

61796
HAS
Karya Akhir 2

**PENENTUAN WAKTU MINIMAL YANG DIBUTUHKAN
MIDAZOLAM INTRA MUSKULER SEBAGAI PREMEDIKASI
UNTUK MENCAPAI AMNESIA ANTEROGRAD**



Oleh:

Dr. Ridzki Hastanus

Pembimbing:

Dr. Uripno Budiono, SpAn

Bagian/SMF Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi

Semarang

2003

LEMBAR PENGESAHAN

Karya Akhir dengan judul:

**PENENTUAN WAKTU MINIMAL YANG DIBUTUHKAN MIDAZOLAM
INTRA MUSKULER SEBAGAI PREMEDIKASI UNTUK MENCAPAI
AMNESIA ANTEROGRAD**

diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani

PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ANESTESIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

Semarang, Agustus 2003

Telah diperiksa dan disetujui,

PEMBIMBING

Dr. Uripno Budiono, SpAn

NIP: 140 098 893

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:...	691/RI/FC/01
Tgl.	29 Des '03

Ketua Bagian Anestesiologi

FK UNDIP

Dr. H. Marwoto, SpAn, KIC

NIP: 130 516 880

Ketua Program Studi Anestesiologi

FK UNDIP

Dr. Soenarjo, SpAn, KIC

NIP: 130 325 558

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Kasih, karena atas perkenan dan cinta-Nya yang besar kami dapat menyelesaikan Karya Akhir ini.

Dalam mewujudkan Karya Akhir ini kami mendapat bimbingan, bantuan serta dukungan dari semua pihak. Untuk itu perkenankanlah kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Kabul Rachman, Sp.KK; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Dr. Gatot Suharto, Mkes, MMR; selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang
3. Dr. H. Marwoto, Sp.AnK.IC; selaku Ketua Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang
4. Dr. Soenarjo, Sp.AnK.IC; selaku Ketua Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
5. Dr. Uripno Budiono; selaku pembimbing karya akhir ini
6. Dr. H. Johnny Syoeib, Sp.BD; selaku Kepala Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta seluruh staf dan karyawan
7. Seluruh staf pengajar / dokter anestesiologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan RSUP Dr. Kariadi Semarang
8. Para peneliti pembantu dan seluruh rekan residen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
9. Seluruh staf dan karyawan karyawan Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang
10. Semua penderita yang dengan sukarela dan ikhlas bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula dengan segala kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyampaikan ungkapan terima kasih yang tak terhingga kepada orang tua, mertua, istri dan kedua anak kami terkasih yang dengan penuh pengorbanan, kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat dan dorongan selama kami menyelesaikan penelitian dan pendidikan ini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kami mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan karya akhir ini.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan yang kami perbuat selama menyelesaikan penelitian dan menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Hormat kami,

Ridzki Hastanus

RINGKASAN

Latar belakang: Kecemasan preoperatif yang ekstrim bisa memperlama induksi anestesi dan meningkatkan insiden perubahan tingkah laku negatif pasca operasi. Penggunaan midazolam sebagai premedikasi sudah pernah dilaporkan menurunkan insiden perubahan negatif tersebut yang diduga disebabkan oleh efek amnesia anterogradnya. Semakin sedikit kejadian-kejadian perioperatif diingat pasien, semakin sedikit pula trauma psikologis yang akan dialami. Oleh karena amnesia adalah tujuan penting yang ingin dicapai maka kami berfikir bahwa onset midazolam intra muskuler perlu diteliti dengan amnesia sebagai pusat perhatian.

Tujuan: Mendapatkan bukti obyektif waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif.

Metode: Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda terhadap 48 penderita yang akan menjalani operasi elektif di RSUP Dr. Kariadi Semarang, usia 16-40 tahun, status fisik ASA I-II dan memenuhi kriteria inklusi. Penderita dibagi dalam 2 kelompok, yaitu: Kelompok I mendapatkan midazolam 0,07 mg/kgbb yang diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 1 cc disuntikkan intra muskuler di regio deltoid. Kelompok II mendapatkan 1 cc NaCl 0,9% intra muskuler di tempat yang sama. Kepada masing-masing kelompok kemudian diperlihatkan satu set kartu Bethune yang terdiri dari 9 buah kartu bergambar hitam putih selama 2 menit dan diminta untuk mengingatnya. Pada menit ke 3, 5, 10 dan 15 kepada penderita diperlihatkan 15 buah kartu alternatif dan diminta untuk menunjukkan 9 buah kartu yang sudah pernah dilihat sebelumnya kemudian dinilai skornya. Uji statistik menggunakan Chi-square test, t-test dan Mann-Whitney U test.

Hasil: Data karakteristik penderita tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian. Pengenalan memori akan hal-hal baru (*anterograde event*) belum terganggu di menit ke-3 pada kedua kelompok dan mulai terganggu secara bermakna ($p < 0,05$) pada menit ke-5 ($p = 0,001$) sesudah intervensi pada 50% pasien kelompok perlakuan, masih tetap 50% ($p = 0,001$) pada menit ke-10 dan menjadi 58% ($p = 0,000$) pada menit ke-15, namun tidak ada perubahan bermakna pada kelompok kontrol ($p = 1,000$).

Kesimpulan: Midazolam yang diberikan secara intra muskuler menghasilkan anterograde amnesia yang bermakna jika sudah diberikan sedikitnya 5 menit sebelum prosedur pembedahan.

Kata kunci: midazolam, amnesia, premedikasi

THE MINIMUM AMOUNT OF TIME NECESSARY FOR AN EFFECTIVE ANTEROGRADE AMNESIA TO DEVELOP AFTER INTRA MUSCULAR ADMINISTRATION OF MIDAZOLAM

ABSTRACT

Background: *Extreme preoperative anxiety in patient may prolong the induction of anesthesia and lead to new-onset postoperative negative psychologic effects. Preoperative use of midazolam has previously been reported to decrease the incidence of these postoperative negative psychologic outcomes, and midazolam-related amnesia has been suggested as mediator for this phenomena. That is, the less the patient remembers about the perioperative events, the less psychologic trauma he or she will experience. Because amnesia is an important outcome, we thought that the minimum time interval for administration of intra muscular midazolam should be evaluated with amnesia as the outcome of interest.*

Objective: *The primary purpose of this investigation was to determine the minimum amount of time necessary for an effective anterograde amnesia to develop after intra muscular administration of midazolam.*

Method: *The study was designed as double blind randomly clinical trial on 48 patients underwent elective surgery in Dr. Kariadi Hospital Semarang, 16-40 year age, ASA I-II and fulfill the inclusion criterias. They were divided into two groups, group 1 received 0,07 mg/kg midazolam (parenteral formulation 15 mg/3 ml, Roche) mixed with NaCl 0,9% became 1 ml intramuscularly in deltoid regio. Group 2 received 1 ml NaCl 0,9% with the same way. Amnesia state were measured objectively with Bethune's picture cards test. In assesing the result, statistical significancy was tested by the Chi-square test, t-test and Mann-Whitney U test with considered significant $p < 0,05$.*

Results: *The characteristic features of the two groups were similar. There were significant group differences for recognition of amnestic objective test presented after intervention. Compared with placebo group, recognition of test cards was impaired at the 5-($p=0,001$), 10-($p=0,001$) and 15-th minute($p=0,000$).*

Conclusion: *Midazolam administered intramuscularly produces significant anterograde amnesia when given as early as 5 minutes before a surgical procedure.*

Keywords: *midazolam, amnesia, premedication*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL -----	i
LEMBAR PENGESAHAN -----	ii
KATA PENGANTAR -----	iii
RINGKASAN -----	v
<i>ABSTRACT</i> -----	vi
DAFTAR ISI -----	vii
BAB I. PENDAHULUAN -----	1
I. 1. Latar Belakang Masalah -----	1
I. 2. Rumusan Masalah -----	2
I. 3. Tujuan Penelitian-----	2
I. 4. Manfaat Penelitian-----	3
BAB II. DASAR TEORI -----	4
II. 1. TINJAUAN PUSTAKA -----	4
II. 1. 1. Premedikasi-----	4
II. 1. 2. Sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd -----	4
II. 1. 3. Midazolam-----	8
II. 2. KERANGKA TEORI -----	10
II. 3. KERANGKA KONSEP -----	11
II. 4. HIPOTESIS -----	12
BAB III. METODE PENELITIAN -----	13
III.1. RUANG LINGKUP -----	13
III. 2. DESAIN PENELITIAN-----	13
III. 3. POPULASI DAN SAMPEL -----	13
III. 4. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL -----	16
III. 5. BAHAN DAN CARA KERJA -----	17
III. 6. ETIKA PENELITIAN -----	17
III. 7. ANALISA DATA -----	18
III. 8. DEFINISI OPERASIONAL -----	18
III. 9. ALUR PENELITIAN -----	19

BAB	IV. HASIL PENELITIAN -----	20
	IV. 1. PEMBUKTIAN HOMOGENITAS KEDUA KELOMPOK-----	20
	IV. 2. HASIL SETELAH MENDAPAT PERLAKUAN -----	21
	IV. 3. EFEK SAMPING -----	22
BAB	V. PEMBAHASAN -----	23
BAB	VI. KESIMPULAN -----	26
BAB	VII. SARAN -----	27
	DAFTAR PUSTAKA -----	28
	LAMPIRAN -----	31
	1. PERSONALIA PENELITIAN	
	2. PROTOKOL PENELITIAN	
	3. SURAT PERNYATAAN	
	4. DATA DAN OUT PUT UJI STATISTIK	

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Kecemasan preoperatif yang disebabkan oleh rasa takut karena sakit, pemisahan terhadap keluarga dan ketidaknyamanan pada tindakan anestesi ataupun pembedahan menyebabkan pasien menjadi tidak kooperatif sehingga induksi sulit dan tidak mulus ⁽¹⁻³⁾, suatu *stormy anesthesia induction* akan meningkatkan terjadinya perubahan psikologis dan tingkah laku negatif setelah operasi seperti mimpi buruk, gangguan makan dan kencing ^(4,5). Penggunaan midazolam sebagai premedikasi sudah pernah dilaporkan menurunkan insiden perubahan negatif tersebut yang diduga disebabkan oleh efek amnesia anterogradnya. Semakin sedikit kejadian-kejadian perioperatif diingat pasien, semakin sedikit pula trauma psikologis yang akan dialami. Oleh sebab itu pemberian premedikasi yang meliputi sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd sangat diperlukan untuk mendapatkan induksi yang mulus dan *postoperative outcomes* yang lebih baik ^(1-3,6).

Diantara obat premedikasi yang mempunyai efek sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd yang efisien dan aman adalah midazolam dari golongan benzodiazepin, yang mempunyai mula kerja yang cepat dengan lama kerja yang singkat. Selain intra vena dan intra muskuler, midazolam dapat diberikan dengan berbagai cara yang tidak invasif yang dapat ditoleransi pasien, misalnya oral, nasal maupun rektal. ^(5,7)

Dosis midazolam intra muskuler adalah 0,07-0,15 mg/kgbb dengan kadar puncak plasma dicapai dalam 30 menit. Pada premedikasi lebih disukai pemberian secara intra muskuler oleh karena pemberian secara intra vena dengan dosis kecil sekalipun bisa menyebabkan depresi nafas. Salah satu studi sebelumnya menilai

onset efek ansiolitik midazolam dan bukan onset amnesianya ⁽²⁾, sedangkan Kain *et al* menilai waktu minimal yang dibutuhkan untuk mencapai amnesia anterograd setelah pemberian midazolam oral ⁽¹⁾. Dari latar belakang tersebut peneliti termotivasi untuk meneliti waktu minimal yang diperlukan untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif timbul setelah pemberian intra muskuler midazolam 0,07 mg/kgbb bila dilakukan di RSUP Dokter Kariadi Semarang.

I.2. Rumusan Masalah

Kecemasan preoperatif menyebabkan induksi tidak mulus ⁽¹⁻³⁾, suatu *stormy anesthesia induction* akan meningkatkan terjadinya perubahan psikologis dan tingkah laku setelah operasi seperti mimpi buruk, gangguan makan dan kencing^(4,5). Penggunaan midazolam sebagai premedikasi sudah pernah dilaporkan menurunkan insiden perubahan negatif tersebut yang diduga disebabkan oleh efek amnesia anterogradnya. Semakin sedikit kejadian-kejadian perioperatif diingat pasien, semakin sedikit pula trauma psikologis yang akan dialami. Dari uraian latar belakang masalah diatas maka dirumuskan seberapa banyak waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif.

I.3. Tujuan Penelitian

Untuk mencari bukti obyektif waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif.

I.4. Manfaat Penelitian

Jika hasil penelitian ini didapatkan waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif maka dapat digunakan sebagai pedoman dalam melakukan premedikasi dan pengaturan jadwal operasi.

BAB II

DASAR TEORI

II.1. TINJAUAN PUSTAKA

II.1.1. Premedikasi

Premedikasi adalah pemberian obat-obatan sebelum tindakan operasi yang pada umumnya diberikan satu atau lebih obat-obatan⁽⁸⁻¹¹⁾. Tujuan premedikasi adalah mengurangi rasa takut dan kecemasan, menimbulkan sedasi, mencegah reflek vagal, mengurangi sekresi, menimbulkan amnesia, mencegah aspirasi cairan lambung, fasilitasi induksi anestesi dan memudahkan proses pemisahan bayi atau anak dari orang tuanya⁽¹²⁻¹⁴⁾. Keberhasilan penatalaksanaan anestesi sangat tergantung pada kelancaran saat pemberian premedikasi dan saat melakukan induksi. Kecemasan preoperatif yang ekstrim bisa memperlama induksi anestesi dan meningkatkan insiden perubahan tingkah laku negatif pasca operasi. Beberapa ahli anestesi tidak memberikan sedasi preoperatif oleh karena alasan waktu, biaya dan ketidakcakapan paramedis dalam mengantisipasi efek samping obat seperti terjadinya depresi nafas. Seringkali, jadwal operasi berubah menyesuaikan kehadiran operator dan adanya hambatan dalam pengiriman pasien dari bangsal ke ruang operasi menyebabkan pasien terlambat datang sehingga pada suatu instalasi bedah sentral yang sibuk perlu diatur waktu, jenis dan cara pemberian yang tepat obat-obat premedikasi. Diantara obat premedikasi yang mempunyai efek sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd yang efisien dan aman adalah midazolam dari golongan benzodiazepin, yang mempunyai mula kerja cepat dengan lama kerja singkat⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

II.1.2 Sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd

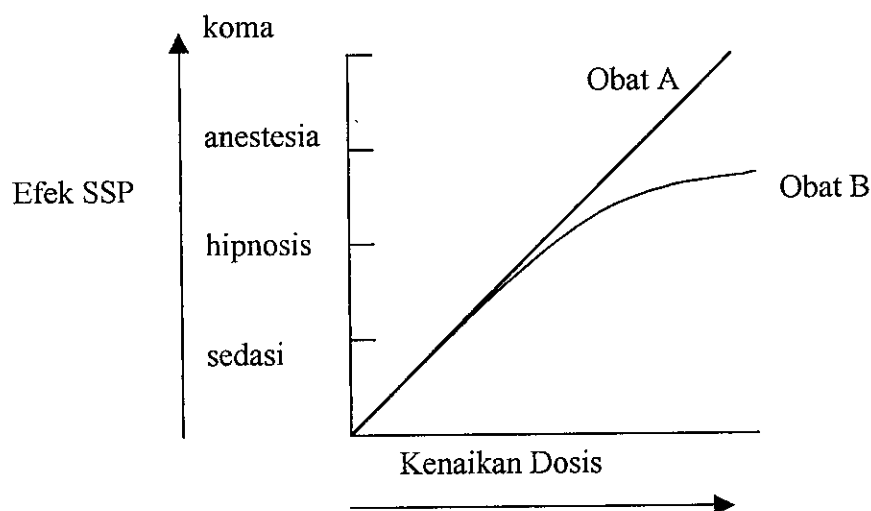
Sedasi dapat didefinisikan sebagai penurunan respon terhadap tingkat stimulus yang tetap dengan penurunan dalam aktivitas dan ide spontan. Perubahan tingkah laku ini terjadi pada dosis efektif hipnotik-sedatif yang terendah. Suatu obat sedatif yang efektif seharusnya dapat mengurangi kecemasan dan dapat menimbulkan efek menenangkan tetapi sedikit atau tidak ada efek terhadap fungsi motorik dan mental. Hipnotik dapat menimbulkan rasa mengantuk, memperlama serta mempertahankan keadaan tidur yang sedapat mungkin menyerupai tidur yang alamiah. Efek hipnotik lebih bersifat depresan terhadap susunan saraf pusat dari pada

sedasi dan ini dapat ditemukan secara mudah pada kebanyakan obat-obat sedatif dengan jalan meningkatkan dosis. Penggunaan benzodiazepin akan memperpanjang pemulihan pasca bedah tetapi juga dapat menimbulkan efek amnesia anterograd (tidak mampu mengingat kejadian yang terjadi selama kerja obat) pada dosis sedatif. Karena menyebabkan amnesia anterograd dengan insiden tinggi (>50%) midazolam banyak digunakan 15-60 menit sebelum operasi dilakukan^(17,18).

Pada masing-masing obat, terdapat perbedaan dalam hubungan antara dosis obat dengan tingkat depresi susunan saraf pusat. Dua contoh dari hubungan dosis dan respon diperlihatkan pada gambar 1.

Gambar linier dari obat A adalah khas dari kebanyakan obat hipnotik sedatif yang tua, termasuk barbiturat dimana peningkatan dosis dapat menimbulkan suatu keadaan anaestesi umum, lebih tinggi lagi menekan pusat pernafasan, pusat vasomotor di medula yang dapat menimbulkan koma dan kematian⁽¹⁴⁾.

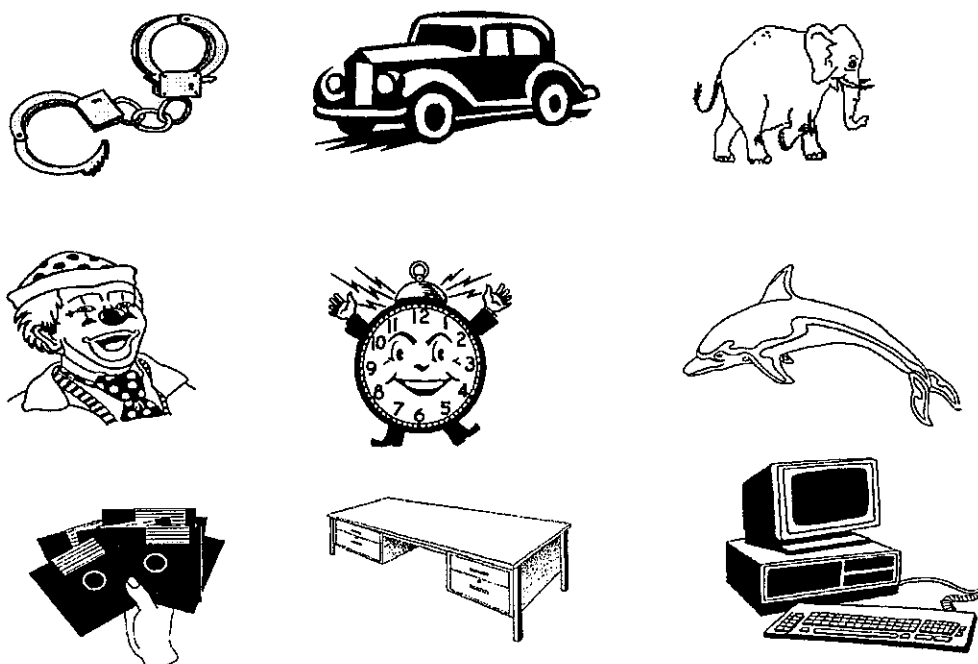
Pada obat B akan memerlukan proporsi yang lebih besar dalam peningkatan dosis untuk mendapatkan depresi susunan saraf pusat yang lebih dalam daripada hipnosis. Hal ini ditunjukkan oleh kebanyakan obat dari golongan benzodiazepin, dengan batas keamanan yang lebih besar ini merupakan penawaran yang penting dalam penggunaan klinik yang luas untuk mengobati keadaan kecemasan serta gangguan tidur⁽¹⁴⁾.



Gambar 1. Kurva dosis respon hipnotik – sedatif secara teori⁽¹⁴⁾

Pada penelitian yang dilakukan Reinhart dkk 1985 dosis midazolam yang digunakan untuk premedikasi adalah 0,1 mg/kgBB. Dosis ini terbukti efektif untuk menimbulkan amnesia, ansiolitik dan sedasi yang cukup dalam tetapi masih bisa dibangunkan dan kooperatif terhadap instruksi-instruksi yang diberikan. Bethune 1981 melakukan tes amnesia obyektif khusus untuk daya ingat visual dengan menggunakan 9 buah kartu bergambar yang memiliki dua keuntungan yaitu sederhana dan relatif bisa dimengerti oleh penderita dengan intelegensia atau tingkat pendidikan rendah ⁽⁶⁾. Sebelumnya Snodgrass dan Vanderwart 1980 juga menggunakan kartu bergambar untuk tes amnesia obyektif ⁽¹⁾. Pada penelitian yang dilakukan Bethune, setelah penyuntikan obat premedikasi kepada pasien diperlihatkan 9 kartu bergambar dan diminta untuk mengingatnya kemudian pasien diuji daya ingatnya beberapa saat kemudian dimana diperkirakan efek obat sudah bekerja menggunakan 15 kartu bergambar alternatif, pasien disuruh memilih 9 obyek bergambar yang sudah pernah dilihat sebelumnya ⁽⁶⁾. Perhitungan skor sebagai berikut:

1. Tidak ada amnesia : 9
2. Amnesia ringan : 7-8
3. Amnesia sedang : 4-6
4. Amnesia berat : 1-3



Gambar 2. Kartu Gambar Bethune I ⁽⁶⁾



Gambar 3. Kartu Gambar Bethune II ⁽⁶⁾

II.1.3. Midazolam

Midazolam (*8-chloro-6-[2-fluorophenyl]-1-methyl-4Himidazol-[1,5-a] [1,4] benzodiazepine*) merupakan *benzodiazepine agonist* yang mempunyai sifat ansiolitik, sedatif, antikonvulsif dan amnesia anterograd ^(19,20). Obat ini banyak digunakan perioperatif, sediaan komersial dibuffer pada pH 3,5 untuk menjaga kestabilan dalam air, potensinya 1,5 – 2 kali Diazepam, pada pH netral dan basa larut dalam air dan dapat dicampur dalam larutan infus seperti Na Cl 0,9 % atau glukosa 5 % yang tetap stabil secara fisik maupun kimiawi untuk 24 jam pada suhu kamar ⁽²⁰⁾.

Midazolam bekerja pada reseptor benzodiazepin yang spesifik yang terkonsentrasi pada kortek serebri, hipokampus dan serebelum ⁽¹⁹⁾. Mekanisme kerja

midazolam adalah sebagai *benzodiazepine agonist* yang terikat dengan spesifisitas yang tinggi pada reseptor benzodiazepin, sehingga mempertinggi daya hambat neurotransmitter susunan saraf pusat di reseptor *GABA* sentral⁽²⁰⁾.

Midazolam sebagian besar (95 %) terikat pada protein plasma, hanya sekitar 5% berada dalam bentuk fraksi bebas. Bentuk bebas ini lebih tinggi jumlahnya pada pasien dengan kelainan fungsi ginjal dan pada pasien dengan albumin plasma yang rendah⁽²⁰⁾.

Dalam suatu penelitian dilaporkan midazolam dapat diobservasi dalam 1–3 menit sesudah pemberian intra vena, level tidur yang cukup dalam puncaknya dicapai dalam kira-kira 3 menit⁽¹³⁾. Peneliti lain melaporkan efek puncak disusunan saraf pusat kira-kira 2–3 menit sesudah pemberian intra vena⁽²⁰⁾. Sesudah pemberian intra muskuler, efek pertama dicapai dalam 5 menit dengan efek maksimumnya dalam 20–30 menit⁽²⁰⁾. Dosis yang diperlukan untuk menginduksi tidur bervariasi luas sekitar 0,3 mg/kg. Dosis-dosis yang lebih rendah (0,05–0,1 mg/kg) akan menyebabkan rasa mengantuk dan amnesia⁽¹⁹⁾. Pada pemberian rektal, kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 16 menit⁽⁵⁾.

Eliminasi midazolam tergantung pada biotransformasi hepatic yang mengubahnya menjadi *alfa – hidrosimetil midazolam*^(19,20), suatu metabolit yang hampir tidak memiliki aktifitas farmakologis⁽⁷⁾. Midazolam menyebabkan depresi ringan tahanan vaskuler sistemik dan curah jantung^(19,20). Laju jantung biasanya tidak berubah, perubahan hemodinamik yang berat dapat terjadi jika pemberian dilakukan secara cepat dalam dosis besar atau bersama – sama dengan narkotik⁽²⁰⁾.

Pemberian midazolam juga menyebabkan depresi ringan pada volume tidal, laju nafas dan sensitivitas terhadap CO₂. Hal ini makin nyata bila digunakan bersama dengan opioid dan pada pasien dengan penyakit jalan nafas obstruktif kronis. Pada pasien yang sehat midazolam tidak menyebabkan bronkhokonstriksi⁽¹⁹⁾.

Midazolam tidak memiliki efek iritasi setelah penyuntikan intra vena. Hal ini terlihat dari tidak adanya nyeri saat penyuntikan dan tidak adanya gejala-gejala sisa pada vena. Pada suntikan intra muskuler, kelarutan obat dalam air menentukan kecepatan dan kelengkapan absorpsinya. Obat yang larut dalam air seperti midazolam diabsorpsi cukup cepat, tergantung dari aliran darah di tempat suntikan. Absorpsi lebih cepat di deltoid atau vastus lateralis daripada di gluteus maksimus⁽¹⁹⁾.

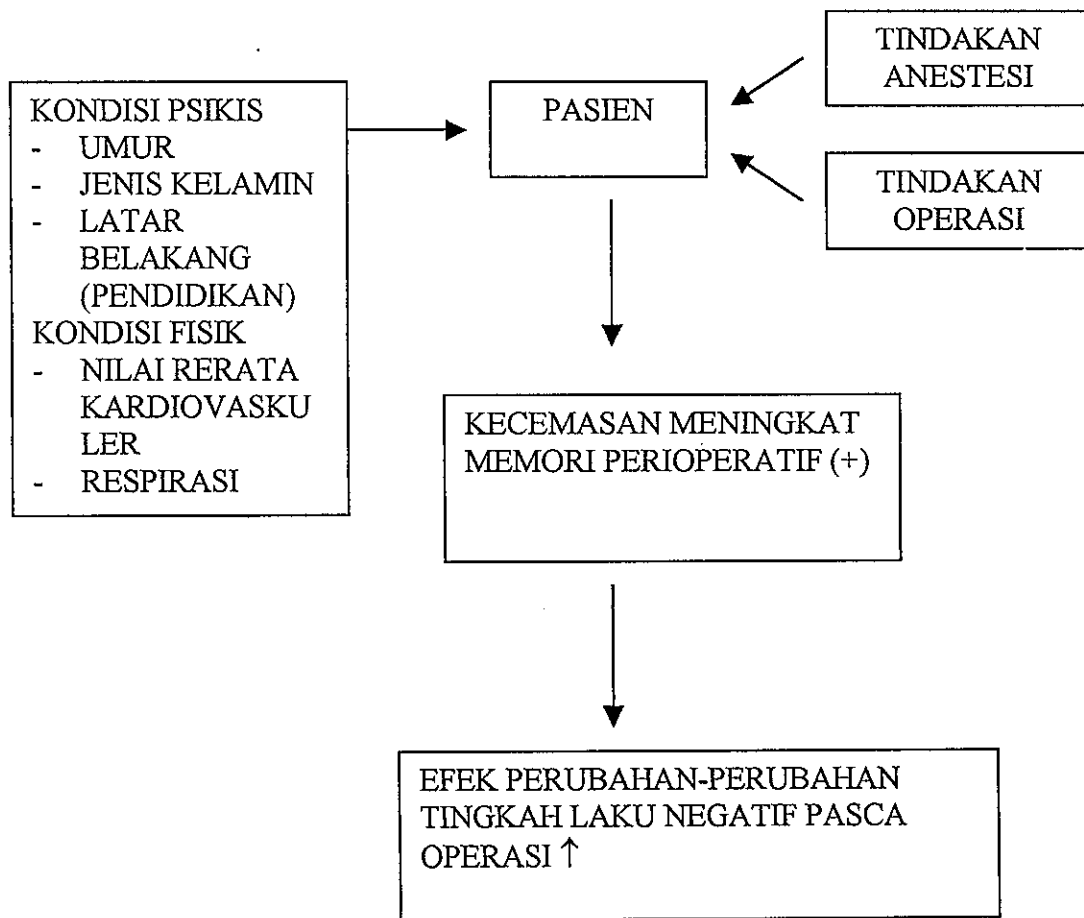
Neurofarmakologi

Asam gama-aminobutirat (*GABA*) adalah penghambat neurotransmitter yang utama pada SSP. Penelitian elektrofisiologi menunjukkan bahwa benzodiazepin menguatkan neurotransmisi *GABA*ergik pada semua tingkat neuroaksis, yang mencakup medula spinalis, hipotalamus, hipokampus, substansia nigra, korteks serebeli, dan korteks serebri. Benzodiazepin tampaknya meningkatkan efisiensi inhibisi sinaptik *GABA*ergik (melalui membran hiperpolarisasi), yang menyebabkan penurunan kecepatan pencetusan neuron yang krisis dalam banyak regio otak. Benzodiazepin tidak menggantikan *GABA*, tetapi tampaknya meningkatkan efek *GABA* tanpa aktivasi reseptor *GABA* secara langsung atau saluran klorida yang berhubungan. Peningkatan konduktans ion klorida menyebabkan interaksi benzodiazepin dengan *GABA* yang menyebabkan peningkatan frekuensi kejadian terbukanya saluran. Efek ini mungkin sebagian disebabkan oleh meningkatnya afinitas untuk *GABA* ^(18,20,21).

Barbiturat juga mempermudah kerja *GABA* pada banyak tempat di SSP, tetapi berbeda dengan benzodiazepin, barbiturat memperlama waktu terbukanya saluran pintu *GABA*. Pada konsentrasi tinggi, barbiturat bisa juga bekerja sebagai *GABA* – mimetik, mengaktivasi saluran klorida secara langsung. Efek ini melibatkan tempat pengikatan atau tempat yang berbeda dari tempat pengikatan benzodiazepin. Kerja barbiturat kurang selektif dibandingkan benzodiazepin, karena barbiturat juga menekan kerja neurotransmitter eksitasi dan menimbulkan efek membran nonsinaptik sejajar dengan efeknya atas neurotransmisi *GABA*. Kemajemukan tempat kerja barbiturat ini mungkin menjadi dasar kemampuannya menginduksi anestesi bedah secara sempurna dan untuk efek depresan sentralnya yang lebih menonjol (yang mengakibatkan rendahnya batas keamanannya) dibandingkan benzodiazepin ⁽¹⁸⁾.

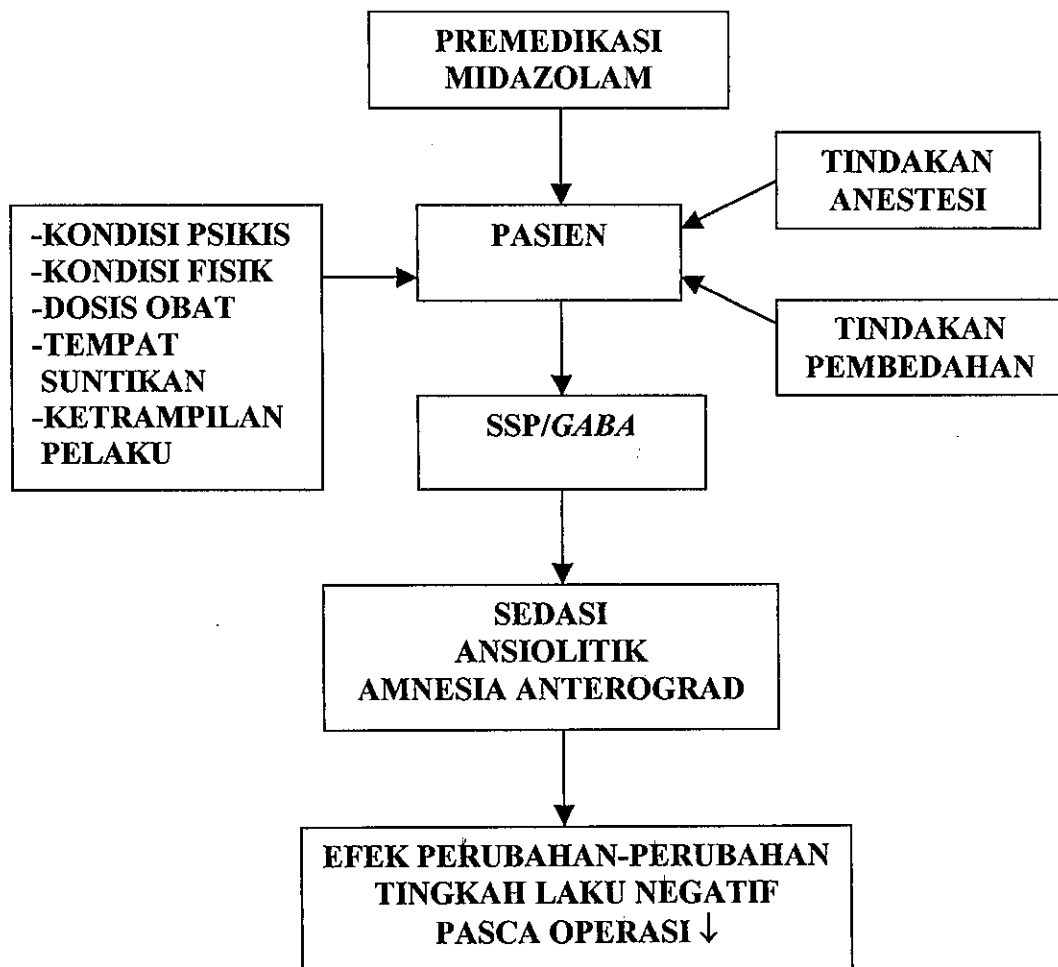
Benzodiazepin tidak memperlihatkan efek anestesia umum yang spesifik, karena penderita tetap sadar dan relaksasi otot yang diperlukan untuk pembedahan tidak tercapai. Bila akan digunakan sebagai anestesia umum untuk pembedahan, benzodiazepin harus dikombinasikan dengan obat depresan SSP yang lain. Benzodiazepin menimbulkan ilusi pada penderita mengenai anestesi yang baru dialaminya dan pada dosis preanestetik mengganggu rekaman memori hal-hal baru dan pementapan jalur memori ⁽¹⁸⁾.

II. 2. KERANGKA TEORI



Kerangka teori penelitian penentuan waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi, untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif.

II.3. KERANGKA KONSEP



Kerangka konsep penelitian penentuan waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskular sebagai premedikasi, untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif.

II.4. HIPOTESIS

Midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi mempunyai efek pertama amnesia anterograd yang cukup cepat.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III. 1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dalam ruang lingkup anesthesiologi.

III. 2 . DESAIN PENELITIAN

Penelitian yang akan dilakukan ini merupakan uji klinik tahap II fase 3 dan dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda (*double blind randomized controlled trial*) yang membandingkan 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan *post test only control group design*.

III. 3 . POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

1. Populasi target :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum dan atau regional.

2. Populasi terjangkau :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum dan atau regional di Instalasi bedah sentral RS Dr Kariadi Semarang.

3. Sampel :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum dan atau regional di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out*.

Kriteria inklusi:

- Umur 16-40 tahun
- *BMI (Body Mass Index)* 20-25 kg/m²
- Status fisik *ASA* I-II
- Pendidikan minimal lulus SD
- Visus normal dan tidak berkaca mata
- Pendengaran normal

Kriteria eksklusi:

- Ada riwayat prematuritas dan kelambatan tumbuh-kembang
- Ada riwayat adiksi obat hipnotik-sedatif, opioid dan alkohol
- Ada kontra indikasi penggunaan obat penelitian
- Ada riwayat trauma kapitis
- Ada riwayat kelainan psikiatrik

Kriteria *drop out*:

- Penderita mengalami efek samping yang memerlukan terapi sebelum dinilai

4. Metoda sampling dan randomisasi :

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah operasi yang ada, maka pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling* dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria seperti yang telah disebut diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi ^(22,23). Alokasi penderita untuk kedua kelompok penelitian dilakukan secara randomisasi sederhana dan apabila diperlukan peneliti mungkin harus menyeimbangkan beberapa variabel perancu yaitu

jenis kelamin, umur dan latar belakang pendidikan dengan melakukan *matching* (22,23)

5. Besar sampel :

Besarnya sampel untuk penelitian ini menggunakan statistik menghitung sampel untuk data ordinal ⁽²³⁾. Penelitian ini menggunakan rumus besar sampel dengan uji hipotesa terhadap 2 proporsi :

$$N1 = \left[\frac{\{ Z\alpha\sqrt{2P_C(1-P_C)} - Z\beta\sqrt{P_T(1-P_T) + P_C(1-P_C)} \}}{(P_T - P_C)} \right]^2$$

$$\alpha = 1,960 \text{ (95\%)} \quad P_C(\text{kontrol}) = 35\% \text{ (dari kepustakaan)}$$

$$\beta = 0,842 \text{ (80 \%)} \quad P_T(\text{treatment}) = 50\%$$

$$\rightarrow N1 = \left[\frac{\{ 1,960\sqrt{2 \times 0,35 \times 0,65} - 0,842\sqrt{(0,5 \times 0,5) + (0,35 \times 0,65)} \}}{(0,5 - 0,35)} \right]^2$$

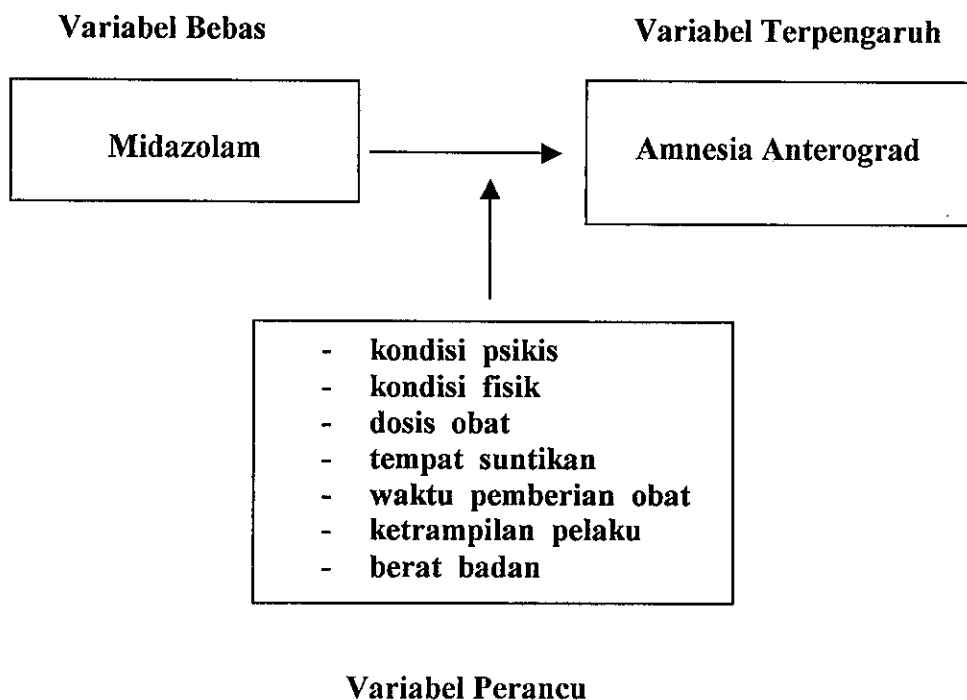
$$= 24,3 = 24 \text{ orang}$$

$$N1 = N2$$

Jumlah sampel 2 kelompok = 48 orang dan dengan memperhitungkan faktor koreksi *drop out* (diperkirakan 10%) maka jumlah sampel keseluruhan:

$$\frac{48}{(1-DO)^2} = \frac{48}{(1-0,1)^2} = \frac{48}{0,81} = 59,26 = 60 \text{ orang}$$

III.4. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL



III.5. BAHAN DAN CARA KERJA PENELITIAN

- 1. Alat** : - Semprit *disposable* 1 cc/3 cc
- Monitor Siemens SC7000
- 8 set kartu bergambar (@ 9 kartu hitam putih)

- 2. Obat-obatan** :
- Midazolam 15mg/3cc (Dormicum, Roche)
 - Cairan NaCl 0,9%

3. Cara kerja :

Rangkaian kerja ini dimulai sejak dilakukannya kunjungan prabedah, bilamana penderita memenuhi kriteria yang telah ditentukan dan mendapatkan *informed consent*, maka di puasakan 6 jam sebelum operasi ⁽³⁾.

Setelah penderita sampai di Instalasi Bedah Sentral, penderita dibawa ke ruangan khusus (dalam hal ini ruang pemulihan). Secara acak penderita dibagi dalam

2 kelompok, yaitu: Kelompok I mendapatkan midazolam 0,07 mg/kgbb yang diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 1 cc disuntikkan intra muskuler di regio deltoid. Kelompok II mendapatkan 1 cc NaCl 0,9% intra muskuler di tempat yang sama. Waktu penyuntikan disebut waktu ke-0. Kepada masing-masing kelompok kemudian diperlihatkan satu set kartu bergambar yang terdiri dari 9 buah kartu bergambar hitam putih seperti yang digunakan oleh Bethune selama 2 menit dan diminta untuk mengingatnya. Pada menit ke 3, 5, 10 dan 15 kepada penderita diperlihatkan 15 buah kartu alternatif dan diminta untuk menunjukkan 9 buah kartu yang sudah pernah dilihat sebelumnya kemudian dinilai skornya. Selain penilaian diatas juga dilakukan pengukuran tensi, nadi dan laju pernafasan dimulai dari sebelum penyuntikan dan pada menit-menit tersebut di atas.

III.6. ETIKA PENELITIAN

Sebelumnya penderita mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan dijalani serta menyatakan secara tertulis kesediaannya dalam lembar *informed consent*.

III.7. ANALISA DATA

Data yang terkumpul selanjutnya akan dikoding, ditabulasi dan dimasukkan sebagai data komputer. Analisis data meliputi analisis komparatif dan uji hipotesis menggunakan program SPSS 10.0. Data demografi dianalisa menggunakan *chi square test* (untuk data yang berskala kategorial) dan *t-test* (untuk data yang berskala numerik). Data distribusi normal disajikan sebagai rerata \pm SB dan data yang tidak merata sebagai median dan *interquartile range* (25-75%). Data yang tidak merata dianalisa menggunakan tes non parametrik. Karena distribusi skor memori

mengganggu asumsi normal, penampilan memori dinilai menggunakan *Kruskal-Wallace H* atau *Mann-Whitney U-test*. Perbedaan dipertimbangkan bermakna jika $p \leq 0,05$ dengan interval kepercayaan 95% dan *power* 80% ⁽²⁴⁾.

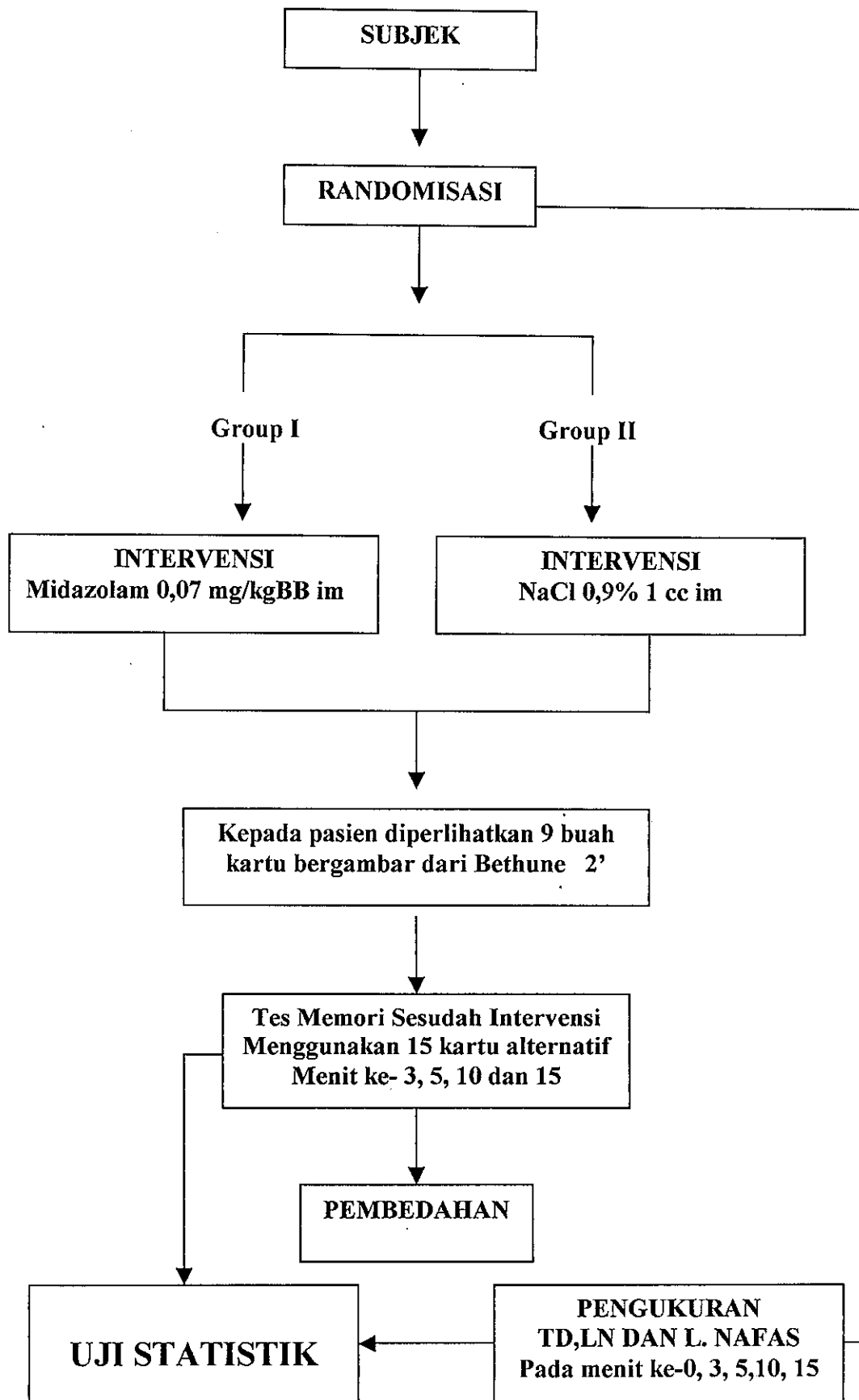
III.8. DEFINISI OPERASIONAL

1. Midazolam intra muskuler adalah pemberian midazolam sesuai dosis, 0,07 mg/kgbb sebagai premedikasi di regio deltoid. Pada penelitian ini midazolam yang digunakan adalah sediaan dengan kemasan 15 mg/ 3 cc.
2. Penilaian memori (Bethune)

Amnesia anterograd pada penelitian ini dinilai secara obyektif hanya khusus untuk daya ingat visual. Seperti pada penelitian yang dilakukan Bethune, setelah penyuntikan obat premedikasi pasien diperlihatkan 9 kartu bergambar dan diminta untuk mengingatnya kemudian pasien diuji daya ingatnya beberapa saat kemudian dimana diperkirakan efek obat sudah bekerja menggunakan 15 kartu bergambar alternatif, pasien disuruh memilih 9 obyek bergambar yang sudah pernah dilihat sebelumnya. Perhitungan skor sebagai berikut:

1. Tidak ada amnesia : 9
2. Amnesia ringan : 7-8
3. Amnesia sedang : 4-6
4. Amnesia berat : 1-3

III.9. ALUR PENELITIAN



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian waktu minimal yang dibutuhkan midazolam 0,07 mg/kgbb intra muskuler sebagai premedikasi untuk mencapai amnesia anterograd yang efektif pada 48 pasien dengan ststus fisik ASA I-II yang dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 24 orang. Kelompok I mendapatkan midazolam 0,07 mg/kgbb yang diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 1 cc disuntikkan intra muskuler di regio deltoid. Kelompok II mendapatkan 1 cc NaCl 0,9% intra muskuler di tempat yang sama.

IV. 1. PEMBUKTIAN HOMOGENITAS KEDUA KELOMPOK

Data-data karakteristik demografi (umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan *BMI*), tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju nadi dan laju nafas sebelum intervensi dapat dilihat pada tabel-tabel berikut:

Tabel 1. Karakteristik pasien kedua kelompok

Variabel	Kelompok 1 (n=24)	Kelompok 2 (n=24)	p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	16	16	1000*
Perempuan	8	8	
Umur	28,29 (SB 6,75)	28,58 (SB 6,19)	0,788**
Tingkat Pendidikan			
SD	8	6	0,936*
SMP	7	8	
SMU	7	8	
PT	2	2	
BMI	21,04 (SB 1,20)	21,46 (SB 1,18)	0,177**
TDS	121,96 (SB 3,82)	122,83 (SB 2,48)	0,857**
TDD	80,21 (SB 3,49)	81,67 (SB 2,55)	0,288**
LAJU NADI	81,83 (SB 6,04)	80,67 (SB 7,24)	0,686**
LAJU NAFAS	17,58 (SB 1,77)	17,83 (SB 1,55)	0,28**

Uji kemaknaan: *Chi-square* (*) dan *t-test* (**).

Dari data karakteristik pasien tersebut terlihat adanya perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) pada seluruh variabel di kedua kelompok penelitian sehingga dianggap homogen dan memenuhi persyaratan untuk diperbandingkan.

IV. 2. HASIL SETELAH MENDAPAT PERLAKUAN

Tabel 2. Hasil penilaian memori

Penilaian Memori	Waktu (menit)			
	3	5	10	15
Kelompok 1				
Skor 1	91,66%	50,00%	50,00%	41,66%
2	8,33%	33,33%	25,00%	25,00%
3	0%	16,66%	16,66%	20,84%
4	0%	0%	8,33%	12,50%
Kelompok 2				
Skor 1	91,66%	91,66%	91,66%	91,66%
2	8,33%	8,33%	8,33%	8,33%
3	0%	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%
<i>p</i>	1.000	0,005*	0,012*	0,002*
Tanda * = uji <i>Chi-square</i> berbeda bermakna				
<i>Mann-Whitney U</i>	1.000	0,001**	0,001**	0.000**
Tanda ** = uji <i>Mann-Whitney U</i> berbeda bermakna				

Semua perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) adalah antara kelompok 1 (perlakuan) dan kelompok 2 (kontrol). Dari tabel di atas didapatkan bahwa pada menit ke-5, 10 dan 15 kelompok 1 (perlakuan) didapatkan perbedaan yang bermakna, untuk mempertajam analisa maka dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik yaitu uji Mann-Whitney U dan didapatkan bahwa nilai kemaknaan pada menit ke-5 dan ke-10 tidak berbeda sedangkan pada menit ke-15 menunjukkan nilai yang lebih tinggi.

Data perubahan hemodinamik dan laju nafas dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 3. Data perubahan hemodinamik dan laju nafas

Variabel	Waktu (menit)			
	3	5	10	15
Kelompok 1				
TDS	121,96(3,82)	120,75(3,10)	120,67(4,08)	120,17(4,29)
TDD	80,21(3,49)	81,33(2,99)	82,08(3,03)	81,75(3,01)
Laju Nadi	82,25(6,11)	82,50(5,54)	81,42(5,22)	82,08(5,88)
Laju Nafas	17,67(1,74)	17,75(1,98)	17,50(2,23)	17,33(2,81)
Kelompok 2				
TDS	122,83(2,48)	121,50(2,65)	121,42(2,67)	121,33(2,18)
TDD	81,67(2,55)	80,92(3,34)	82,00(2,89)	81,75(2,97)
Laju Nadi	80,25(7,08)	81,92(6,09)	81,92(4,77)	82,00(5,69)
Laju Nafas	17,75(1,59)	18,17(2,04)	18,50(2,78)	17,92(2,54)
<i>p</i> (Uji kemaknaan dengan <i>t-test</i>)				
TDS	0,351	0,372	0,455	0,241
TDD	0,105	0,651	0,923	0,773
Laju Nadi	0,300	0,730	0,731	0,960
Laju Nafas	0,863	0,476	0,176	0,454

Tekanan darah (sistolik dan diastolik), laju nadi dan laju nafas sesudah intervensi pada kedua kelompok pada menit ke-3, 5, 10 dan 15 perbedaannya tidak bermakna.

IV.3. EFEK SAMPING

Pada kedua kelompok penelitian, tidak dijumpai efek samping seperti depresi nafas, penurunan saturasi O₂, perubahan hemodinamik yang bermakna dan iritasi pada tempat suntikan maupun reaksi toksik (*adverse reaction*) seperti agitasi dan gelisah.

BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini pengenalan memori akan hal-hal baru (*anterograde event*) belum terganggu di menit ke-3 pada kedua kelompok, sedangkan pada kelompok perlakuan mulai terganggu pada menit ke-5 ($p = 0,001$) sesudah intervensi. Hal itu terjadi pada 50% pasien kelompok perlakuan, masih tetap 50% ($p = 0,001$) pada menit ke-10 dan menjadi 58% ($p = 0,000$) pada menit ke-15, namun tidak ada perubahan bermakna pada kelompok kontrol ($p = 1,000$). Fakta ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Trevor dan Way⁽¹⁴⁾ yang menyatakan bahwa sesudah pemberian intra muskuler di regio deltoid, efek pertama dicapai dalam 5 menit dengan efek maksimumnya dalam 20–30 menit. Berbeda dengan hasil penelitian lain (dimana tempat suntikan pada regio gluteus maksimus) yang dilakukan oleh Crevoisier dkk (1981) dan Grute dkk (1980). Keduanya meneliti hubungan antara konsentrasi plasma midazolam setelah injeksi intra muskuler dengan tes psikometri dan pada EEG, mereka menemukan bahwa sesudah pemberian intra muskuler, efek pertama dicapai dalam 10 menit dan efek maksimumnya dalam 60 menit⁽⁶⁾.

Penentuan waktu minimal yang dibutuhkan oleh obat sedasi sebagai premedikasi untuk menimbulkan efek adalah sangat penting pada suatu instalasi bedah sentral yang tidak selalu bisa menepati jadwal. Seringkali, jadwal operasi berubah menyesuaikan kehadiran operator dan adanya hambatan dalam pengiriman pasien dari bangsal ke ruang operasi menyebabkan pasien terlambat datang sehingga perlu diatur waktu, jenis dan cara pemberian yang tepat obat-obat premedikasi. Diantara obat premedikasi yang mempunyai efek sedasi, ansiolitik dan amnesia anterograd yang efisien dan aman adalah midazolam dari golongan benzodiazepin, yang mempunyai mula kerja cepat dengan lama kerja singkat^(15-17,25-31). Pada penelitian sebelumnya oleh Levine *et al*, intinya adalah menilai onset ansiolitiknya⁽²⁾. Oleh karena amnesia adalah tujuan penting yang ingin dicapai yang mungkin berefek pada tingkah laku pasien pasca operasi, maka kami berfikir bahwa onset midazolam intra muskuler perlu diteliti dengan amnesia sebagai pusat perhatian.

Penggunaan midazolam preoperatif sudah pernah dilaporkan oleh Kain *et al* untuk menurunkan insiden perubahan tingkah laku negatif postoperatif pada minggu

pertama postoperatif⁽¹⁾. Hal ini perlu ditekankan oleh karena belum ada data yang menunjukkan alasan dari fenomena ini, bagaimanapun mereka menduga bahwa efek amnesia midazolam adalah penyebabnya⁽³²⁻³⁶⁾. Perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hubungan antara efek amnesia midazolam dengan perubahan tingkah laku pasien pasca operasi. Ada pendapat yang menyatakan bahwa perubahan tersebut adalah suatu keadaan fisiologis normal yang membantu pasien untuk beradaptasi terhadap situasi baru sesudah pembedahan^(32,34). Berdasarkan teori ini, pencegahan perubahan tingkah laku tidak dianjurkan oleh karena akan mengganggu respon adaptasi. Pendapat lain menyatakan bahwa beberapa perubahan dalam tingkah laku bisa saja merupakan adaptasi atau maladaptasi tergantung bagaimana intepretasinya. Pada beberapa pasien perubahan yang terjadi sangat menguatirkan, meskipun keluarganya dapat mengerti bahwa perubahan itu berhubungan dengan pembedahan, mereka tidak selalu melihat bahwa hal itu adalah suatu adaptasi dan merupakan problem yang harus diatasi⁽³⁴⁾. Kain *et al* lebih menganjurkan menumpulkan memori pasien untuk menjaga respon stres pasien pada masa adaptasi. Lebih jauh, suatu kejadian traumatik psikologis akut mungkin menghasilkan *posttraumatic stress disorder (PTSD)*, suatu fenomena yang mungkin menjadi bermakna negatif dan berefek jangka panjang. Mereka tidak menganjurkan bahwa semua pasien harus mendapatkan midazolam preoperatif untuk menghilangkan memori perioperatif dan juga tidak semua pasien akan mengalami *PTSD*, bagaimanapun mereka yakin bahwa midazolam memegang peran penting dalam menjaga perubahan tingkah laku pasca operasi sebagai respon stres pasien pada masa adaptasi^(11,12,35).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Reinhart *et al* 1985 dosis midazolam intra muskuler yang digunakan adalah 0,1 mg/kgbb. Dosis ini terbukti efektif untuk menimbulkan amnesia, ansiolitik dan sedasi yang cukup dalam, dalam arti pasien tidak tidur terlalu dalam sehingga tetap kooperatif terhadap instruksi-instruksi yang diberikan. Depresi respirasi dan kardiovaskuler juga tidak terjadi⁽⁶⁾. Namun dengan dosis tersebut, pada penelitian pendahuluan yang kami lakukan di instalasi bedah sentral RSUP Dr Kariadi Semarang ternyata terlalu dalam sedasi yang terjadi sehingga pasien menjadi kurang kooperatif maka kami memutuskan menggunakan dosis 0,07 mg/kgbb. Pemberian dosis yang diperlukan untuk mencapai kadar obat yang efektif dalam darah dan jaringan bervariasi untuk penderita yang berlainan karena adanya perbedaan individual di dalam distribusi obat serta kecepatan metabolisme dan eliminasi obat. Perbedaan ini ditentukan oleh faktor-faktor genetik

dan variabel non genetik seperti umur, jenis kelamin, ukuran hati, fungsi hati, irama sirkadian, suhu tubuh dan faktor-faktor nutrisi serta lingkungan seperti pemaparan bersamaan terhadap induser dan inhibitor metabolisme obat ^(7,28,30-34). Jadi perbedaan dalam penggunaan dosis pada penelitian ini dengan Reinhart mungkin disebabkan oleh faktor ras yang berbeda. Tes amnesia objektif pada penelitian ini hanya khusus untuk daya ingat visual, dilakukan pada menit ke-3, 5, 10 dan 15 setelah intervensi di saat diperkirakan obat premedikasi sudah bekerja. Di sini dipilih suatu tes daya ingat visual dari Bethune karena mempunyai keuntungan dibandingkan dengan lainnya yaitu sederhana dan relatif bisa dimengerti oleh penderita dengan intelegensia atau tingkat pendidikan rendah (di sini dipilih minimal lulus SD) ⁽⁶⁾. Hasil tes daya ingat visual pada penelitian ini secara statistik menunjukkan keunggulan midazolam dibanding plasebo ($p = 0,000$).

Keunggulan midazolam dalam hal onset dan durasi serta keunggulan lainnya, baik pada penelitian ini maupun pada penelitian terdahulu, menjadikan midazolam sangat berguna sebagai obat premedikasi. Obat ini telah bekerja hanya dalam waktu 5 menit setelah suntikan intra muskuler sebelum prosedur anestesi selanjutnya siap dilaksanakan dan mempunyai efek maksimum pada waktu penderita berada di kamar operasi di saat pembedahan sedang berlangsung ^(6,34). Di kamar pemulihan, kebanyakan pasien telah pulih sadar dan hanya beberapa yang masih mengantuk. Pasien yang mengalami pembedahan dengan teknik anestesi apapun selama tidak ada kontra indikasi sebaiknya diberi obat premedikasi yang menimbulkan amnesia agar pasien tidak trauma terhadap prosedur di kamar operasi yang menakutkan ^(6, 34).

Pada kedua kelompok penelitian, tidak dijumpai efek samping seperti depresi nafas, penurunan saturasi O₂, perubahan hemodinamik yang bermakna dan iritasi pada tempat suntikan maupun reaksi toksik (*adverse reaction*) seperti agitasi dan gelisah.

BAB VI

KESIMPULAN

1. Mula kerja midazolam dengan dosis 0,07 mg/kgbb yang disuntikkan intramuskuler di regio deltoid untuk menghasilkan amnesia anterograd adalah 5 menit.
2. Tidak semua pasien yang mendapatkan premedikasi midazolam 0,07 mg/kgbb intramuskuler mengalami amnesia anterograd.

BAB VII

SARAN

1. Untuk menurunkan insiden terjadinya perubahan tingkah laku negatif pasca operasi semua pasien yang menjalani pembedahan selama tidak ada kontra indikasi sebaiknya diberikan obat premedikasi yang mempunyai efek amnesia anterograd dengan onset yang cepat dan durasi yang singkat seperti midazolam.
2. Untuk suatu instalasi bedah sentral yang tidak selalu bisa menepati jadwal, dosis midazolam 0,07 mg/kgbb yang disuntikkan intramuskuler di regio deltoid bisa digunakan sebagai premedikasi oleh karena cukup efektif menimbulkan amnesia anterograd dengan efek pertama dicapai dalam 5 menit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, et al. Midazolam: Effects on Amnesia and Anxiety in Children. *Anesthesiology* 2000; 93: 676-84.
2. Levine M, Spahr-Schopfer I, Hartley E, Lerman J, MacPherson B. Oral Midazolam Premedication in Children: The Minimum Time Interval for Separation from Parents. *Can J Anesth* 1993; 40: 726-9.
3. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Lee's Synopsis of Anesthesia. 12th ed. Oxford : Reed Education and Professional Publishing Ltd, 1999 : 3-18.
4. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. 2nd ed. Stamford : Apleton & Lange, 1996 : 134-7.
5. Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. Premedication in United States. *Anesth Analg* 1997; 84: 427-32.
6. Marwoto, Kustiyono B, Husodo IS, Utami R. Efek Amnesia pada Premedikasi Anestesi Spinal: Perbandingan antara Midazolam dan Diazepam Intra Muskuler. *Anesthesia & Critical Care* 2003; 21: 122-31.
7. Holford NHG, Benet. LZ. Farmakokinetik & Farmakodinamik: Pemilihan Dosis yang Rasional & Waktu Kerja Obat. Dalam: Katzung BG (ed). *Farmakologi Dasar & Klinik*. Terjemahan Anwar Agus. Jakarta : EGC, 1998 : 36-51.
8. De Roode A, Jelcic M, Bonke B, Bovill J. The Effect of Midazolam Premedication on Implicit Memory Activation During Alfentanyl-Nitrous Oxide Anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 191-4.
9. Veselis R, Reinsel R, Feshchenko V, Wronski M. The Comparative Amnestic Effects of Midazolam, Propofol, Thiopental and Fentanyl at Equisedative Concentrations. *Anesthesiology* 1997; 87: 749-64.
10. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane and Alfentanyl in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
11. McLeskey C. Awareness During Anesthesia. *Can J Anesth* 1999; 46: 80-3.

12. Ranta S, Laurila R, Saario J, Alimelkilla T, Hynynen M. Awareness with Recall During General Anesthesia: Incidence & Risk Factors. *Anesth Analg* 1998; 86: 1084-9.
13. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. *Lee's Synopsis of Anesthesia*. 12th ed. Oxford : Reed Education and Profesional Publishing Ltd, 1999 : 185-8.
14. Trevor AJ, Way WL. Obat-obatan Hipnotik Sedatif. Dalam : Katzung BG (ed) *Farmakologi Dasar & Klinik*. Terjemahan Anwar Agoes. Jakarta : EGC, 1998 : 351-365.
15. Clark RSJ. Intravenous Anaesthetic Agent Induction and Maintenances. In : Cohen EJ (ed). *A Practice of Anaesthesia*. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995 : 91-101.
16. Lennon P. Intravenous and Inhalation Anesthetics. In : Davision JK, Echard WF, Perese DA (eds). *Clinical Anesthesia Procedure of The Massachussetts General Hospital*. 4th ed. Boston : Little Brown and Co, 1998 : 133-139.
17. Lichtor JL, Collins VJ. Benzodiazepines. In : Collins VJ (ed). *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Baltimore : William & Wilkins, 1996 : 534-8.
18. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999 : 126-9.
19. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 228-72.
20. Pratila MG, Fischer ME, Alagesan R. Propofol Versus Midazolam for Monitored Sedation: A Comparison of Intraoperative and Recovery Paramaters. *J Clin Anesth* 1993; 5: 268-74.
21. Richardson MG, Wu CL, Hussain A. Midazolam Premedication Increases Sedation But Does Not Prolong Discharge Times After Outpatient General Anesthesia for Laparoscopic Tubal Sterilization. *Anesth Analg* 1997; 85: 301-5.
22. Kristina TN. Randomisasi & Sampling. Dalam: *Makalah Metodologi Penelitian*. Semarang : Clinical Epidemiology & Biostatistic Unit Faculty of Medicine Diponegoro University 1998 : 69-70.
23. Pratiknyo AW. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran & Kesehatan Cetakan I*. Jakarta : CV Rajawali 1998: 18-78.

24. Santoso S. SPSS Versi 10: Mengolah Data Statistik Secara Profesional. Jakarta : PT Elex Media Komputindo 2001: 422-33.
25. White PF, Negus JB. Sedative Infusion During Local and Regional Anesthesia: A Comparison of Midazolam and Propofol. *J Clin Anesth* 1991; 3: 32-9.
26. Ghouri AF, Taylor E, White PF. Midazolam in Combination with Propofol for Sedation During Local Anesthesia. *J Clin Anesth* 1992; 4: 213-6.
27. Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, Mc Carthy RA, Park GR. Comparison of The Sedative and Amnesic Effects of Midazolam and Propofol. *Br J Anaesth* 1993; 70: 612-6.
28. Tanelian DI, Kosek P, Mody I, Maciver MB. The Role of The GABA Receptor/Chloride Channel Complex in Anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 757-76.
29. Ghoneim MM, Dembo JB, Block RI. Time Course of Antagonism of Sedative and Amnesic Effects of Diazepam by Flumazenil. *Anesthesiology* 1989; 70: 899-904.
30. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and Human Memory: A Review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926-38.
31. Lister RG. The Amnesic Action of Benzodiazepines in Man. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 87-94.
32. Polster MR. Drug-induced Amnesia: Implications for Cognitive Neuropsychological Investigations of Memory. *Psychol Bull* 1993; 114: 477-93.
33. Lockhart RS, Craik FIM. Levels of Processing: A Retrospective Commentary on A Framework for Memory Research. *Can J Psychol* 1990; 44: 87-112.
34. Persson MP, Nilsson A, Hartvig P. Relation of Sedation and Amnesia to Plasma Concentrations of Midazolam in Surgical Patient. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 324-32.
35. Glass PS. Prevention of Awareness During Total Intravenous Anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 399-400.
36. Giersch A, Boucart M, Danion JM, Vidailhet P, Legrand F. Effect of Lorazepam on Perceptual Integration of Visual Form in Healthy Volunteers. *Psychopharmacology* 1995; 119: 105-14.