang menggunakan obat anestesi hiperbarik lebih umum digunakan daripada teknik hipobarik dan isobarik. Barisitas sangat penting dalam menentukan penyebaran anestetika lokal dan ketinggian blokade sebab gravitasi menyebabkan larutan hiperbarik berada di bawah cairan serebrospinal, sedangkan larutan hipobarik cenderung untuk di atas cairan serebrospinal. Larutan isobarik tidak menyebar sejauh tempat suntikan dan menghasilkan ketinggian blokade yang lebih rendah dibandingkan dengan larutan hiperbarik. Bupivakain isobarik merupakan anestesi spinal yang tidak dapat diprediksi penyebarannya. Pada kenyataannya larutan isobarik adalah sedikit hipobarik, dan penyebarannya dipengaruhi oleh posisi saat dan setelah penyuntikan anestetika lokal.

Ketinggian (level) anestesi tergantung karakteristik anestetika lokal yaitu barisitas anestetika lokal yang berhubungan dengan posisi pasien, segera setelah penyuntikan obat anestesi spinal. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi level blokade saraf meliputi dosis, konsentrasi, volume anestetika lokal, tempat suntikan, kecepatan suntikan, barbotase, penambahan vasokonstriktor, arah jarum pada saat menyuntikan (*bevel*), dan karakteristik pasien meliputi umur, berat badan, tinggi badan, gender, kehamilan posisi pasien dan anatomi kolumna vertebralis.⁽²³⁾

Berbagai usaha dilakukan untuk meningkatkan kualitas dan memperpanjang durasi anestesi spinal. Salah satunya dengan menambahkan obat-obat pada anestetika lokal.

Dilaporkan pada tahun 1975 bahwa benzodiazepin spinal dapat mempengaruhi sistem nosiseptif, melalui interaksi benzodiazepin dengan sistem GABA. Pada invitro autoradiografi, memperlihatkan bahwa benzodiazepin memiliki densitas yang tinggi pada reseptor GABA α di lamina II tanduk dorsalis pada medula spinalis, yang diduga sebagai modulasi nyeri.⁽⁴⁾

Dilaporkan bahwa antagonis opiat delta selektif, yaitu naltrindol, dapat menekan efek antinosisseptif pada midazolam spinal, ini menunjukkan midazolam spinal berperan dalam pengeluaran opiat endogen pada reseptor delta pada medula spinalis.⁽¹²⁾

Penambahan midazolam pada larutan anestetika lokal mempunyai efek antinosisepsi melalui reseptor GABA α , kappa, dan delta di medula spinalis sehingga dapat memperpanjang efek analgesia anestetika lokal yang diberikan secara anestesi spinal.⁽⁴⁾

Dilaporkan bahwa penambahan 1 mg midazolam spinal pada bupivakain memperbaiki kualitas anestesi dan analgesia intraoperatif dan memperpanjang blokade serta analgesia postoperatif tanpa meningkatkan efek samping.⁽¹²⁾

Midazolam spinal memiliki efek antinosisseptif pada manusia dan secara efektif menghilangkan nyeri kronis pada tulang belakang dan nyeri kronis yang disebabkan oleh metastase tumor tulang. Efek analgesia midazolam yang diberikan melalui kateter spinal pada vertebra lumbal, telah digunakan untuk penatalaksanaan nyeri kanker.⁽³⁵⁾

Gambaran Umum

Dari gambaran umum karakteristik subjek penelitian (tabel 1) terlihat bahwa umur, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistolik, diastolik, saturasi oksigen, laju nadi serta pendidikan pada saat sebelum dilakukan anestesi spinal dari kedua kelompok, tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, sehingga subjek penelitian adalah homogen dan layak untuk dibandingkan. Kedua kelompok yang menjalani operasi ortopedi kurang dari tiga jam.

Mula Kerja Blokade Sensorik dan Motorik

Mula kerja blokade sensorik adalah waktu yang diperlukan untuk memberikan efek analgesia sampai level yang diinginkan. Pada penelitian ini level analgesia yang dicapai sampai level T₁₀.

Beberapa faktor yang mempengaruhi mula kerja anestetika lokal adalah pH, kecepatan anestetika lokal berdifusi menembus perineurium, dan obat-obat adjuvan seperti larutan natrium bikarbonat, garam hidroklorida.

pKa adalah pH suatu senyawa dimana bentuk ion dan non ion ada dalam keseimbangan. Mula kerja anestetika lokal tergantung dari konsentrasi

non ion yang larut dalam lemak dan bentuk ion yang larut dalam air. Anestetika lokal pada pKa mendekati pH fisiologis mempunyai konsentrasi non ion yang lebih tinggi, yang dapat melalui membran sel saraf sehingga mula kerja akan lebih cepat.

Anestetika lokal pada sediaan komersil dibuat dalam bentuk garam hidroklorida yang larut dalam air, dan stabil pada pH 4-5.

Setelah anestetika lokal disuntikan, terjadi peningkatan pH larutan oleh proses penyangga jaringan, yang akan mengubah menjadi bentuk non ion yang lebih mudah larut dalam lemak sehingga lebih mudah menembus membran lipid untuk masuk ke dalam sel. Di dalam sel sebagian obat akan mengalami ionisasi kembali. Dalam bentuk ion inilah, dari dalam sel obat akan masuk ke dalam kanal natrium kemudian obat akan berinteraksi dengan reseptor pada kanal natrium sehingga menghambat aliran masuk natrium, lalu terjadi hambatan pada konduksi impuls.

Mula kerja anestetika lokal juga berhubungan dengan kecepatan difusi melalui perineurium yaitu anestetika lokal harus menembus jaringan pengikat yang bukan jaringan saraf.¹

Blokade saraf perifer diklasifikasikan menurut ukuran dan fungsi. Serabut saraf yang kecil dan bermielin lebih mudah diblokade daripada yang besar dan tidak bermielin karena anestetika lokal hanya memerlukan blokade melalui nodus Ranvier.

Blokade nyeri dan suhu yaitu A delta dan serabut C, lebih cepat diblokade daripada motorik (serabut A alpha).

Kejadian blokade saraf perifer secara berturut-turut adalah blokade simpatis dengan vasodilatasi pembuluh darah perifer dan meningkatnya suhu kulit, hilangnya sensasi nyeri dan suhu, hilangnya propiosepsi, hilangnya sensasi raba dan tekanan, paralisis motorik.⁽²⁶⁾

Dari hasil penelitian terhadap karakteristik blokade anestesi spinal (table 2) menunjukkan bahwa mula kerja blokade sensorik T₁₀ pada kelompok midazolam 2,9 (1,4) menit, setara dengan kelompok fentanil 3,4 (0,8) menit dan secara statistis tidak bermakna (p>0,05).

Penelitian yang menilai mula kerja midazolam yang ditambahkan pada anestesi spinal masih sedikit. Penelitian N Agrawal tentang penambahan 1 mg midazolam pada bupivakain 0,5% hiperbarik secara anestesi spinal pada operasi abdominal bawah, dan endoskopi urologi menghasilkan mula kerja blokade sensorik pada kelompok midazolam 3 (1,22) menit dan kelompok bupivakain 3 (1,97) menit, secara statistis tidak bermakna.⁽¹³⁾

Mula kerja blokade motorik adalah waktu yang diperlukan sampai kedua tungkai tidak mampu menggerakkan kaki atau telapak kaki (Bromage 3).

Pada penelitian ini didapatkan mula kerja blokade motorik mencapai bromage 3 pada kelompok midazolam 5,6 (1,0) menit setara dengan kelompok fentanil 5,9 (1,4) menit, secara statistis tidak bermakna (p>0,05)

Pada penelitian yang menggunakan campuran 1 mg midazolam pada 15 mg bupivakain 0,5% hiperbarik dibandingkan dengan kontrol yang diberikan secara anestesi spinal untuk operasi abdominal bawah, dan endoskopi urologi didapatkan hasil mula kerja blokade motorik yang tidak bermakna (p>0,05), kelompok midazolam 7,7 (2,69) menit dan kelompok kontrol 8,6 (2,67) menit.⁽¹³⁾

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan midazolam tidak mempengaruhi kecepatan mula kerja blokade sensorik maupun motorik, hal ini mungkin disebabkan oleh penambahan midazolam pada bupivakain 0,5% hiperbarik yang tidak menimbulkan perubahan kejernihan cairan serebrospinal dan tidak menurunkan pH < 7,0 sehingga tidak memengaruhi kecepatan anestetika lokal berdifusi menembus selubung saraf (epineurium).⁽¹¹⁾

Midazolam sangat lipofilik dan pada pH netral atau alkali sangat larut dalam air. Kecepatan mula kerja juga dipengaruhi oleh kelarutan dalam lemak. Semakin mudah larut dalam lemak semakin cepat mula kerja suatu anestetika lokal.

Lama Kerja Blokade Sensorik

Lama kerja blokade sensorik adalah penurunan level analgesia dan hilangnya efek analgesia anestetika lokal sehingga pasien mulai merasakan nyeri pada luka operasi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi lama kerja anestetika lokal adalah jenis anestetika lokal, dosis obat, ketinggian blokade, adrenergik agonis, penambahan adjuvan pada anestetika lokal.

Penggunaan jenis anestetika lokal menentukan lamanya blokade anestesi spinal. Peningkatan dosis anestetika lokal memperpanjang lamanya blokade anestesi spinal. Pada dosis obat anestesi yang sama, dengan blokade yang lebih tinggi cenderung memiliki regresi yang lebih cepat daripada blokade yang lebih rendah. Secara konvensional dapat diterangkan bahwa penyebaran yang lebih ke *cephalat* menghasilkan konsentrasi obat yang lebih rendah pada cairan serebrospinal dan saraf spinal, sehingga konsentrasi anestetika lokal berkurang lebih cepat di bawah konsentrasi efektif minimal.⁽²¹⁾

Pada penelitian ini, penilaian lama kerja blokade sensorik yaitu regresi sampai T_{12} dan VAS_3 . Hasil regresi 2 segmen pada kelompok midazolam lebih panjang yaitu 194,4(26,9) menit dibandingkan dengan kelompok fentanil 118,6 (23,7) menit. Perbedaan regresi 2 segmen pada kedua kelompok secara statistis sangat bermakna ($p < 0,01$). Penilaian VAS_3 yaitu hilangnya blokade sensorik dan pasien mulai merasakan nyeri ringan pada daerah operasi, didapatkan hasil yang lebih lama pada kelompok midazolam 377,1(170,6) menit dibandingkan dengan kelompok fentanil yaitu 192,4(64,6) menit dan secara statistis sangat bermakna ($p < 0,01$).

Penelitian yang membandingkan efek analgesia pada penambahan 1 mg midazolam pada 3 mL bupivakain 0,5% hiperbarik dengan 3 mL bupivakain 0,5% hiperbarik pada operasi abdominal bawah dilaporkan bahwa lama kerja blokade sensorik dengan regresi 2 segmen, secara bermakna lebih lama pada kelompok midazolam dibandingkan dengan bupivakain. Demikian pula dengan hasil VAS_3 yaitu pasien merasakan nyeri ringan pascaoperasi, didapatkan efek analgesia yang lebih panjang pada kelompok midazolam dibandingkan kontrol, secara statistis sangat bermakna ($p < 0,01$).⁽¹²⁾

Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan midazolam pada anestetika lokal mempunyai efek antinosisepsi melalui reseptor nyeri yaitu GABA a, kappa, dan delta di medula spinalis sehingga dapat memperpanjang efek analgesia anestetika lokal yang diberikan secara anestesi spinal. Efek analgesia inipun dapat dinetralkan

oleh antagonis opiat (nalokson), antagonis benzodiazepin (flumazenil) dan antagonis GABAa (bicuculine).⁽¹²⁾

Midazolam bekerja pada otak dan medula spinalis pada reseptor GABA kompleks, dan tidak memblokir impuls transmisi serabut saraf sensorik.

Anestetika lokal bekerja dengan memblokir konduksi saraf terutama pada saluran ion, sedangkan midazolam memiliki efek analgesia dengan meningkatkan hambatan presinaptik melalui tempat ikatan benzodiazepin dan di lokasi reseptor-reseptor GABAa pada medula spinalis. Mekanisme analgesia yang berbeda antara midazolam dan bupivakain dapat menimbulkan efek sinergistik sehingga dapat meningkatkan efek analgesia, bila kedua obat ini dicampurkan.⁽¹³⁾

Pada medula spinalis terdapat 2 neurotransmitter mayor yang berperan dalam nosisepsi yaitu GABA (neurotransmitter *inhibitory*), dan glutamat (neurotransmitter *exitatory*). Reseptor GABA dan glutamat bekerja bersama-sama pada sistem saraf pusat.^(27,39)

Reseptor glutamat terdapat di medula spinalis sebagai nosiseptif. Reseptor glutamat diklasifikasikan menjadi 2 kelompok yaitu reseptor NMDA (N-metyl-D-aspartate) dan reseptor AMPA (α -amino-3 hydroxy-5-metylisoazole-4-propionic acid). Reseptor NMDA antagonis menghambat proses nyeri kronis dan memiliki efek yang sedikit terhadap nyeri akut, sedangkan reseptor AMPA antagonis memiliki efek analgesia pada nyeri akut.

Di laporkan bahwa midazolam yang diberikan melalui spinal memiliki antinosisepsi yang bekerja secara agonis pada reseptor benzodiazepin-GABAa dan secara antagonis pada reseptor glutamat sehingga menghasilkan efek analgesia yang sinergis untuk menanggulangi nyeri akut dan kronis.⁽²⁷⁻³⁹⁾

Lama Kerja Blokade Motorik

Lama kerja blokade motorik adalah waktu yang diperlukan untuk pemulihan pergerakan tungkai yaitu tungkai dapat mengangkat lutut dan telapak kaki (Bromage 0)

Pemulihan blokade motorik pada kelompok midazolam 189(59,4) menit yang setara dengan kelompok fentanil 170,6(39,6) menit,

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY | 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

secara statistis tidak bermakna ($p > 0,05$). Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian tentang penambahan 1 mg midazolam pada 3 mL bupivakain 0,5% hiperbarik, yang diberikan secara anestesi spinal pada operasi abdominal bawah, memiliki efek pemulihan blokade motorik yang lebih lama dibandingkan dengan kelompok kontrol, secara statistis bermakna ($p > 0,05$). Tetapi peneliti yang lainnya, melaporkan bahwa penambahan 1 mg midazolam pada 15 mg bupivakain 0,5% hiperbarik tidak memperpanjang pemulihan fungsi motorik dibandingkan dengan kontrol.⁽¹³⁾

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan midazolam pada anestetika lokal tidak mempengaruhi lama kerja blokade motorik karena midazolam tidak mempengaruhi proses blokade konduksi pada serabut saraf.^(13,39) Hanya anestetika lokal yang bekerja memblokade serabut saraf A delta, C, dan serabut A alpha. Serabut A delta berfungsi menghantarkan sensasi nyeri, serabut C menghantarkan rangsangan nisiseptif, dan serabut A alpha berfungsi menghantarkan sinyal motorik.^(23,25)

Tekanan Darah, Laju Nadi, dan Saturasi Oksigen

Anestesi spinal mempunyai efek samping terhadap kardiovaskuler berupa hipotensi dan bradikardia yang merupakan perubahan fisiologi yang paling umum dan penting selama anestesi spinal dan epidural.

Faktor resiko yang berhubungan dengan hipotensi meliputi umur antara 40-50 tahun, kombinasi dengan anestesi umum, obesitas, hipovolemia, dan penambahan penilefrin pada anestetika lokal.

Hipotensi yang menyertai anestesi spinal adalah 30-40%, ini disebabkan berkurangnya *afterload*, penurunan curah jantung atau keduanya.

Laju nadi tidak berubah secara signifikan selama anestesi spinal. Meskipun secara klinis bradikardia kadang-kadang terjadi, dilaporkan kejadian bradikardia adalah 10-15%. Kejadian bradikardia meningkat dengan semakin tingginya blokade. Faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian bradikardia meliputi umur <50 tahun, ASA I, dan penggunaan β bloker.⁽²³⁾

Pada kelompok midazolam tekanan darah sistolik, dan diastolik, lebih rendah dari pada kelompok fentanil, namun secara statistis tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan laju nadi dan saturasi oksigen tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Beberapa penelitian yang menggunakan dosis 1 dan 2 mg midazolam pada bupivakain secara anestesi spinal, dilaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada tekanan darah, laju nadi, dan saturasi oksigen antara kelompok midazolam maupun kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini, pada kelompok midazolam terdapat kejadian hipotensi lebih banyak yaitu 2 subjek sedangkan pada kelompok fentanil 1 subjek, namun secara statistis tidak bermakna. Ini kemungkinan disebabkan oleh efek sedasi yang ditimbulkan oleh midazolam yang menyebabkan pasien tertidur. Hipotensi pada kelompok midazolam ada 2 subjek, dengan skala ramsay 5 dan 4. Kejadian hipotensi dapat diatasi dengan pemberian cairan 300-500 cc atau efedrin 5 mg.

Tekanan darah pada kedua kelompok relatif stabil. Hal ini disebabkan oleh *preloading* yang cukup akan mengatasi penurunan resistensi vaskuler sistemik (SVR) yang disebabkan oleh anestesi spinal.⁽¹¹⁾

Kejadian hipotensi pada anestesi spinal berhubungan dengan tinggi (level) blokade simpatis. Pada penelitian ini tinggi blokade sensorik sampai T_{10} sehingga tidak mengganggu serabut simpatis *cardioaccelerator* T_{1-5} . Maka jika terjadi vasodilatasi akibat blokade serabut simpatis ganglionik torakolumbal, akan terjadi mekanisme kompensasi vasokonstriksi pada bagian atas blokade. Mekanisme ini di mediasi oleh serabut saraf simpatis T_{1-5} yang tidak mengalami blokade.⁽²⁰⁾

Skala Sedasi

Pada kelompok midazolam didapatkan 11 subjek dengan skala sedasi Ramsay 4, dan 3 subjek dengan skala Ramsay 3, 1 subjek dengan skala Ramsay 5 dan 1 subjek dengan skala sedasi 2. Sedangkan pada kelompok fentanil hanya 1 subjek mencapai skala sedasi 3 dan 15 subjek dengan skala sedasi 2. Ini menunjukkan bahwa kelompok midazolam memiliki efek sedasi yang

lebih besar dari pada kelompok fentanil, secara statistis berbeda sangat bermakna ($p < 0,01$).

Hasil ini tidak sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa efek sedasi pada kelompok midazolam yang diberikan secara anestesi spinal, secara statistis tidak ada perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tetapi penelitian tentang penambahan 2 mg midazolam pada 3 mL bupivakain 0,5% hiperbarik pada operasi perianal menyebabkan efek sedasi ringan.⁽³⁷⁾

Derajat sedasi intraoperatif yang diharapkan pada anestesi spinal adalah skala Ramsay 3 dan 4. Efek sedasi yang ditimbulkan oleh midazolam yang diberikan secara anestesi spinal, sangat menguntungkan bagi pasien untuk mengurangi kecemasan intraoperatif dan pada umumnya pasien menginginkan tidur selama menjalani operasi.

Efek Samping Intraoperatif

Efek samping yang diobservasi pada penelitian ini berupa hipotensi dan bradikardia secara statistis tidak bermakna, sedangkan mual dan penurunan saturasi oksigen tidak terjadi pada kedua kelompok. Ini berhubungan dengan ketinggian blokade sensorik mencapai T₁₀ dan tekanan darah yang relatif stabil intraoperatif. Kejadian pruritus pun tidak didapatkan pada kedua kelompok. Walaupun tidak diteliti mengenai efek samping berupa defisit neurologis, tetapi peneliti mengamati secara klinis efek samping berupa defisit neurologis pada seluruh subjek penelitian, dan didapatkan bahwa tidak ada defisit neurologis pada kedua kelompok.

Beberapa penelitian tentang midazolam menyatakan bahwa penggunaan midazolam yang diberikan secara anestesi spinal cukup aman karena tidak didapatkan efek samping berupa hipotensi, bradikardia, diziness, cemas, mual, muntah, penurunan saturasi oksigen, retensi urine, pruritus dan defisit neurologis selain itu ada keuntungan lainnya berupa sedasi serta mencegah mual dan muntah perioperatif.⁽¹²⁾

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa 10 mg midazolam secara spinal selama 6 jam tidak menyebabkan kerusakan histopatologi pada kucing. Penelitian pada manusia secara invitro, dengan menggunakan dosis klinis dari midazolam spinal tidak tampak menimbulkan

neurotoksik. Pemberian midazolam spinal pada manusia, lebih dari 10 tahun untuk nyeri kronis pada tulang belakang terbukti cukup aman. Pemberian midazolam spinal lebih dari 6 mg/hari yang diberikan selama 2,5 tahun, tidak menyebabkan defisit neurologis pada pasien dengan nyeri muskuloskeletal yang sulit disembuhkan.^(12,39)

Simpulan

Penambahan 2 mg midazolam terhadap bupivakain 0,5% hiperbarik dapat memperpanjang blokade sensorik tanpa adanya efek samping.

Saran

Dari hasil penelitian ini kiranya dapat disarankan:

Penambahan 2 mg midazolam sebagai adjuvan pada anestesi spinal pada bupivakain 0,5% hiperbarik dapat dipakai sebagai pilihan, selain menggunakan fentanil.

Daftar Pustaka

1. Tetzlaff JE. Spinal, epidural & caudal blocks. In: Morgan GE, Michail MS, eds. *Clinical anesthesiology*. 3rd ed, New York: Mc Graw. Hill Co; 2002, 253 – 82.
2. Lubenow TR, Ivankovich AD, Mc Carthy RJ. Management of acute post operative pain. In: Barash PG, Cullen BF, Scoelting RK, eds. *Handbook of clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997, 740 – 57.
3. Knudsen K, Beckman M, Blomberg S. Central nervous and cardiovascular effects of i.v infusions of ropivacaine, bupivacaine dan placebo in volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 1997;78:507-14.
4. Kim MH, Lee YM. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacain in patients undergoing haemorrhoidectomy, *Br J Anesth* 2001; 86(1): 77–9.
5. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanacka K. Acute phase histopathological study of spinally administered midazolam in cats. *Anesth Analg*. 1999;89:717–20.
6. Goodchild CS. Antinociception by intrathecal midazolam involves endogenous neurotrans-

COMPARISON OF EFFECTIVITY BETWEEN 2 mg MIDAZOLAM AND 25 µg FENTANYL ADDED TO 12.5 mg BUPIVACAINE 0.5% HYPERBARIC FOR SPINAL ANESTHESIA IN LOWER EXTREMITY ORTHOPEDIC SURGERY |
 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

- mitters acting at spinal cord delta opioid receptors. *Br J Anesth* 1998; 77:758-63.
7. Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of Midazolam. *Br J Anesth* 1983; 54:1-55.
 8. Adam P, Tucker MB, Fanzca. Intrathecal Midazolam I : A cohort Study Investigating Safety. *Anesth Analg* 2004; 98:1512-20.
 9. Tony L, Yaksh, Jeffrey W, Allen. The Use of Intrathecal Midazolam in Humans: A Case Study of process. *Anesth Analg* 2004; 198:1536-45.
 10. Peter S, Hodgson MD, Joseph M. The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). *Anesth Analg* 1999; 88:797-809.
 11. Nishiyama T, Sugai N, Hanaoka K. In vitro changes in the transparency and PH of cerebrospinal fluid caused by adding midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 1998, Jan; 15(1):27-31.
 12. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1101-5.
 13. Nidhi A. Effect of intrathecal midazolam bupivacaine combination on post operative analgesia. *Indian J Anaesth* 2005; 49(1):37-9.
 14. Harbhej S, Jay Y , Thornton K Giesecke AH. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Can J Anaesth* 1995; 42:(11):987-91.
 15. Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 1997; 85(3):560-5.
 16. Wong CA, Scavone BM, Slavenas JP, Vidovich MI, Peaceman AM, Ganchiff JN, Strauss H. Efficacy and side effect profile of varying doses of intrathecal fentanyl added to bupivacaine for labor analgesia. *Int. J Obstet Anesth* 2004. Jan; 13(1):19-24.
 17. Khanna MS, Ikwinder S. Comparative evaluation of bupivacaine plain versus bupivacaine with fentanyl in spinal anaesthesia in geriatric patients. *Indian J Anaesth* 2002; 46 (3):199-203.
 18. Gurkan Y, Toker K. Prophylactic Ondancetron Reduced the Incidence of Intrathecal Fentanyl-Induced Pruritus. *Anesth Analg* 2002; 95: 1763-6.
 19. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacain in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiology* 2005; 5:5.
 20. Arthur GR, Wildsmith JAWQ, Tucker GT. Pharmacology of local anaesthetic drugs. In: *Principles and Practice of Regional*. 2nd ed, Churghill Livingstone: Widsmith JAW & Edwaed N; 1993, 29-45.
 21. Bernards CM. Epidural and Spinal Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia* 4th ed, Philadelphia: Lippincott William and Wilkins Co; 2001, 689-709.
 22. Stevens RA. Neuraxial Blocks. In: Brown DL, eds. *Regional Anesthesia and Analgesia*. 1st ed, Philadelphia: WB Saunders Co; 1996, 319-53.
 23. Hodgson PS, Liu SS. Local Anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia*. 4th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co; 2001, 449-65.
 24. Stoelting RK. Local Anesthetics. In: *Handbook of Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, Philadelphia: Lippincott-Raven Co; 1995,123-44
 25. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Local Anesthetics. In: *Clinical Anesthesia*. 3rd ed, New York: McGraw-Hill Co; 2002, 233-41.
 26. Roche: Product monograph. *Dormicum (midazolam)*. F. Hoffmann-La Roche & Co. Limited company, Basle, Swizerland.
 27. Nishiyama T, Gyermek L, Lee C, Kawasaki S, Yamaguchi T. Analgesic Interaction between Intrathecal Midazolam and glutamate Reseptor Antagonists on Therman-induced Pain in Rats. *Anesthesiology* 1999; 91:531-7.
 28. Cherg CH, Wong CS, Ho ST. Epidural fentanyl speeds the onset of sensory block during epidural lidocain anesthesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2001; 26(6): 523-6.
 29. Cherg CH, Yang PC, Wong CS, Ho ST. Epidural fentanyl speeds the onset of sensory block and

- motor blocks during epidural ropivacaine anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101:183-7.
30. Toshiharu K, Gotaro Y, Tomoko S, Mayumi T. Epidural fentanyl improve the onset and spread of epidural mepivacaine analgesia. *Can J Anaesth*: 1006; 43(12):1211-5.
 31. Batra YK, Jain K, Chari P, Phillon MS, Shaheen B, Reddy GM. Addition of intrathecal midazolam to bupivacain produces better post-operative analgesia without prolong recovery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 Oct; 37(10):519– 23.
 32. Wu YW, Shiau JM. Intrathecal midazolam combined with low-dose bupivacaine improves postoperative recovery in diabetic mellitus patients undergoing foot debridement. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2005; 43(3):129-34.
 33. Biswas BN, Rudra A, Bose BK, Nath S, Chakrabarty S, Bhattacharjee S. Intrathecal fentanyl with hyperbaric Bupivacaine improves analgesia during caesarean delivery and in early post-operative period. *Indian J Anaesth* 2002; 46(6):469-72.
 34. Anchalee T, Pakon U, Predee K, Rungrat K. Intrathecal fentanyl in spinal anesthesia for appendectomy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(5): 525-30.
 35. Murat B, Mathias L, Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Can J Anaesth* 1997; 44(2):208-15.
 36. Sweitzer BJ. Local anesthetics. In: Davison JK, Eckhardt WF, Perese DA, eds. *Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital*. 4th ed, Boston: Little Brown & Co; 1993:197–205.
 37. Yegin A, Sanli S, The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004 Aug; 21(8): 658-62.
 38. Tony L, Yaksh, Jeffrey W, Allen. Preclinical insights into the implementation of Intrathecal Midazolam: A Cautionary Tale. *Anesth Analg* 2004; 98:150–11.
 39. Nishiyama T, Gyermek L, Lee C, Kawasaki S, Yamaguchi T. Sinergistic analgesic effects of intrathecal midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonists in rat. *Regional Anesthesia and Pain* 2000; 288-94.