

**HUBUNGAN KADAR MIDAZOLAM PLASMA
IBU DAN BAYI DENGAN KONDISI FISIK SERTA WAKTU
PERSALINAN PADA PASIEN *SECTIO CAESAR* YANG
MENDAPAT PREMEDIKASI MIDAZOLAM INTRAVENA**

***THE RELATION OF BLOOD PLASMA MIDAZOLAM LEVEL OF MOTHER
AND BABY TO PHYSICAL CONDITION AND TIME OF LABOUR IN
CESAREAN SECTION PATIENTS RECEIVED INTRAVENOUS
MIDAZOLAM PREMEDICATION***



Tesis

**untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar derajat Sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik
dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi**

Eva Susana Putri Daya

G4A007021

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

Tesis

**HUBUNGAN KADAR MIDAZOLAM PLASMA IBU DAN BAYI
DENGAN KONDISI FISIK SERTA WAKTU PERSALINAN PADA
PASIEN *SECTIO CAESAR* YANG MENDAPAT PREMEDIKASI
MIDAZOLAM INTRAVENA**

Disusun oleh:

Eva Susana Putri Daya

G4A007021

telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji
pada tanggal 10 Maret 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Uripno Budiono, SpAn (K)
NIP. 140 098 893

dr. Parno Widjojo, SpFK (K)
NIP. 130 354 873

Mengetahui :

Ketua
Program Studi PPDS I Anestesiologi
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana
Universitas Diponegoro

dr. Uripno Budiono, SpAn(K)
NIP. 140 098 893

Dr.dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar keserjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 10 Maret 2009

Eva Susana Putri Daya

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr.Eva Susana Putri Daya
NIM Magister Biomedik : G4A007021
NIM PPDS I Anestesiologi : G3F006061
Tempat / tanggal lahir : Jakarta, 5 Mei 1980
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 02 Kelapa Dua, Jakarta : Lulus tahun 1992
2. SMPN 189 Kelapa Dua, Jakarta : Lulus tahun 1995
3. SMUN 78 Kemanggisan, Jakarta : Lulus tahun 1998
4. FK UNDIP, Semarang : Lulus Desember 2004
5. PPDS I Anestesiologi FK UNDIP Semarang : Juli 2006 - sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang: Juli 2007
s/d Maret 2009

C. Riwayat Pekerjaan

Pra PTT

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua Ayah : Drs. H. Busron Yusuf, MSi
Ibu : Hj. Roaida Busron
2. Nama Suami : Andrias Tulus Cahyono, SE
3. Nama Anak : Gita Sharliz Raihana

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya sehingga tugas dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian / SMF Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah sakit Dr. Kariadi dan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialis Anesthesiologi dan Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah :

**” HUBUNGAN KADAR MIDAZOLAM PLASMA IBU DAN BAYI
DENGAN KONDISI FISIK SERTA WAKTU PERSALINAN PADA
PASIEN *SECTIO CAESAR* YANG MENDAPAT PREMEDIKASI
MIDAZOLAM INTRAVENA ”**

Dengan tesis ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan tentang farmakologi transplasenta premedikasi midazolam bagi pasien *sectio caesar* yang aman bagi janin.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, ingin penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Soesilo Wibowo, SpAND** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Prof. Dr. Y. Warella, MPA, PhD** selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
3. **Dr. Budi Riyanto, SpPD-KPTI** selaku Direktur Utama RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan ijin epada kami untuk melakukan peneliian ini.
4. **Dr.dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro
5. **Dr. Soejoto, PAK, SpKK (K)**; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC** selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS I Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.
7. **Dr. Hariyo Satoto, SpAn (K)**; selaku Kepala Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik.
8. **Dr. Uripno Budiono, SpAn (K)**; selaku Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

sekaligus sebagai pembimbing utama yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh Program pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik dan atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.

9. **dr. Parno Widjojo, SpFK (K)** selaku pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih
10. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang : **Prof. Dr. Soenarjo, SpAn KIC ; Prof. Dr. Marwoto, SpAn KIC; dr. H. Witjaksono, SpAn(K), MKes ; dr. H. Abdul Lian Siregar, SpAn, KNA ; Dr. Ery leksana, SpAn KIC ; Dr.Jati Listianto SpAn KIC ; Dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn (K) ; dr. Sofyan Harahap, SpAn, KNA ; dr. H Widya Istanto Nurcahyo, SpAn ; dr. H Johan Arifin, SpAn** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi kepada kami
11. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan menyusun tesis ini.
12. Tim penguji dan narasumber : **Prof.Dr.dr.H.Tjahjono,SpPA(K),FIAC ; Prof. dr. Lisyani Suromo, Sp.PK (K) ; dr.Noor Wijayahadi,M.Kes,PhD**

; **dr Witjaksono SpAn (K)** yang telah berkenan memberikan masukan dan arahan dalam penelitian tesis ini.

13. Tim review DIKLIT RSUP Dr. Kariadi yang telah berkenan memberikan ijin penelitian dan mengusulkan beasiswa dana penelitian.

14. Ucapan terima kasih khusus dan tak terhingga kepada kedua orang tua : **Drs. H. Busron Yusuf, Msi** dan **Hj. Roaida Busron** yang telah memberikan dukungan moril dan materil untuk keberhasilan studi penulis, Semoga ALLAH membukakan pintu Syurga yang selebar-lebarnya bagi keduanya

Ucapan terimakasih pula kepada suami atas pengertiannya yang begitu besar, juga kepada **Gita-Bidadari** kecilku yang cantik, senyum manis dan candamu memberikan motivasiku yang luar biasa,, *thanks GOD*.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Akhir kata kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun yang tidak kami sengaja selama kami menyelesaikan tesis ini.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Originalitas	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Premedikasi	8
2.2. Midazolam.....	8
2.2.1. Mekanisme kerja.....	11
2.2.2. Farmakologi Klinis.....	13
2.2.3. Farmakokinetik.....	14
2.2.4. Persalinan dan Kelahiran	19
2.2.5. Efek Samping dan Pengelolaan.....	23

2.3. Farmakokinetik Unit Fetal-Maternal.....	24
2.3.1. Perubahan Farmakokinetik Obat.....	24
2.3.2. Efek Kompartemen Fetal-Plasental.....	28
2.3.3. Mekanisme Transfer Obat Melalui Plasenta.....	30
2.4. <i>Sectio Caesar</i>	33
2.5. Anestesi Spinal pada <i>Sectio Caesar</i>	34
2.6. Premedikasi Midazolam pada <i>Sectio Caesar</i>	36
2.7. Apgar Score.....	37
2.8. HPLC.....	41
 BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP	
3.1. Kerangka Teori	43
3.2. Kerangka Konsep	44
3.3. Hipotesis.....	44
 BAB 4 METODELOGI PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	45
4.2. Ruang lingkup, Tempat dan Waktu Penelitian	45
4.3. Sampel Penelitian	45
4.4. Besar sampel penelitian	46
4.5. Variabel Penelitian, Definisi Operasional	47
4.7. Bahan dan Alat Penelitian	48
4.8. Cara Kerja Penelitian	49
4.9. Alur Penelitian	52
4.10. Cara Pengumpulan Data	53
4.11. Analisis Data	53
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	54
 BAB 6 PEMBAHASAN	67
 BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	73
 DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Kriteria Apgar Score	39
Tabel 2	Karakteristik Subyek Penelitian.....	54
Tabel 3	Waktu dari saat premedikasi sampai dengan bayi lahir, Berat Badan Lahir Bayi dan Skor APGAR.....	56
Tabel 4	Parameter Hemodinamik.....	57
Tabel 5	Kadar Midazolam.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Midozolam Hidroklorida ($C_{18}H_{13}ClFN_3.HCL$)	9
Gambar 2	Struktur cincin midazolam Berdasarkan PH	10
Gambar 3	Persentase midazolam dalam bentuk cincin terbuka sebagai fungsi PH dalam larutan aqueous	11
Gambar 4	Mekanisme kerja GABA-Benzodiazepin	12
Gambar 5	Bagan Kerangka Teori	43
Gambar 6	Bagan Kerangka Konsep	44
Gambar 7	Alur Penelitian	52
Gambar 8	Diagram Subyek Penelitian Berdasarkan ASA.....	55
Gambar 9	Grafik Perubahan Denyut Jantung	57
Gambar 10	Grafik Perubahan tekanan sistolik, diastolik dan MAP.....	58
Gambar 11	Grafik Perubahan SpO2	58
Gambar 12	Diagram Kadar Midazolam.....	59
Gambar 13	Grafik Kadar Midazolam.....	60
Gambar 14	Grafik Usia Ibu Terhadap Kadar Midazolam Plasma Ibu.....	61
Gambar 15	Grafik Usia Kehamilan Terhadap Kadar Midazolam Plasma Ibu.....	62
Gambar 16	Grafik Waktu Persalinan Terhadap Kadar Midazolam Plasma Ibu....	62
Gambar 17	Grafik Waktu Persalinan Terhadap Kadar Midazolam Plasma Bayi...	64
Gambar 18	Grafik Usia Ibu Terhadap Kadar Midazolam Plasma Bayi	65
Gambar 19	Grafik Berat Badan Bayi Terhadap Kadar Midazolam Plasma Bayi...	65

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Format Lembar Informed Consent.....	80
Lampiran 2 Laporan Pengujian Midazolam.....	81
Lampiran 3 Hasil Uji Statistik.....	92
Lampiran 4 Ethical Clearance.....	102
Lampiran 5 Surat Ijin Penelitian DIKLIT RSDK.....	103
Lampiran 6 Contoh Lembar Informed Consent Pasien.....	104

ABSTRAK
HUBUNGAN KADAR MIDAZOLAM PLASMA IBU DAN BAYI
DENGAN KONDISI FISIK SERTA WAKTU PERSALINAN PADA
PASIENT *SECTIO CAESAR* YANG MENDAPAT PREMEDIKASI
MIDAZOLAM INTRAVENA

Eva Susana*Uripno Budiono**Parno Widjojo***

Latar belakang penelitian : Premedikasi midazolam rutin diberikan pada anestesi spinal karena sangat bermanfaat untuk memberikan efek sedasi, amnesia, menghilangkan kecemasan. Premedikasi midazolam untuk pasien *sectio caesar* masih kontroversial karena ditakutkan terjadinya depresi napas neonatus. Hal ini karena informasi farmakologi transplasenta masih langka. Pada penelitian sebelumnya menyatakan dosis 0,02mg/kgbb iv aman bagi bayi. Penelitian ini bermaksud menambah informasi mengenai studi farmakokinetika yaitu menganalisis hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi dengan kondisi fisik dan lamanya persalinan.

Tujuan : Membuktikan adanya hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi dengan kondisi fisik serta waktu persalinan

Metode : Ruang lingkup penelitian adalah Anestesiologi dan Farmakologi. Sample penelitian sebanyak 15 orang yang telah melalui kriteria inklusi dan eklusi. Pasien diberi premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv sesaat sebelum dilakukan anestesi spinal (± 2 menit). Setelah bayi lahir dipotong tali pusat, maka diambil sampel darah vena maternal dan diambil sampel darah vena umbilikali. Kadar midazolam plasma diukur menggunakan HPLC. Analisa statistik korelasi dengan *pearson*

Hasil : Usia ibu mempunyai hubungan bermakna positif dengan kadar midazolam plasma ibu ($r:0,932$; $\alpha:0,000$) dan bayi ($r=0,578$; $\alpha=0,024$). Usia kehamilan mempunyai hubungan bermakna negatif dengan kadar midazolam plasma ibu ($r=-0,648$; $\alpha=0,009$). Berat badan bayi mempunyai hubungan bermakna negatif dengan kadar midazolam plasma bayi ($r= -0,954$; $\alpha=0,000$). Waktu persalinan mempunyai hubungan bermakna negatif dengan kadar midazolam plasma ibu ($r= -0,760$; $\alpha=0,001$) maupun bayi ($r= -0,558$; $\alpha=0,031$).

Kesimpulan : Ada hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi terhadap kondisi fisik serta waktu persalinan

Kata kunci : Midazolam, Anestesi Spinal, *Sectio Caesar*

ABSTRACT
**THE RELATION OF BLOOD PLASMA MIDAZOLAM LEVEL OF MOTHER
AND BABY TO PHYSICAL CONDITION AND TIME OF LABOUR IN
CESAREAN SECTION PATIENTS RECEIVED MIDAZOLAM
INTRAVENOUS PREMEDICATION**

*Eva Susana*Uripno Budiono**Parno Widjojo****

Background : Routine midazolam premedication is given in spinal anesthesia because very useful to give sedation, amnesia, decrease anxiety so that the patients' hemodynamic is more stabile. To date, midazolam premedication for Cesarean section is still controversial because can depress neonate respiratory. It is because data about the pharmacology of transplacental is still limited. In previous research, 0,02 mg/kgBW midazolam intravenous premedication in Cesarean section didn't have bad effect to neonate. This study want to add information about transplacental pharmacology so that analisys the relation of blood plasma midazolam level of mother and baby with physical condition and time of labour.

Objective : To prove the relation of blood plasma midazolam level of mother and baby with physical condition and time of labour

Method : There were 15 sample who fulfilled inclusion and exclusion criteria. Patient was injected with 0,02 mg/kgBW intravenous midazolam premedication just before spinal anesthesia (\pm 2 minute). After the umbilical cord cut, the maternal blood sample and umbilical vein blood sample was taken. The level of midazolam plasma was measured by HPLC. Statistic Corelation was analyzed using Pearson

Result : The aged of mother had positive significant corelation with blood plasma midazolam level of mother ($r:0,932$; $\alpha:0,000$) and baby ($r=0,578$; $\alpha=0,024$). The aged of pregnancy had negative significant corelation with mother blood plasma midazolam level ($r= -0,648$; $\alpha=0,009$). The weight of the baby had negative significant corelation with baby blood plasma midazolam level ($r= -0,954$; $\alpha=0,000$). Time of labour have negative significant corelation with blood plasma midazolam level of mother ($r= -0,760$; $\alpha=0,001$) and the baby ($r= -0,558$; $\alpha=0,031$).

Conclusion : There is relation of blood plasma midazolam level of mother and baby with physical condition and time of labour.

Keywords : Midazolam, Spinal Anesthesia, Sectio Caesar

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penelitian mengenai obat yang digunakan selama kehamilan adalah salah satu area yang paling terlupakan dalam bidang farmakologi klinis dan riset obat, dengan mempertimbangkan jumlah penelitian farmakologi pada populasi umum, data yang tersedia mengenai biodisposisi obat dan efek dari obat yang diberikan peroral atau intravena sangatlah sedikit, terpisah-pisah, dan sering berkontradiksi. Literatur anestesi mengenai pengaruh obat pada kehamilan, walaupun lebih komprehensif, berfokus lebih pada farmakologi opioid dan anestesi lokal yang diberikan secara epidural atau spinal, bukan pengobatan adjuvan intravena (iv).^{1,2}

Tehnik anestesi spinal pada *sectio caesar* mempunyai banyak keuntungan seperti onset cepat, risiko terhadap bayi minimal, serta pencegahan dan penyulit anestesi sudah diketahui dengan baik, sedangkan premedikasi sedasi intravena pada wanita hamil sangat bermanfaat dalam persiapan untuk prosedur medis dan pembedahan pada *sectio caesar*, dimana obat premedikasi anestesi yang biasa digunakan untuk sedasi yaitu midazolam. Midazolam selain memberikan sedasi juga dapat mengatasi rasa cemas pasien, memberikan amnesia dan sedikit relaksasi, dengan demikian diharapkan hemodinamik pasien lebih stabil. Dosis premedikasi midazolam intravena untuk ibu hamil yang direkomendasikan aman bagi janin yaitu dengan menggunakan dosis rendah 0,02 mg/kgbb.^{3,4,5}

Sebagai premedikasi untuk anestesi regional pada kehamilan, sedasi intra vena adalah suatu pengecualian bukanlah keharusan, dokter masih jarang menggunakannya untuk pasien hamil aterm karena informasi mengenai farmakologi transplasenta dan keamanan janin masih langka.^{6,7} Beberapa laporan mendiskusikan pemberian midazolam secara intra vena selama kehamilan tanpa memberikan informasi lebih banyak mengenai penggunaannya pada saat persalinan.^{8,9}

Ma zui *et al* tahun 1992 menyatakan tidak ada satu pun neonatus *Apgar Score* menit pertama dan kelima yang kurang dari 7 setelah pemberian injeksi intra vena dosis kecil 0,02 mg/kgbb midazolam pada *sectio caesar* dengan anestesi spinal.¹⁰

Michael *et al* tahun 2006 menyatakan dosis tunggal midazolam pada *sectio caesar* tidak berpengaruh buruk pada *Apgar Score* dan *neurobehaviour score*.¹

Secara signifikan, midazolam digunakan sebagai premedikasi untuk sejumlah prosedur pembedahan dalam setahun, sebanyak kira-kira 42 juta di Amerika Serikat.^{4,5}

Penggunaan premedikasi midazolam pada *sectio caesar* dengan anestesi spinal sering dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang dengan dosis 0,02 mg/kgbb secara intravena.

Perubahan fisiologis yang dinamis terjadi pada tubuh seorang wanita hamil karena terbentuknya unit fetal-plasental-maternal. Keadaan ini mempengaruhi farmakokinetika obat baik dari segi absorpsi, distribusi, maupun eliminasinya. Untuk menyediakan lebih banyak informasi farmakologi klinis terutama mengenai

farmakologi transplasenta pada prosedural premedikasi midazolam pada kehamilan aterm yang akan dilakukan *sectio caesar* dengan anestesi spinal, maka pada penelitian ini kami bermaksud mengukur berapa kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah diberi premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgBB iv serta hubungannya dengan kondisi fisik ibu dan bayi yang meliputi usia ibu, berat badan ibu, BMI ibu, usia kehamilan, berat badan bayi dan hubungannya dengan lamanya persalinan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

Adakah hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi dengan kondisi fisik ibu dan bayi serta waktu persalinan pada pasien *sectio caesar* yang mendapat premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb intravena dengan anestesi spinal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi dengan kondisi fisik serta waktu persalinan setelah pemberian pemedikasi midazolam dosis 0,02mg/kgbb intravena pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan usia ibu dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
2. Menganalisis hubungan berat badan ibu dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
3. Menganalisis hubungan *body mass index* ibu dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
4. Menganalisis hubungan usia kehamilan dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
5. Menganalisis hubungan berat badan bayi dengan kadar midazolam plasma darah bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
6. Menganalisis hubungan waktu persalinan dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi setelah pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dalam bidang pelayanan RSDK, hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai standar prosedur pelayanan anestesi pada tindakan premedikasi pasien *sectio caesar* dengan anestesi spinal.
2. Dalam bidang akademik, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi studi farmakologi mengenai premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada ibu hamil aterm yang akan dilakukan *sectio caesar* terhadap besarnya kadar midazolam yang ada didalam plasma darah vena umbilikalis dan plasma darah maternal
3. Dapat dijadikan sebagai landasan teori terhadap premedikasi midazolam yang dilakukan sehari-hari pada *sectio caesar* dengan anestesi spinal
4. Dapat dijadikan sebagai landasan penelitian selanjutnya

1.5. Originalitas

Merupakan kelanjutan dari penelitian sebelumnya yang menganalisis pengaruh premedikasi midazolam dosis tunggal iv terhadap Skor apgar neonatus pada *sectio caesar* dengan anestesi spinal. Beberapa penelitian mengenai penggunaan midazolam pada *sectio caesar* antara lain : ^{1,8-12}

Tahun	Nama, Judul	Hasil
2007	Jaiswal S, Ranjan P, Tewari N ; A Comparatif Studi of Epidural Midazolam and Butorphanol as adjuvant with Bupivacain for Labor Analgesia. ⁸	Kedua kelompok tidak mempunyai efek buruk terhadap Neonatus Apgar Score
2006	Michael A, Frolich, David J : A Single Dose of Midazolam prior to Cesarean Section Have no Adverse Neonatal Effects. ¹	Tidak ada pengaruh yang bermakna terhadap outcome neonatus (Apgar Score, Neurobehavioural Score, SpO2)
2004	Rudra P. ; Comparison of intrathecal fentanyl and Midazolam for prevention of Nausea Vomiting during Caesarean Delivery Under Spinal an Anesthesia. ⁹	Tidak ada Apgar Score yang kurang dari 7 pada menit pertama dan kelima pada kedua kelompok
1992	Ma Zui Xue Za Chi : The Sedative effect of Intravenous Injection of Low Dose Midazolam During Spinal Anesthesia in Cesarean Section. ¹⁰	Tidak ada satupun Neonatus Apgar Score menit pertama dan kelima yang kurang dari 7
1989	Vagn Bach, Peder Carl : A Randomized Comparison Between Midazolam and Thiopental for Elective SectionCesarean Anesthesia. ¹¹	Midazolam lebih baik dibanding Thiopental untuk induksi dan maintenance anesthesia pada elektif section caesar
2001	Brian m. Casey, Donald D. McIntire, Kenneth J Leveno, The Continuing value of The Apgar Score for The assessment of Newborn Infants. ¹²	Sistem <i>Apgar Score</i> tetap relevan untuk memperkirakan kelangsungan hidup neonatus.

Tahun	Nama, Judul	Hasil
1996	John Wiley. Measurement by HPLC of Midazolam and its Major Metabolite, 1-Hydroxymidazolam in Plasma of Very Premature Neonates. ¹³	Metode HPLC merupakan pengukuran yang sensitif, cepat dan mudah untuk menganalisis kadar midazolam dalam plasma darah.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Premedikasi

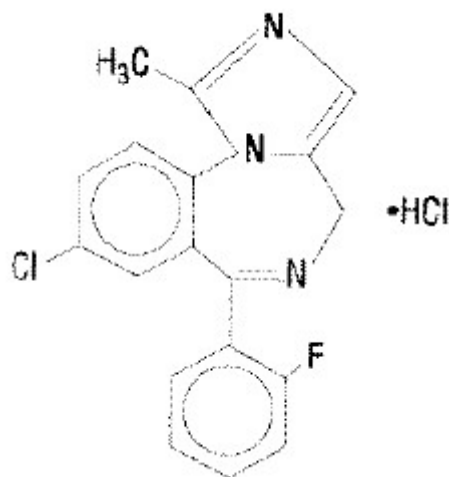
Premedikasi adalah pemberian obat sebelum anestesi. Dengan kemajuan teknik anestesi sekarang, tujuan utama pemberian premedikasi tidak hanya untuk mempermudah induksi dan mengurangi jumlah obat-obat yang digunakan, akan tetapi sebagai persiapan anestesi terutama untuk menenangkan pasien, menimbulkan rasa nyaman bagi pasien, menghilangkan rasa khawatir atau cemas. Premedikasi dengan pemberian obat sedatif menyebabkan penurunan aktivitas mental, sehingga imajinasinya menjadi tumpul dan reaksi terhadap rangsang berkurang. Banyak ahli anestesiologi berpendapat kantung membebaskan rasa takut dan ketegangan emosi. Dengan demikian hemodinamik pasien akan stabil. Selain itu ditekankan agar obat-obatan yang digunakan sesuai dengan kebutuhan masing-masing pasien oleh karena tiap-tiap pasien berbeda.^{14,15}

2.2. Midazolam

Midazolam hidroklorida adalah benzodiazepine larut air yang tersedia dalam bentuk dosis parenteral non-pirogenik steril untuk injeksi intravena ataupun intramuskuler. Tiap mL mengandung midazolam hidroklorida setara dengan 1 mg atau 5 mg midazolam yang dicampur dengan sodium klorida 0.8% dan disodium

edetate 0.01%, dengan benzil alkohol 1% sebagai pengawet. pH-nya disesuaikan sampai 3 – 3.6 dengan asam hidroklorik dan jika diperlukan, dengan sodium hidroksida.¹⁶⁻¹⁹

Midazolam adalah suatu senyawa kristal berwarna putih sampai kuning muda, yang tidak larut dalam air. Garam hidroklorida dari midazolam, yang dibentuk *in situ*, dapat larut dalam larutan aqueous. Secara kimiawi, midazolam HCl adalah 8-kloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepine hidroklorida. Midazolam hidroklorida memiliki rumus empiris $C_{18}H_{13}ClFN_3 \cdot HCl$ dengan berat molekul 362.25 dan rumus struktur berikut :¹⁹

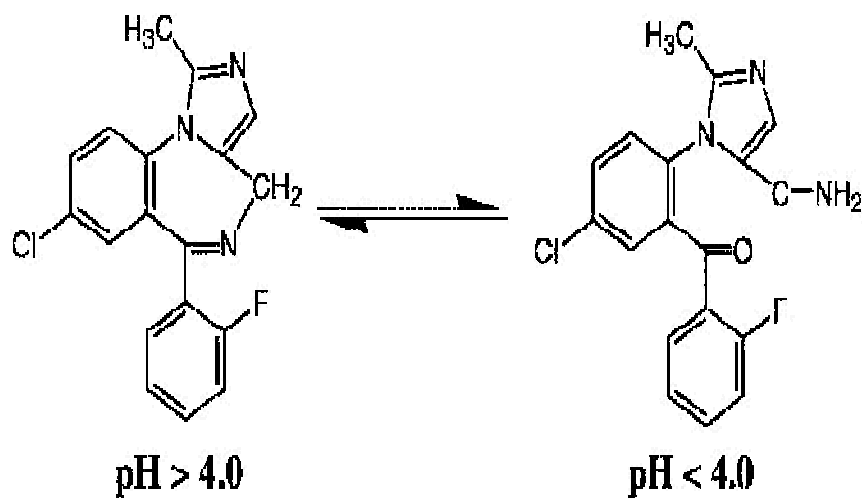


Gambar 1. Midazolam Hidroklorida ($C_{18}H_{13}ClFN_3 \cdot HCl$)

Sumber : Benjamin E¹⁹

Dalam kondisi asam yang diperlukan untuk melarutkan midazolam dalam produk, midazolam ditampilkan dalam suatu campuran ekuilibrium (ditunjukkan gambar 3. dibawah) antara cincin tertutup yang ditunjukkan diatas dengan struktur cincin terbuka yang dibentuk oleh cincin terbuka pengkatalisa asam dari ikatan ganda 4,5 cincin diazepine. Jumlah cincin terbuka tergantung dari pH larutan. Pada

pH produk tertentu, larutan dapat mengandung sampai 25% senyawa cincin terbuka. Dalam kondisi fisiologis dimana produk itu diabsorpsi (pH 5 – 8) kedalam sirkulasi sistemik, adanya cincin terbuka apapun menunjukkan suatu bentuk cincin tertutup, lipofilik, dan aktif secara fisiologis (midazolam) dan diabsorpsi seperti itu.^{18,20}

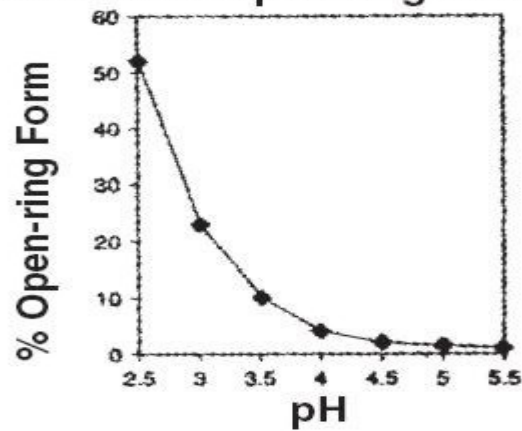


Gambar 2. Struktur cincin midazolam Berdasarkan PH.

Sumber : Benjamin E²⁰

Grafik dibawah ini akan menampilkan persentase midazolam dalam bentuk cincin terbuka sebagai fungsi pH dalam larutan aqueous. Sebagaimana diindikasikan dalam grafik, jumlah senyawa cincin terbuka dalam larutan sensitif terhadap perubahan rentang pH yang dikhususkan untuk produk : 3.0 – 4.0 untuk konsentrasi 1 mg/mL dan 3.0 – 3.6 untuk konsentrasi 5 mg/mL. Diatas pH 5, sedikitnya 99% campuran ada dalam bentuk cincin tertutup.^{17,18,19}

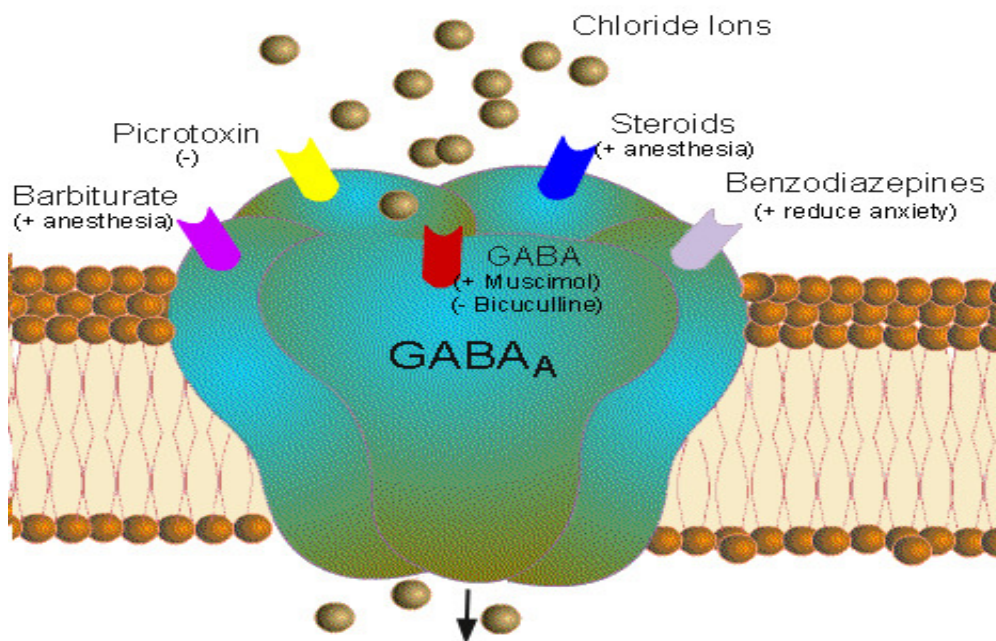
pH Dependence of Open-ring Form in Water



Gambar 3. Grafik persentase midazolam dalam bentuk cincin terbuka sebagai fungsi pH dalam larutan aqueous. Sumber : Benjamin E .²⁰

2.2.1 Mekanisme Kerja

Kerja golongan benzodiazepine dipengaruhi oleh kerja gamma-aminobutyric acid (GABA), inhibitor utama pada transmiter SSP. Benzodiazepine menyebabkan efek inhibisi GABA dengan mengikat sisi khusus pada reseptor GABA_A. Hasilnya, afinitas reseptor GABA meningkat untuk inhibisi neurotransmitter, maka channel ion Na membuka yang menyebabkan peningkatan konduksi Cl, menghasilkan hiperpolarisasi membran sel post synap, dan menyebabkan neuron post sinap menjadi lebih resisten terhadap eksitasi (lihat gambar 1). Resistensi terhadap eksitasi ini menerangkan mekanisme terjadinya penurunan derajat kecemasan, sedasi, anti konvulsi serta efek relaksasi otot.²¹⁻²³



Gambar 3 .Mekanisme kerja GABA-Benzodiazepin

Sumber : Benjamin E.²³

Reseptor GABA paling banyak terdapat pada post synaptic nerve ending pada SSP. Distribusi ini sesuai dengan kenyataan dimana efek diluar SSP adalah minimal dalam hal depresi sistem sirkulasi. Densitas GABA_A tertinggi ada pada kortek serebri, diikuti hipotalamus, cerebelum bagian tengah, hipokampus, medula, dan saraf spinal. Struktur SSP yang memiliki reseptor GABA_A tertinggi diperkirakan berhubungan dengan kemampuan dalam menyimpan memori.²³

2.2.2 Farmakologi Klinis

Midazolam adalah suatu benzodiazepine penekan sistem saraf pusat (SSP) kerja singkat.^{21,22,23}

Efek midazolam pada SSP tergantung dari dosis yang diberikan, rute pemberian, dan ada atau tidaknya obat lain. Dosis premedikasi i.m adalah 0,05-0,2 mg/kg (2,5-10mg), oral 0,5-0,75 mg/kg (20-40 mg), i.v 0,02-0,1 mg/kg (0,5-5mg) Waktu onset sedatif pada orang dewasa setelah pemberian i.m adalah 15 menit, dengan puncak sedasi terjadi 30 – 60 menit setelah injeksi. Onset pemberian i.v 30detik-1menit dengan efek puncak 3-5 menit dan lama aksi untuk intravena maupun intramuscular 15-80 menit.. Pada satu studi orang dewasa, saat diuji pada hari berikutnya, 73% pasien yang menerima midazolam hidroklorida intramuskuler tidak dapat mengingat kartu memori yang ditunjukkan 30 menit setelah pemberian obat; 40% tidak dapat mengingat kartu memori yang ditunjukkan setelah 60 menit pemberian obat. Waktu onset dan efek sedatif pada populasi anak-anak dimulai dalam 5 menit dan puncaknya pada 15 – 30 menit tergantung dosis yang diberikan. Pada pasien anak-anak, sampai 85% tidak dapat mengingat gambar yang ditunjukkan setelah menerima midazolam intramuskuler bila dibandingkan dengan 5% kontrol plasebo.¹⁸

Sedasi pada pasien dewasa dan anak-anak tercapai dalam 3-5 menit setelah injeksi intravena (iv); waktu onset dipengaruhi oleh total dosis yang diberikan dan pemberian premedikasi narkotik secara bersamaan. Tujuh puluh satu persen pasien dewasa dalam studi endoskopi tidak dapat mengingat pendahuluan dari endoskopi; 82% pasien tidak mengingat kapan endoskopinya diangkat. Pada satu studi dari

pasien anak-anak yang menjalani punksi lumbal atau aspirasi sumsum tulang, 88% pasien mengalami gangguan ingatan vs hanya 9% pada kontrol plasebo. Pada studi onkologi anak-anak lainnya, 91% pasien yang diterapi dengan midazolam mengalami amnesia.¹⁸

Saat midazolam hidroklorida diberikan secara iv sebagai agen induksi anestesi, induksi anestesi terjadi kira-kira 1.5 menit saat premedikasi narkotik sudah diberikan dan dalam 2 – 2.5 menit jika tidak diberikan premedikasi narkotik atau sedatif lainnya. Beberapa gangguan pada uji memori ditemukan pada 90% pasien yang diteliti. Studi respons dosis untuk pasien anak-anak yang dipremedikasi dengan meperidine 1 mg/kg im menemukan kalau hanya 4 dari 6 pasien anak-anak yang menerima 600 mcg/kg midazolam iv yang kehilangan kesadarannya, dengan mata menutup pada 108 ± 140 detik. Kelompok ini dibandingkan dengan pasien anak-anak yang diberikan thiopental 5 mg/kg iv, 6 dari 6 pasien menutup mata mereka pada 20 ± 3.2 detik. Midazolam tidak selalu menginduksi anestesi pada dosis ini walaupun diberikan bersamaan opioid pada pasien anak-anak.¹⁸

Midazolam, bila diberikan sesuai petunjuk, tidak akan menunda waktu bangun dari anestesi umum pada orang dewasa. Uji kasar mengenai pemulihan setelah bangun (orientasi, kemampuan untuk berdiri dan berjalan, kesesuaian untuk keluar dari ruang pemulihan, kembali ke kompetensi Trieger dasar) biasanya mengindikasikan pemulihan dalam 2 jam, tapi pada beberapa kasus pemulihan dapat mencapai 6 jam. Saat dibandingkan dengan pasien yang menerima thiopental, pasien yang menerima midazolam biasanya pulih pada tingkat yang

lebih lambat dan signifikan. Pemulihan dari anestesi atau sedasi untuk prosedur pada pasien anak-anak tergantung dari dosis midazolam yang diberikan, penambahan obat lain yang menyebabkan depresi SSP dan lamanya prosedur.¹⁸

Pada pasien dengan lesi intrakranial, induksi anestesi umum dengan midazolam iv dikaitkan dengan penurunan sedang dari tekanan cairan serebrospinal (diukur dengan punksi lumbal), mirip dengan thiopental iv. Data awal dari pasien bedah saraf dengan tekanan intrakranial normal tapi komplians yang berkurang (pengukuran baut subarachnoid) menunjukkan peningkatan tekanan intrakranial yang dapat dibandingkan dengan pemberian midazolam dibandingkan dengan thiopental selama intubasi. Tidak ada studi serupa telah dilakukan pada pasien anak-anak.²²

Dosis premedikasi midazolam hidroklorida intramuskuler yang biasa direkomendasikan pada orang dewasa tidaklah menekan respons ventilasi terhadap stimulasi karbon dioksida sampai ke batas yang berlebihan secara klinis. Dosis midazolam hidroklorida untuk induksi intravena akan menekan respons ventilasi terhadap stimulasi karbon dioksida selama 15 menit atau melebihi durasi depresi ventilasi karena pemberian thiopental pada orang dewasa. Gangguan respons ventilasi terhadap karbon dioksida lebih jelas pada pasien dewasa dengan penyakit paru obstruktif menahun (PPOK). Sedasi dengan midazolam iv tidak berpengaruh negatif pada mekanisme respirasi (resistensi, *recoil* statis, sebagian besar pengukuran paru); kapasitas paru total dan aliran ekspirasi puncak berkurang secara signifikan tapi komplians statik dan aliran ekspirasi maksimum pada 50% kapasitas paru total saat bangun (V_{maks}) meningkat. Pada satu studi dari pasien

anak-anak yang diberi anestesi umum, midazolam intramuskuler (100 dan 200 mcg/kg) ditunjukkan dapat menekan respons terhadap karbon dioksida dalam cara yang terkait dosis.^{22,23}

Pada studi hemodinamik jantung orang dewasa, induksi iv dari anestesi umum dengan midazolam dikaitkan dengan penurunan ringan sampai sedang dari tekanan arteri rata-rata, *cardiac output*, stroke volume, dan resistensi vaskular sistemik. Denyut jantung yang lebih lambat (< 65 / menit), terutama pada pasien yang mengkonsumsi propranolol untuk angina, cenderung sedikit meningkat; denyut jantung yang lebih cepat (cth : 85 / menit) cenderung melambat sedikit. Pada pasien anak-anak, perbandingan midazolam iv (500 mcg/kg) dengan propofol (2.5 mg/kg) menunjukkan rerata penurunan 15% dari tekanan darah sistolik pada pasien yang menerima midazolam iv vs rerata penurunan 25% dari tekanan darah sistolik setelah propofol.²³

2.2.3 Farmakokinetika

Aktivitas midazolam terutama disebabkan karena obat parental. Eliminasi obat parental terjadi melalui metabolisme midazolam menjadi metabolit hidroksilasi di hepar dan akan dikonjugasi dan diekskresi di urine. Studi farmakokinetik dari 6 dosis tunggal dan melibatkan orang dewasa sehat telah memberikan parameter farmakokinetik untuk midazolam dalam rentang berikut : volume distribusi (Vd) 1 – 3.1 L/kg; waktu paruh eliminasi 1.8 – 6.4 jam (rerata sekitar 3 jam); klirens total (KT), 0.25 – 0.54 L/jam/kg. Pada studi kelompok yang paralel, tidak ditemukan adanya perbedaan klirens, pada subyek yang diberikan

dosis 0.15 mg/kg (n=4) dan 0.30 mg/kg (n=4) iv, mengindikasikan adanya kinetik yang linier. Klirens berhasil diturunkan sekitar 30% pada dosis 0.45 mg/kg (n=4) dan 0.6 mg/kg (n=5) mengindikasikan kinetik yang non-linier pada rentang dosis ini.^{22,23}

Absorpsi

Pada studi *crossover* dimana subyek sehat (n=17) diberikan dosis 7.5 mg iv atau im, ditemukan bioavailabilitas absolut dari rute intramuskuler lebih besar dari 90%. Rata-rata konsentrasi puncak (C_{maks}) dan waktu mencapai puncak (T_{maks}) setelah dosis im adalah 90 ng/mL (20% CV) dan 0.5 jam (50% CV). C_{maks} untuk metabolit 1-hidroksi setelah dosis im adalah 8 ng/mL ($T_{maks} = 1$ jam).

Setelah pemberian im, C_{maks} untuk midazolam dan metabolit 1-hidroksinya adalah kira-kira satu setengah dari yang dicapai setelah injeksi intravena.^{22,23}

Distribusi

Volume distribusi (V_d) yang ditentukan dari studi farmakokinetik dengan 6 dosis tunggal yang melibatkan orang dewasa sehat berkisar antara 1 – 3.1 L/kg. Jenis kelamin wanita, usia tua, dan obesitas dikaitkan dengan meningkatnya nilai V_d midazolam. Pada manusia, midazolam sudah terbukti dapat melewati plasenta dan masuk kedalam sirkulasi janin dan telah terdeteksi pada susu ibu dan CSF. Pada orang dewasa dan pasien anak-anak > 1 tahun, midazolam diperkirakan 97%-nya berikatan dengan protein plasma, terutama albumin.^{22,23}

Metabolisme

Pada studi *in vitro* dengan mikrosom hepar manusia mengindikasikan kalau biotransformasi midazolam diperantarai oleh sitokrom P450 3A4. Sitokrom ini

tampaknya juga ada pada mukosa traktus gastrointestinal dan juga hepar. Enam puluh sampai tujuh puluh persen produk biotransformasinya adalah 1-hidroksi-midazolam (juga disebut α -hidroksi-midazolam) sementara sisanya 5% atau kurang adalah 4-hidroksi-midazolam. Sejumlah kecil dari derivat dehidroksi juga sudah terdeteksi namun belum dihitung. Produk ekskresi urine utamanya adalah konjugat glukoronida dari derivat terhidroksilasi.^{22,23}

Obat-obat yang menghambat aktivitas sitokrom P450 3A4 dapat menghambat klirens midazolam dan meningkatkan konsentrasi midazolam keadaan seimbang.

Studi dari pemberian 1-hidroksi-midazolam iv pada manusia menunjukkan kalau 1-hidroksi-midazolam setidaknya sama potennya dengan senyawa parental dan dapat berkontribusi terhadap aktivitas farmakologik midazolam. Studi *in vitro* telah menunjukkan kalau afinitas 1- dan 4-hidroksi-midazolam untuk reseptor benzodiazepine adalah sekitar 20% dan 7%, relatif terhadap midazolam.^{22,23}

Ekskresi

Klirens midazolam akan berkurang sehubungan dengan usia tua, gagal jantung kongestif, penyakit hepar (*cirrhosis*) atau kondisi yang menurunkan *cardiac output* dan aliran darah hepar.

Produk ekskresi utama dalam urine adalah 1-hidroksi-midazolam dalam bentuk konjugat glukoronida; sejumlah konjugat glukoronida yang lebih sedikit dari 4-hidroksi- dan dihidroksi-midazolam juga telah terdeteksi. Jumlah midazolam yang tidak berubah saat dieksresikan melalui urine setelah dosis tunggal iv adalah kurang dari 0.5% (n=5). Setelah infus iv tunggal, pada 5

sukarelawan sehat, 45% - 57% dari dosis akan diekskresikan dalam urine sebagai konjugat 1-hidroksimetil midazolam.²²

2.2.4. Persalinan dan Kelahiran

Pada manusia, kadar midazolam yang dapat diukur ditemukan pada serum darah vena ibu, serum vena dan arteri umbilikalis, dan cairan amnion, mengindikasikan perpindahan melalui plasenta ke bayi. Setelah pemberian 0.05 mg/kg midazolam IM, konsentrasi serum baik vena maupun arteri umbilikalis lebih rendah daripada ibu. Eliminasi *half life* midazolam pada *newborn infant* \pm 6,3 jam dan untuk farmakokinetik nya sama seperti pada orang dewasa.^{22,23}

Sebagian besar obat yang digunakan oleh Ibu hamil dapat menembus plasenta, sehingga embrio dan fetus dalam masa perkembangan terpapar terhadap efek farmakologis dan teratogenik agen tersebut. Faktor – faktor yang mempengaruhi transfer obat dalam menembus plasenta meliputi :^{16,17}

1. *area of transfer and diffusion distance*
2. berat molekul obat dan konfigurasi spatial obat
3. *pKa*
4. *protein binding*
5. *lipid solubility*
6. interaksi obat
7. metabolisme obat

Transfer area dan diffusion distance

Kecepatan transfer obat tergantung dari daerah transfer. Plasenta terdiri dari 180 – 320 arteri spiralis, sedangkan unit fungsional plasenta adalah *placenton* yang mendapat aliran darah dari satu arteri spiralis. Sehingga apabila terjadi penurunan aliran darah ke plasenta akan menyebabkan penurunan perfusi ke *placenton* selanjutnya akan mempengaruhi transfer obat.^{16,17}

Berat molekul obat dan konfigurasi spatial obat

Berat molekul obat juga mempengaruhi laju transfer dan jumlah obat yang ditransfer melalui plasenta. Dalam penggunaan obat – obatan anestesi untuk Ibu hamil hampir semuanya mempunyai berat molekul yang rendah sehingga obat tersebut mudah menembus plasenta. Obat dengan berat molekul antara 100 – 500 Dalton (Da) akan dengan mudah menembus plasenta, sedangkan obat dengan berat molekul 500 – 1000 Da akan lebih sulit menembus plasenta dan obat dengan berat molekul lebih dari 1000 Da tidak bisa menembus plasenta. Contoh penting dalam klinis adalah heparin dengan berat molekul yang besar (dan polar) ± 5000 – 30.000 Da tidak bisa menembus *plasenta* dan diduga aman sebagai antikoagulan bagi Ibu hamil yang memerlukannya. Sebaliknya warfarin, yang bersifat teratogenik dan sebaiknya dihindari selama trimester pertama dan bahkan selebihnya (karena otak terus berkembang).^{16,17}

pKa

Obat yang mempunyai nilai *pKa*-nya mendekati pH Ibu 7,4 dan berbentuk non-ion yang akan mampu menembus plasenta dalam jumlah yang sangat besar.^{16,17}

Protein binding

Semakin mudah obat terikat oleh protein semakin sulit obat tersebut menembus plasenta sebagai contoh adalah bupivacaine. Perbedaan ikatan protein juga penting dimana ada beberapa obat yang mempunyai ikatan protein yang lebih besar dalam plasma maternal daripada dalam plasma fetus yang disebabkan oleh afinitas ikatan protein fetus yang lebih rendah. Hal tersebut terbukti pada sulfonamide, barbiturate, phenytoin, dan agen anestesi lokal. Jika suatu senyawa memiliki kelarutan dalam lipid yang tinggi (beberapa gas anestesi) maka senyawa tersebut tidak akan banyak dipengaruhi oleh ikatan protein.^{16,17}

Lipid solubility

Semakin mudah kelarutan obat dalam lipid semakin mudah obat menembus plasenta. Sebagai contoh, thiopental yang dapat menyebabkan sedasi dan apne pada bayi yang baru lahir. Semakin mudah obat meng-ion semakin sedikit menembus plasenta. sebagai contoh succinylcholine dan tubocurarine. Impermiabilitas plasenta terhadap senyawa polar lebih bersifat relatif, dan tidak mutlak. Apabila gradien konsentrasi Ibu – fetus yang dicapai cukup tinggi, maka senyawa polar dapat menembus plasenta dalam jumlah yang dapat diukur. Sebagai contoh salisilat, yang hampir seluruhnya mengion pada pH fisiologis, menembus plasenta dengan cepat. Hal ini terjadi karena sejumlah kecil salisilat yang tidak mengion sangat larut dalam lipid.^{16,17}

Interaksi obat

Obat yang berbeda bekerja dengan afinitas yang berbeda untuk tempat plasma *protein binding* atau *tissue binding*. Ikatan diazepam dengan protein sangat tinggi, bila diberikan intravena setelah pemberian anestesi lokal akan bersaing dengan *protein binding* dan meningkatkan konsentrasi obat anestesi lokal yang bebas. Oleh karena itu pemakaian obat yang bermacam – macam pada waktu yang sama pada Ibu dapat mempengaruhi transfer plasenta dan akhirnya mempengaruhi konsentrasi obat pada fetus.^{16,17}

Metabolisme obat

Ada dua mekanisme yang membantu melindungi fetus dari obat yang terdapat dalam sirkulasi maternal :

1. Plasenta itu sendiri yang berperan sebagai suatu sawar semipermeabel dan sebagai tempat metabolisme beberapa obat yang melaluinya. Contoh pentobarbital.
2. Obat yang telah melalui plasenta kemudian memasuki sirkulasi fetus melalui vena umbilikus.

Plasenta dapat membuat dan mengekresi enzim khusus yang merusak obat tertentu sehingga tidak dapat menembus plasenta.^{16,17}

Anak-Anak dan Neonatus : Pada pasien anak-anak berusia 1 tahun atau lebih tua, properti farmakokinetik setelah dosis tunggal midazolam, seperti yang dilaporkan pada 10 studi midazolam terpisah, adalah serupa dengan orang dewasa. Klirens dengan berat badan normal adalah serupa atau lebih tinggi (0.19 – 0.80 L/jam/kg) dibandingkan orang dewasa dan waktu paruh eliminasi terminal (0.78 – 3.3 jam)

serupa atau lebih pendek dibandingkan orang dewasa. Properti farmakokinetik selama dan setelah infus intravena kontinyu sebagai tambahan anestesi umum untuk anak-anak dalam ruang operasi dan ruang perawatan intensif adalah serupa dengan orang dewasa.^{22,23}

Namun, pada neonatus yang sakit berat, waktu paruh eliminasi terminal midazolam akan memanjang (6.5 – 12 jam) dan klirens-nya berkurang (0.07 – 0.12 L/jam/kg) dibandingkan dewasa sehat atau kelompok pasien anak-anak lainnya. Tidak dapat ditentukan apakah perbedaan ini dikarenakan usia, fungsi organ atau belum matangnya jalur metabolik, penyakit yang menyertai atau debilitas.^{22,23}

2.2.5. Efek Samping Midazolam dan Pengelolaan

Efek samping terhadap kardiovaskular antarlain hipotensi dan takikardi sedangkan terhadap pernapasan yaitu terjadinya hipoventilasi sampai dengan apnu. Midazolam juga mendepresi susunan saraf pusat (SSP). Efek depresi SSP dan sirkulasi dipotensiasi oleh alkohol, narkotik, obat sedatif lainnya, anestesi volatil. Penanganan terhadap efek samping sesuai dengan gejala yang timbul seperti diberi oksigenasi, selain itu dapat diberikan antagonis (antidotum) midazolam yaitu flumazenil (iv lambat 0,2-1 mg) atau bisa dengan aminophylin 0,5-1 mg/kgbb iv.²²

2.3. Farmakokinetik Unit Fetal-Plasental

Hasil survei epidemiologis menunjukkan bahwa antara sepertiga hingga duapertiga dari seluruh wanita hamil akan mengkonsumsi setidaknya 1 macam obat selama kehamilan. Obat-obat yang sering digunakan antara lain antimikroba, antiemetik, obat penenang dan analgesik. Sesuai dengan perkembangan kehamilan akan terjadi perubahan-perubahan fisiologis yang dinamis terhadap farmakokinetik obat yang meliputi proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Pemberian obat pada masa kehamilan yang terutama ditujukan pada ibu, seringkali tanpa memperhitungkan efeknya pada plasenta dan janin yang merupakan suatu unit yang saling berinteraksi selama kehamilan. Respon ibu dan janin terhadap obat selama kehamilan dipengaruhi oleh dua faktor utama: 1) Perubahan absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat dalam tubuh wanita hamil. 2) unit plasental-fetal yang mempengaruhi jumlah obat yang melewati sawar plasenta, persentase obat yang dimetabolisme oleh plasenta, distribusi dan eliminasi obat oleh janin.²³

2.3.1. Perubahan farmakokinetik obat akibat perubahan maternal

2.3.1.1. Absorpsi saluran cerna

Faktor-faktor tersebut di bawah ini mempengaruhi absorpsi obat di saluran cerna

Formula obat.

Komposisi makanan.

Komposisi kimia.

pH cairan usus.

Waktu pengosongan lambung.

Motilitas usus.

Aliran darah.

Peningkatan kadar progesteron dalam darah dianggap bertanggungjawab terhadap penurunan motilitas usus, yang memperpanjang waktu pengosongan lambung dan usus hingga 30-50%. Hal ini menjadi bahan pertimbangan yang penting bila dibutuhkan kerja obat yang cepat. Pada wanita hamil terjadi penurunan sekresi asam lambung (40% dibandingkan wanita tidak hamil), disertai peningkatan sekresi mukus, kombinasi kedua hal tersebut akan menyebabkan peningkatan pH lambung dan kapasitas buffer. Secara klinik hal ini akan mempengaruhi ionisasi asam-basa yang berakibat pada ab-sorbsinya. Mual dan muntah yang sering terjadi pada trimester pertama kehamilan dapat pula menyebabkan rendahnya kon-sentrasi obat dalam plasma. Pada pasien-pasien ini dianjurkan untuk minum obatnya pada saat mual dan muntah minimal, biasanya pada sore hari. Dengan mengubah formula obat menurut perubahan sekresi usus dan mengatur kecepatan dan tempat pelepasan obat, diharapkan absorpsi obat akan menjadi lebih baik.²³

2.3.1.2 Absorpsi paru

Pada kehamilan terjadi peningkatan curah jantung, *tidal volume*, ventilasi, dan aliran darah paru. Perubahan-perubahan ini mengakibatkan peningkatan absorpsi alveolar, sehingga perlu dipertimbangkan dalam pemberian obat inhalan. Hal ini tidak berarti bahwa obat-obat anestesi inhalan akan lebih cepat kerjanya, karena hal itu tergantung pada keseimbangan paru dan distribusi pada jaringan.²³

2.3.1.3. Distribusi

Volume distribusi obat akan mengalami perubahan selama kehamilan akibat peningkatan jumlah volume plasma hingga 50%. Peningkatan curah jantung akan berakibat peningkatan aliran darah ginjal sampai 50% pada akhir trimester I, dan peningkatan aliran darah uterus yang mencapai puncaknya pada aterm (36-42 L/jam); 80% akan menuju ke plasenta dan 20% akan mendarahi myometrium. Peningkatan total jumlah cairan tubuh adalah 8 L, terdiri dari 60% pada plasenta, janin dan cairan amnion, sementara 40% berasal dari ibu. Akibat peningkatan jumlah volume ini, terjadi penurunan kadar puncak obat (*C_{max}*) dalam serum. Oleh karena itu obat-obatan yang terutama didistribusikan ke cairan tubuh akan mengalami penurunan *C_{max}* dalam serum.²³

2.3.1.4. Pengikatan protein

Sesuai dengan perjalanan kehamilan, volume plasma akan bertambah, tetapi tidak diikuti dengan peningkatan produksi albumin, sehingga menimbulkan hipoalbuminemia fisiologis. Hormon-hormon steroid dan plasenta akan menempati lokasi pengikatan protein sehingga pengikatan protein oleh obat akan menurun, dan kadar obat bebas akan meningkat. Obat-obat yang tidak terikat pada protein pengikat secara farmakologis adalah obat yang aktif, maka pada wanita hamil diperkirakan akan terjadi peningkatan efek obat. Tetapi obat yang bebas akan mengalami biotransformasi sehingga sesungguhnya tidak terjadi perubahan konsentrasi obat bebas. Konsentrasi glikoprotein pada wanita hamil tidak berbeda dari wanita yang tidak hamil, tetapi terjadi penurunan gliko-protein yang menyolok pada janin.²³

2.3.1.5. Eliminasi oleh hati

Fungsi hati dalam kehamilan banyak dipengaruhi oleh kadar estrogen dan progesteron yang tinggi. Pada beberapa obat tertentu seperti phenytoin, metabolisme hati bertambah, cepat mungkin akibat rangsangan pada aktivitas enzim mikrosom hati yang disebabkan oleh hormon progesteron; sebaliknya pada obat-obatan seperti teofilin dan kafein, eliminasi hati berkurang sebagai akibat sekunder inhibisi kompetitif dari enzim oksidase mikrosom oleh estrogen dan progesteron. Estrogen juga mempunyai efek kolestatik yang mempengaruhi ekskresi obat-obatan seperti rifampisin ke sistem empedu.²³

2.3.1.6. Eliminasi ginjal

Pada kehamilan terjadi peningkatan aliran plasma renal 25-50%. Obat-obat yang dikeluarkan dalam bentuk utuh dalam urin seperti penisilin, digoksin, dan lithium menunjukkan peningkatan eliminasi dan konsentrasi serum *steady state* yang lebih rendah.²³

2.3.1.7. Ketersediaan obat

Perusahaan farmasi sering memberi peringatan kepada masyarakat untuk mengurangi bahkan menghindari penggunaan obat selama kehamilan. Seringkali terdapat informasi yang salah tentang efek teratogenik dari obat yang sebetulnya dapat ditoleransi dengan baik oleh wanita hamil. Hal-hal tersebut berakibat terapi pada wanita hamil sering kali tidak optimal. Dengan mengetahui bahwa konsentrasi obat dalam serum rendah selama kehamilan, akan dihindari pemberian obat yang tidak optimal akibat perubahan farmakokinetik pada wanita hamil.²³

2.3.2. Efek kompartemen fetal-plasental

Tergantung pada jenis obat dan hasil penelitian eksperimental, tubuh dapat dibagi menjadi satu atau lebih kompartemen. Jika pemberian obat menghasilkan satu kesatuan dosis maupun perbandingan antara kadar obat janin : ibu maka dipakai model kompartemen tunggal. Tetapi jika obat lebih sukar mencapai janin maka dipakai model dua kompartemen di mana rasio konsentrasi janin: ibu akan menjadi lebih rendah pada waktu pemberian obat dibandingkan setelah terjadi distribusi. Hal ini penting untuk memperhitungkan efek obat pada janin berdasarkan konsentrasi obat dalam plasma ibu. Perbedaan aliran darah plasenta, protein plasma pengikat, keseimbangan asam basa antara ibu dan janin mempengaruhi rasio konsentrasi obat janin: ibu.²³

2.3.2.1. Efek protein pengikat

Protein plasma janin mempunyai afinitas yang lebih rendah dibandingkan protein plasma ibu terhadap obat-obatan. Tetapi ada pula obat-obatan yang lebih banyak terikat pada protein pengikat janin seperti salisilat. Albumin plasma ibu akan menurun selama kehamilan sementara albumin janin akan meningkat. Proses yang dinamis ini akan menghasilkan perbedaan rasio albumin janin: ibu pada usia kehamilan yang berbeda. Obat-obat yang tidak terikat (bebas) adalah yang mampu melewati sawar plasenta, seperti dikloksasilin yang mencapai kadar dalam darah ibu lebih tinggi daripada pada janin.²³

2.3.2.2.Keseimbangan asam-basa

Molekul yang larut dalam lemak dan tidak terionisasi menembus membran biologis lebih cepat dibandingkan molekul yang kurang larut dalam lemak dan terionisasi. Jadi pH dan janin merupakan penentu transfer plasenta yang penting khususnya untuk obat-obatan asam atau basa lemah dimana pKa mendekati pH plasma. PH plasma janin sedikit lebih asam dibandingkan ibu. Dengan demikian basa lemah akan lebih mudah melewati sawar plasenta. Tetapi setelah melewati plasenta dan mengadakan kontak dengan darah janin yang relatif lebih asam, molekul-molekul akan lebih terionisasi. Hal ini akan berakibat penurunan konsentrasi obat pada janin dan menghasilkan gradien konsentrasi. Fenomena ini dikenal sebagai *ion trapping*.²³

2.3.2.3.Eliminasi obat secara feto-placental drug eliminaton

Terdapat bukti-bukti bahwa plasenta manusia dan fetus mampu memetabolisme obat. Semua proses enzimatik, termasuk fase I (oksidasi, dehidrogenasi, reduksi, hidrolisis, dan lain-lain) dan fase II (glukoronidase, metilasi dan asetilasi) telah ditemukan pada hati bayi sejak 7 sampai 8 minggu pasca pembuahan. Tetapi kebanyakan proses enzimatik tidak matang, dan aktivitasnya sangat rendah. Kemampuan eliminasi yang berkurang dapat menimbulkan efek obat yang lebih panjang dan lebih menyolok pada janin. Kenyataan bahwa lebih dari setengah aliran darah janin menuju ke jantung dan otak tanpa melalui hati menambah alasan terjadinya efek ini. Sebagian besar eliminasi obat pada janin adalah dengan cara difusi obat kembali ke kompartemen ibu. Tetapi kebanyakan metabolit lebih polar dibandingkan dengan asal-usulnya

se-hingga kecil kemungkinan mereka akan melewati sawar plasenta, dan berakibat penimbunan metabolit pada jaringan janin. Dengan pertambahan usia kehamilan, makin banyak obat yang diekskresikan ke dalam cairan amnion, hal ini menunjukkan maturasi ginjal janin.²³

2.3.2.4. Keseimbangan Obat Maternal-fetal

Jalur utama transfer obat melalui plasenta adalah dengan difusi sederhana. Obat-obat yang bersifat lipofilik lebih mudah menembus plasenta daripada zat nonlipofilik. Obat yang tidak terionisasi pada pH fisiologis akan lebih mudah berdifusi melalui plasenta dibandingkan obat-obat yang bersifat asam atau basa. Perubahan-perubahan pada aliran darah plasenta akibat keadaan patofisiologis sekunder (hipertensi dalam kehamilan, solusio plasenta) atau karena efek farmakologis obat oksitosik atau nikotin dapat mempengaruhi transfer obat melalui plasenta. Kecepatan tercapainya keseimbangan obat antara ibu dan janin mempunyai arti yang penting pada keadaan konsentrasi obat pada janin harus dicapai secepat mungkin, seperti pada kasus-kasus aritmia atau infeksi janin intrauterin, karena obat diberikan melalui ibunya.²³

2.3.3. Mekanisme Transfer Obat melalui Plasenta

Obat-obatan yang diberikan kepada ibu hamil dapat menembus sawar plasenta sebagaimana halnya dengan nutrisi yang dibutuhkan janin, dengan demikian obat mempunyai potensi untuk menimbulkan efek pada janin. Perbandingan konsentrasi obat dalam plasma ibu dan janin dapat memberi gambaran pemaparan janin terhadap obat-obatan yang diberikan kepada ibunya.

Waddell dan Marlowe (1981) menetapkan bahwa terdapat 3 tipe transfer obat-obatan melalui plasenta sebagai berikut:²³

1) Tipe I

Obat-obatan yang segera mencapai keseimbangan dalam kompartemen ibu dan janin, atau terjadi transfer lengkap dari obat tersebut. Yang dimaksud dengan keseimbangan di sini adalah tercapainya konsentrasi terapeutik yang sama secara simultan pada kompartemen ibu dan janin.

2) Tipe II

Obat-obatan yang mempunyai konsentrasi dalam plasma janin lebih tinggi daripada konsentrasi dalam plasma ibu atau terjadi transfer yang berlebihan. Hal ini mungkin terjadi karena transfer pengeluaran obat dari janin berlangsung lebih lambat.

3) Tipe III

Obat-obatan yang mempunyai konsentrasi dalam plasma janin lebih rendah daripada konsentrasi dalam plasma ibu atau terjadi transfer yang tidak lengkap.

Faktor-faktor yang mempengaruhi transfer obat melalui plasenta antara lain adalah:

- Berat molekul obat : Pada obat dengan berat molekul lebih dari 500D akan terjadi transfer tak lengkap melewati plasenta.
- PKa (pH saat 50% obat terionisasi).
- Ikatan antara obat dengan protein plasma.

Mekanisme transfer obat melalui plasenta dapat dengan cara difusi, baik aktif maupun pasif, transport aktif, fagositosis, pinositosis, diskontinuitas membran dan gradien elektro-kimiawi.

Difusi pasif

Difusi tidak memerlukan energi, hal ini digambarkan menurut Fick's sebagai berikut:

$$q / t = \{ KA (C2-C1) \} : d$$

q/ t : kecepatan transfer zat

K : konstanta difusi (tergantung karakteristik fisika-kimiawi dari obat)

A : luas permukaan membran

D : ketebalan membran

C2-C1 : perbedaan konsentrasi antara kedua membran

$$D / KA = (C2-C1) : q/t$$

D/KA adalah resistensi membran; adalah perbedaan konsentrasi yang dibutuhkan oleh sejumlah zat agar dapat berdifusi melewati plasenta. Pada manusia sawar plasenta terdiri atas 3 lapisan, yaitu: epitel trofoblas yang melapisi vili, jaringan ikat korion dan endothel kapiler. Terdapat hubungan langsung antara permukaan vili, yang merupakan permukaan tempat pertukaran zat, dengan kebutuhan nutrisi janin (yaitu berat badan janin). Perbandingan antara berat plasenta/berat janin sesuai usia kehamilan mengikuti kurva eksponensial dan rasio ini menurun sesuai pertambahan usia kehamilan. Tetapi pada keadaan patologis kemampuan plasenta untuk mengadakan transfer zat akan mengalami gangguan, sehingga hubungan antara berat plasenta dengan luas permukaan pertukaran tidak berlaku lagi.²³

Transport fasilitatif dan transport aktif

Pada transport fasilitatif tidak diperlukan energi, tetapi memerlukan keberadaan zat pembawa (*carrier*) untuk mengangkut zat-zat melalui plasenta. Hal ini terjadi pada transport glukosa. Transport aktif membutuhkan energi. Perpindahan zat-zat terjadi karena adanya gradien (perbedaan) konsentrasi, transport ini dapat dihambat atau menjadi jenuh oleh kerja racun metabolik. Fagositosis dan pinositosis adalah mekanisme transport lambat seperti yang terjadi pada mukosa usus dan dapat terjadi pada trofoblas. Proses ini berlangsung sangat lambat dan tidak mempunyai makna dalam transfer obat melalui plasenta. Eritrosit dapat melewati plasenta karena adanya celah-celah pada permukaan plasenta, tetapi belum jelas apakah mekanisme ini juga berlaku untuk obat-obatan. Terdapat suatu gradien elektrokimiawi pada plasenta akibat perbedaan pH darah ibu dan janin. Obat yang bersifat basa lemah cenderung lebih mudah terurai dalam darah janin dibandingkan di dalam darah ibu. Jadi gradien elektrokimiawi lebih bermakna pada obat-obat yang terionisasi yang mempunyai pK mendekati pH darah.²³

2.4. Sectio Caesar

adalah proses persalinan dengan melalui pembedahan dimana irisan dilakukan di perut ibu (laparotomi) dan rahim (histerotomi) untuk mengeluarkan bayi. Bedah caesar umumnya dilakukan ketika proses persalinan normal melalui vagina tidak memungkinkan karena beresiko kepada komplikasi medis lainnya. Sebuah prosedur persalinan dengan pembedahan umumnya dilakukan oleh tim dokter yang beranggotakan spesialis kandungan, spesialis anak, spesialis anastesi serta bidan.²⁶

2.5. Anestesi spinal pada *sectio caesar*

Anestesi spinal merupakan suatu teknik anestesi regional dengan cara memasukan obat anestesi lokal kedalam ruang sub arachnoid, pada ruang antara tulang belakang lumbal.^{31,32}

Rangsang nyeri di bawah daerah yang di blok tidak diteruskan ke SSP (susunan saraf pusat). Aktifitas sensorik, motorik dan otonom yang hilang bersifat reversibel dan penderita tetap sadar.^{31,32}

Pada tahun 1979 di Amerika Serikat analgesia subaraknoid dan epidural adalah teknik yang sering dilakukan (62%) pada tindakan seksio cesaria dan analgesia subaraknoid menjadi pilihan nasional.³²

Teknik ini baik sekali bagi penderita-penderita yang mempunyai kelainan paru-paru, diabetes mellitus, penyakit hati yang difus dan kegagalan fungsi ginjal, sehubungan dengan gangguan metabolisme dan ekskresi dari obat-obatan.³²

Spinal anesthesia punya banyak keuntungan seperti kesederhanaan teknik, onset yang cepat, resiko keracunan sistemik yang lebih kecil, blok anestheti yang baik, perubahan fisiologi, pencegahan dan penanggulangan penyulitnya telah diketahui dengan baik; analgesia dapat diandalkan; sterilitas dijamin pengaruh terhadap bayi sangat minimal; pasien sadar sehingga dapat mengurangi kemungkinan terjadinya aspirasi; dan tangisan bayi yang baru dilahirkan merupakan kenikmatan yang ditunggu oleh seorang ibu. disertai jalinan psikologik berupa kontak mata antara ibu dengan anak dan penyembuhan rasa sakit pasca operasi yang ditawarkan oleh morfin neuraxial.³²

Pengaruh langsung zat analgetik lokal yang melewati sawar uri terhadap bayi dapat diabaikan. Menurut Giasi pemberian 75 mg lidokain secara intratekal akan menyebabkan kadar obat 0,32 mikrogram/ml di dalam darah pasien. Protein plasma dan eritrosit akan mengikat 70% lidokain di dalam darah. Selain itu efek uterine vaskular shunt akan menyebabkan lebih sedikit lagi konsentrasi lidokain di dalam bayi. Bonnardot melaporkan, konsentrasi morfin di dalam bayi sangat kecil bilamana diberikan secara intratekal sebanyak 1 mg morfin untuk mengurangi rasa nyeri karena persalinan. Penyebab utama gangguan terhadap bayi pasca seksio cesaria dengan analgesia subaraknoid yaitu hipotensi yang menimbulkan berkurangnya arus darah uterus dan hipoksia maternal. Besarnya efek tersebut terhadap bayi tergantung pada berat dan lamanya hipotensi..³²

Penurunan arus darah uterus akan sesuai dengan penurunan tekanan darah rata-rata. Bila tekanan darah rata-rata turun melebihi 31%, arus darah uterus turun sampai 17%. Sedangkan penurunan tekanan darah rata-rata sampai 50%, akan disertai dengan penurunan arus darah uterus sebanyak 65%.³²

Banyak penulis melaporkan efek hipotensi terhadap bayi berupa perubahan denyut jantung, keadaan gas darah, skor Apgar dan sikap neurologi bayi. Gambaran deselerasi lambat denyut jantung bayi terjadi bila tekanan sistolik mencapai 100 mmHg lebih dari 4 menit, bradikardia selama 10 menit, atau tekanan sistolik mencapai 80 mmHg lebih dari 4 menit..³²

Menurut Moya skor Apgar yang rendah ditemukan pada ibu yang mengalami penurunan tekanan sistolik, yang mencapai 90 - 100 mgHg selama 15 menit..³²

Pencegahan dapat dilakukan dengan (1) hidrasi cepat dengan kristaloid 1000 ml atau kristaloid 500 ml ditambah koloid 500ml , (2) pengangkatan dan penggeseran uterus ke sebelah kiri abdomen, (3) pada tanda pertama menurunnya tekanan darah setelah hidrasi segera diberikan vasopresor intra vena, dan (4) pemberian oksigen

Pemberian vasopresor, seperti efedrin, sering sekali dipakai untuk pencegahan maupun terapi hipotensi pada pasien kebidanan. efedrin mempunyai efek minimal terhadap aliran darah uterus. dieliminasi dihati, dan ginjal. namun, memulihkan aliran darah uterus jika digunakan untuk mengobati hipotensi epidural atau spinal pada pasien hamil. Keuntungan pemakaian efedrin ialah menaikkan kontraksi miokar, curah jantung, tekanan darah sampai 50%, tetapi sedikit sekali menurunkan vasokonstriksi pembuluh darah uterus. Menurut penyelidikan Wreight, efedrin dapat melewati plasenta dan menstimulasi otak bayi sehingga menghasilkan skor Apgar yang lebih tinggi.³²

2.6. Premedikasi midazolam pada sectio caesar

Pada manusia, kadar midazolam yang dapat diukur ditemukan pada serum darah vena ibu, serum vena dan arteri umbilikalis, dan cairan amnion, mengindikasikan perpindahan melalui plasenta ke bayi. Setelah pemberian 0.05 mg/kg midazolam IM, konsentrasi serum baik vena maupun arteri umbilikalis lebih rendah daripada ibu. Eliminasi half life midazolam pada newborn infant \pm 6,3 jam dan untuk farmakokinetik nya sama seperti pada orang dewasa.^{22,23}

Penggunaan injeksi midazolam dalam obstetri masih belum dievaluasi dalam studi klinis. Karena midazolam dipindahkan secara trans-plasenta dan karena benzodiazepine yang diberikan pada minggu-minggu terakhir persalinan dapat mengakibatkan depresi SSP neonatus maka penggunaannya masih kontroversial.^{22,23}

Penelitian Ma zui *et al* tahun 1992 menyatakan tidak ada satu pun neonatus *Apgar Score* menit pertama dan kelima yang kurang dari 7 setelah pemberian injeksi intra vena dosis kecil 0,02 mg/kgbb midazolam pada *sectio caesar* dengan anestesi spinal. Michael *et al* tahun 2006 menyatakan dosis tunggal midazolam pada *sectio caesar* tidak berpengaruh buruk pada *Apgar Score* dan neurobehaviour score.¹⁰

2.7. Apgar Score

Pada tahun 1952 Virginia Apgar telah memperkenalkan *Apgar score* yang merupakan metode untuk melakukan penilaian terhadap bayi baru lahir secara cepat. Penilaian tersebut meliputi 5 komponen yang dengan mudah dapat dilakukan. Kelima komponen itu meliputi laju jantung, usaha bernapas, tonus otot, refleks dan warna kulit, masing-masing diberikan nilai antara 0 sampai 2. Total *score* merupakan penjumlahan terhadap nilai dari kelima komponen tersebut. Nilai 7 atau lebih menunjukkan bahwa bayi dalam kondisi baik sampai sangat baik. *Apgar score* dinilai pada menit pertama dan menit kelima. Namun demikian apabila diketahui bahwa bayi baru lahir memiliki masalah serius apalagi *score* pada menit pertama dan kelima rendah dilakukan penilaian pada menit ke sepuluh.

Dari dua *score* pertama, *score* pada menit kelima diyakini menjadi prediktor yang baik terhadap kelangsungan hidup bayi.^{12,24,25}

Apgar score merupakan gambaran kondisi fisiologi bayi baru lahir sehingga memiliki keterbatasan dalam saat penilaian bayi baru lahir dan memiliki komponen yang sangat subyektif dalam penilaiannya. Sebagai contoh dapat disampaikan bahwa perubahan biokimia tubuh harus berubah secara signifikan agar dapat mempengaruhi *score*. Element penilaian seperti tonus otot, warna kulit, dan reflek tergantung dari maturitas fisiologi bayi. Bayi preterm yang sehat tanpa riwayat asfiksia mungkin saja mendapat *score* yang rendah karena imaturitasnya. Sejumlah faktor mempengaruhi *Apgar score* diantaranya trauma, kelainan kongenital, infeksi, hipoksia, hipovolemia dan bayi preterm.^{26,27,28}

Pemeriksaan analisa gas darah pada umbilikus telah dilakukan secara luas di USA untuk melengkapi pemeriksaan *Apgar score* untuk menilai kondisi fisik bayi. Namun demikian penilaian *Apgar score* pada menit kelima merupakan prediktor kelangsungan hidup yang lebih baik jika dibandingkan dengan pengukuran analisa gas darah pada arteri umbilikalis.^{29,30}

Tabel 1. Kriteria Apgar Score²⁴ :

Karakteristik	Score 0	Score 1	Score 2
<i>Appearance / Color</i>	<i>Pale / Blue</i>	<i>Body pink extremitas blue</i>	<i>Completely pink</i>
<i>Pulse / HR</i>	<i>Absent</i>	<i>< 100 x / menit</i>	<i>> 100 x / menit</i>
<i>Grimace / Irritability</i>	<i>Absent</i>	<i>Grimace</i>	<i>Vigorous cry</i>
<i>Activity / Muscular tone</i>	<i>Absent / Limp</i>	<i>Some flexion of the extremitas</i>	<i>Active motion</i>
<i>Respiration</i>	<i>Absent</i>	<i>Slow / Irregular</i>	<i>Good, crying</i>

Atas dasar pengalaman klinis, Asfiksia Neonatorum dapat dibagi dalam :

- a. "*Vigorous baby*" skor apgar 7-10, dalam hal ini bayi dianggap sehat dan tidak memerlukan istimewa.
- b. "*Mild-moderate asphyxia*" (asfiksia sedang) skor apgar 4-6 pada pemeriksaan fisis akan terlihat frekuensi jantung lebih dari 100x/menit, tonus otot kurang baik atau baik, sianosis, refick iritabilitas tidak ada
- c. Asfiksia berat: skor apgar 0-3. Pada pemeriksaan fisis ditemukan' frekuensi jantung kurang dari 100x/menit, tonus otot buruk, sianosis berat dan kadang-kadang pucat, reflek iritabilitas tidak ada . Asfiksia berat dengan henti jantung yaitu keadaan :²⁶⁻³⁰
 1. Bunyi jantung fetus menghilang tidak lebih dari 10 menit sebelu lahir lengkap.
 2. Bunyi jantung bayi menghilang post partum

2.7.1. Etiologi

Asfiksia janin atau neonatus akan terjadi jika terdapat gangguan pertukaran gas atau pengangkutang O₂ dari ibu kejanin. Gangguan ini dapat timbul pada masa kehamilan, persalinan atau segera setelah lahir. Hampir sebagian besar bayi baru lahir mengalami asfiksia janin, karena itu penilaian janin selama kehamilan dan persalinan. memegang peran penting untuk keselamatan bayi atau kelangsungan hidup yang sempurna tanpa gejala sisa.^{27,28}

Pengolongan penyebab kegagalan pernafasan pada bayi terdiri dari.^{27,28,29}

1. Faktor Ibu

a. Hipoksia ibu

Terjadi karena hipoventilasi akibat pemberian obat analgetika atau anestesia dalam. Hal ini akan menimbulkan hipoksia janin.

b. Gangguan aliran darah uterus

Mengurangnya aliran darah pada uterus akan menyebabkan berkurangnya pengaliran oksigen ke plasenta dan kejanin. Hal ini sering ditemukan pada :

- Gangguan kontraksi uterus, misalnya hipertoni, hipotoni atau tetani uterus akibat penyakit atau obat.
- Hipotensi mendadak pada ibu karena perdarahan.
- Hipertensi pada penyakit akiomsia dan lain-lain.

2. Faktor plasenta

Pertukaran gas antara ibu dan janin dipengaruhi oleh luas dan kondisi plasenta.

. Asfiksia janin akan terjadi bila terdapat gangguan mendadak pada plasenta, misalnya solusio plasenta, perdarahan plasenta dan lain-lain.

3. Faktor fetus

Kompresi umbilikus akan mengakibatkan terganggunya aliran darah dalam pembuluh darah umbilikus dan menghambat pertukaran gas antara ibu dan janin. Gangguan aliran darah ini dapat ditemukan pada keadaan : tali pusat menubung, tali pusat melilit leher kompresi tali pusat antar janin dan jalan lahir dan lain-lain.

4. Faktor Neonatus

Depresi pusat pernapasan pada bayi baun lahir dapat terjadi karena :

1. Pemakaian obat anestesia/analgetika yang berlebihan pada ibu secara langsung dapat menimbulkan depresi pusat pernafasan janin.
2. Trauma yang terjadi pada persalinan, misalnya perdarah intrakranial. Kelainan konginental pada bayi, misalnya hernia diafrakmatika atresia/stenosis saluran pernafasan, hipoplasia paru dan lain-lain.

2.8. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Metode kromatografik likuid berperforma tinggi dengan menggunakan deteksi ultraviolet pada panjang gelombang 220 nm yang digambarkan sebagai kuantifikasi untuk midazolam dan metabolit primernya 1 hidroksimidazolam dalam 100 μ L plasma .¹³

HPLC Dibutuhkan untuk mengembangkan metode yang bekerja cepat, sensitive dan tepat yang dapat diaplikasikan pada studi farmakokinetika dan farmakodinamik di mana sampling darah sangat terbatas. Memiliki tingkat kepercayaan > 98 %, batas deteksi < 20 pg mL⁻¹

HPLC hanya membutuhkan plasma 100µL. Reagen grade analitis yang digunakan antara lain : sodium hydroxide, orthophosphoric acid, disodium hydrogen orthophospat. Adapun pelarut untuk HPLC grade antara lain : dichloromethane, hexane, isopropyl alcohol, tetrahydrofuran, t-butyl methyl ether, acetonitrile.¹³

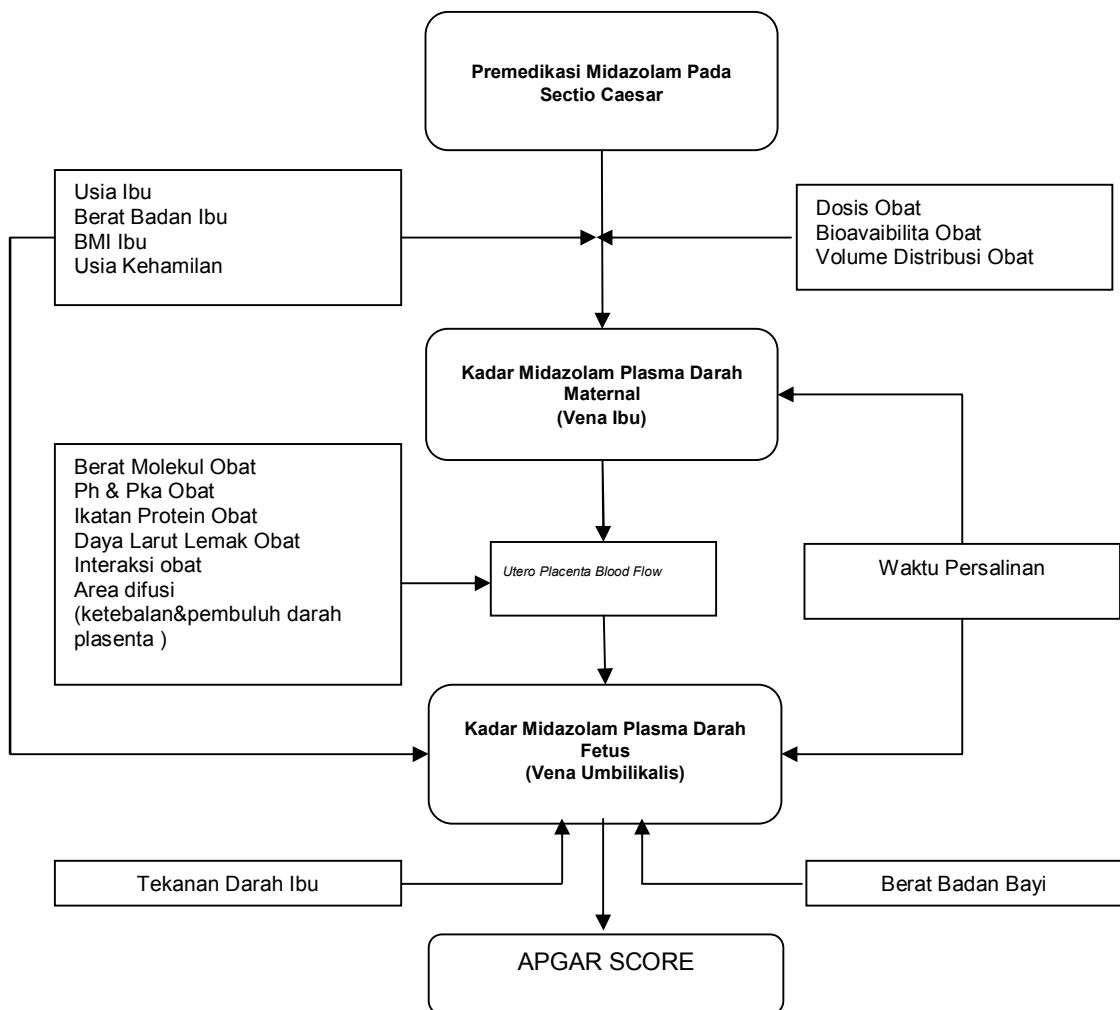
Fase mobile dari acetonitrile:tetrahydrofuran:bufer fosfat (0,01 M; pH 6,7) (35:5:60 v/v) yang dipompa pada laju 1 mL/menit melalui C8symmetry TM kolom (150x3,9 mm). Plasma (100 µL) yang diekstraksi dengan menggunakan 10% v/v isopropil alkohol dalam dikloromethane yang mengandung 25 ng/mL climazolam (internal standard, IS) yang mengikuti ekstraksi kembali dalam asam fosfor (0,02 M), 1-hidroxyimidazolam, midazolam dan climazolam (IS) yang diencerkan pada menit ke 4,9, 7,8 dan 8,4, berturut-turut. Pemeriksaan tersebut menggunakan ekstraksi fase solid atau gradient elusi (memisahkan bahan dari membran) otomatis dengan teknik pengalihan kolumna (column-switching).¹³

Metode HPLC sangat tepat digunakan untuk studi farmakokinetika dan farmakodinamika untuk mengukur kadar midazolam dan metabolitnya dalam plasma darah.¹³

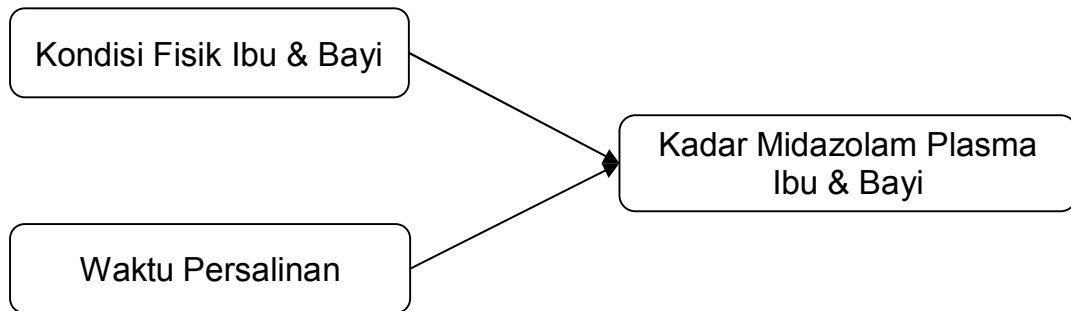
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

Terdapat hubungan kadar midazolam plasma ibu dan bayi dengan kondisi fisik ibu dan bayi serta waktu persalinan pada pasien *sectio caesar* yang mendapat premedikasi midazolam intravena

BAB 4

METODELOGI PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *consecutive sampling*

4.2. Ruang lingkup, tempat dan waktu penelitian

Ruang lingkup penelitian adalah Anestesiologi dan Farmakologi. Tempat penelitian adalah Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan kadar midazolam plasma darah dilakukan di *Bio Equivalen Lab* Jakarta. Penelitian dilakukan sejak November 2008 sampai Januari 2009.

4.3. Sampel penelitian

Kriteria inklusi

- Ibu hamil aterm
- Usia 20-35 tahun
- BMI < 35/m²
- ASA I-II

Kriteria eksklusi

- Fetal Distress
- Persalinan Emergensi (perdarahan ante partum, solusio plasenta, plasenta previa, kompresi umbilicus, ruptur uteri, dll)
- Kelainan kongenital

4.4. Besar sampel penelitian

setiap penderita yang memenuhi kriteria yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Untuk menentukan besar sampel dalam statistik analitik korelatif pada penelitian ini, digunakan rumus sbb³³⁻³⁵ :

$$n = 3 + \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \{(1+r)/(1-r)\}} \right]^2$$

Pada penelitian ini ditetapkan $Z\alpha$ (kesalahan tipe I) sebesar $1\% = 2,57$ dan $Z\beta$ ditetapkan = $2,57$. Hipotesis satu arah dengan koefisien korelasi (r) sebesar $0,5$ (dari kepustakaan no. 13)

$$n = 3 + \left[\frac{(2,57 + 2,57)}{0,5 \ln \{(1+0,5)/(1-0,5)\}} \right]^2$$

$n = 14,74 \rightarrow 15$

Jadi jumlah sampel yang diperlukan untuk penelitian ini seluruhnya adalah 15 sampel ibu dan 15 sampel bayi

4.5. Variabel penelitian

Variabel bebas

1. Kondisi fisik ibu dan bayi
2. Waktu persalinan

Variabel terikat

1. Kadar midazolam plasma ibu
2. Kadar midazolam plasma bayi

4.6. Definisi operasional

1. Anestesi spinal atau blok subaraknoid
menggunakan jarum spinal nomor 25 – 27 melalui inter space L 2-3 ;
3-4, dan bupivakain 0,5% 12,5 mg sebanyak 2,5 cc.
2. ASA I-II : pasien normal atau dengan gangguan sistemik ringan
3. kondisi fisik ibu : meliputi usia (tahun), berat badan dalam satuan kilogram ,BMI (*Body Mass Index* dalam satuan kg/m^2), usia kehamilan (minggu)
4. Kondisi fisik bayi : yaitu berat badan bayi dalam satuan gram
5. Waktu persalinan : dihitung mulai premedikasi sampai bayi lahir dipotong tali pusat
6. Kadar Midazolam : kadar midazolam dalam plasma darah (vena umbilikalis dan vena ibu) yang diukur dengan menggunakan metode HPLC dan dinyatakan dengan satuan ng/mL
7. Midazolam : Dormicum produksi Roche (1amp : 5mg/5cc)

4.7. Bahan dan alat penelitian

- Monitor Siemens SC 7000, untuk mengukur tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen, suhu tubuh penderita, dan melihat gambaran Elektrokardiografi.
- Kateter intra vena 18 G, set infus, cairan kristaloid (RL) dan koloid (Haes 6 %).
- Oksigen
- Semprit disposibel 10 cc, 5 cc dan 3 cc.
- Spinal needle 25 G
- Bupivakain spinal.
- Lidokain 2%
- midazolam
- Tabung vakum plastik
- Anti koagulan EDTA
- Alat *centrifuge* darah (pemusing)
- HPLC sistem gradient
- Reagen grade analitis yang digunakan antara lain : sodium hydroxide, orthophosphoric acid, disodium hydrogen orthophospat.
- Pelarut untuk HPLC grade antara lain : dichloromethane, hexane, isopropyl alcohol, tetrahydrofuran, t-butyl methyl ether, acetonitrile. Air yang segar terdistilasi digunakan dan seluruh cairan difilter melalui

membran berukuran 0,45µm membran dan dimampatkan udaranya dibawah pengurangan tekanan dan penggunaan *ultrasound* sebelumnya

- Solusio stock, standard dan kontrol. Solusio stock dari midazolam (0.1 mg/mL), 1 -hydroxymidazolam (0.1 mg/mL) dan climazolam (0.1 mg/mL) yang dipersiapkan dan disimpan pada suhu 4 °C. Tujuh dari standard kerja mengandung midazolam dan 1-hydroxy midazolam (12.5-800 ng/mL), dan kontrol induk yang mengandung 30, 150,500,750 ng/mL midazolam dan 1-hydroxymidazolam yang dipersiapkan dalam plasma terpool dan disimpan pada suhu -75 °C. Pelarut ekstraksi sebesar 10% v/v isopropanol dibuat dalam dichloromethane dan mengandung 25 ng/mL climazolam sebagai standard internal.

4.8. Cara kerja Penelitian

Seleksi penderita dilakukan pada penderita yang akan menjalani operasi *sectio caesar* berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*.

Pada saat tiba di OK diberikan oksigen kanul nasal 3 l/mnt, dipasang alat monitoring, diberikan koloid HES 6% sebanyak 500ml dimana sebelumnya dari ruangan telah diberikan kristaloid RL 500 ml dan dievaluasi monitoring hemodinamik. Kemudian pasien mendapatkan

premedikasi midazolam 0,02mg/kgbb iv sesaat (\pm 2menit) sebelum dilakukan spinal anestesi. Anestesi spinal dengan bupivakain 0,5% hiperbarik 12,5 mg, sebelum dilakukan insersi spinal needle 25 G dilakukan infiltrasi subcutis dengan lidokain 2%.

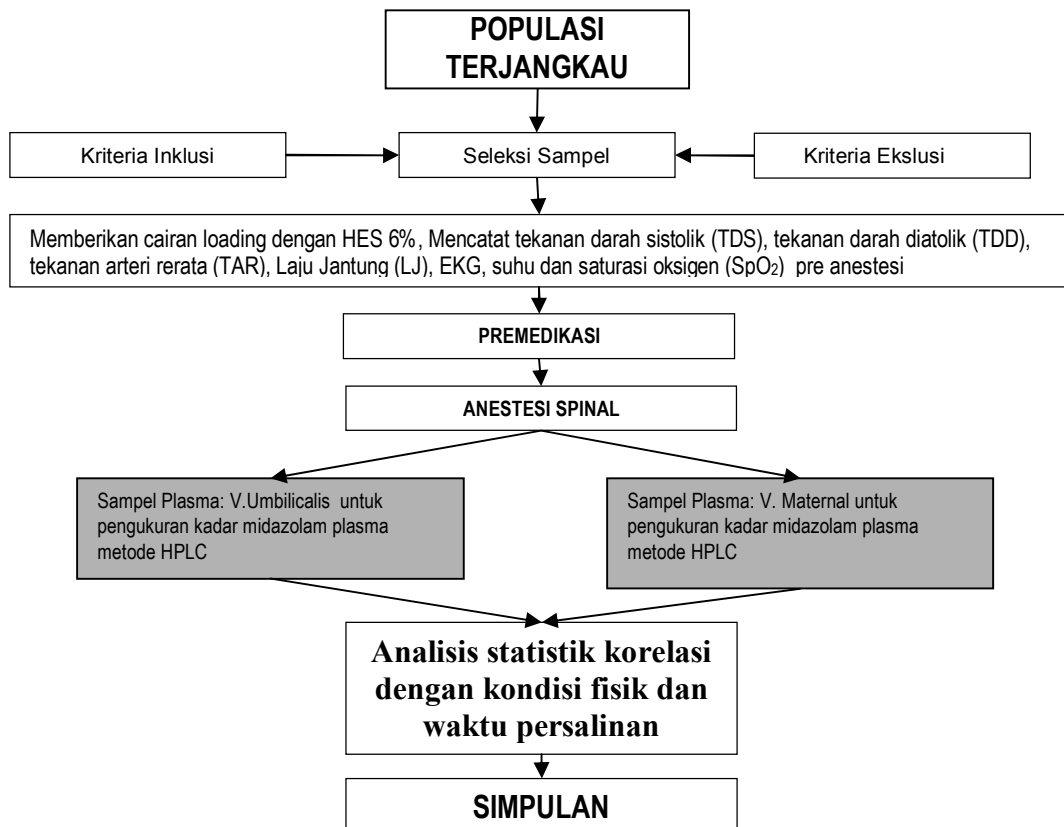
Setelah bayi lahir dan tali pusat dipotong diambil sampel darah pada vena umbilikalis bersamaan juga diambil sampel darah vena maternal di regio ante brachii ibu untuk mengukur kadar midazolam dalam plasma darah vena umbilikalis dan plasma darah ibu. Sampel darah masing-masing diambil 2cc dan dimasukkan kedalam tabung vakum plastik berisi EDTA, dan segera dikirim ke laboratorium. Kemudian darah vena diambil plasmanya dengan alat pemusing. Selain itu mencatat data penilaian Skor apgar menit ke 1 dan ke 5 oleh dokter anak/residen anak dan berat badan bayi.

Masing-masing Sampel darah vena diambil plasmanya dengan *Centifuge* 3000 rpm selama 45 detik kemudian disimpan dalam lemari es - 80°C. Media transport sampel menggunakan *cooling box* yang berisi *dry ice*. Kadar midazolam plasma darah diukur dengan menggunakan metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dengan sistem *grading* tehnik *column switching*. Reagen *grade* analitis yang digunakan antara lain : *sodium hydroxide, orthophosporic acid, disodium hydrogen orthophospat*. Adapun pelarut untuk HPLC *grade* antara lain : *dichloromethane, hexane, isopropyl alcohol, tetrahydrofuran, t-butyl methyl ether, acetonitrile*. Standar internal menggunakan climazolam.

Prosedur ekstraksi. Plasma (100 μ L), *sodium hydroxide* (1 M, 100 μ L), dan 2mL pelarut ekstraksi ditambahkan hingga 13 X 100 mm tabung gelas Pyrex dengan yang dipasang *tube glass tube fitted with a teflon-lined screw cap*. Isi yang ada berupa campuran dalam vortex (60 detik), yang kemudian *disentrifuge* pada 2000 gray (45 detik). Fase organik secara hati-hati didekantasi pada tabung serupa dan diuapkan pada aliran udara perlahan pada suhu 60 °C (10 menit). Residu yang terlarut dalam 1 mL campuran *hexane* (100 mL) dan *n-butyl methyl ether* (50 mL), 0.02 M asam *orthophosphorat* (200 μ L) ditambahkan dan isi yang kemudian dicampur dalam vortex (30 detik) kemudian *disentrifuge* pada 3200 gray (45 detik). Bagian dari lapisan (organik) dengan hati-hati diaspirasi, 7 μ L *sodium hidroksida* (1 M) ditambahkan dalam fase asam yang tersisa untuk penyesuaian pH kembali pada 6.6-6.9, kemudian 80 μ L dari campuran ini yang kemudian diinjeksikan pada kromatografi.

Kromatografi dan kuantifikasi. Fase mobile dari *acetonitrile* (350 mL), *tetrahydrofuran* (50 mL), 0.01 M *phosphate buffer* pH 6.7 (600 mL) yang dipompa pada 1 mL/min (tekanan kembali -800 p.s.i.). Puncak yang dideteksi pada 220nm dengan sensitivitas 8mV berdefleksi skala penuh, dan dicatat pada grafik kecepatan 2.5 mm/min. Sejumlah 11 kromatografi dilakukan pada 22 ± 2 °C.

4.9. Alur penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

4.10. Cara Pengumpulan Data

Data-data meliputi data demografi dasar (usia ibu,tinggi badan, berat badan), lab pre operasi (darah rutin,elektrolit,ureum,creatinin,albumin, GDS,ppt,ptt), status obstetric (multiparitas,umur kehamilan), hemodinamik ibu (pre operasi,durante operasi (tiap 5 menit),post op), manajemen operatif (waktu yang diperlukan mulai dari premedikasi s/d bayi lahir, durasi operasi, total efedrin), berat badan bayi baru lahir dan Skor apgar menit 1, 5, dan 10. Sampel plasma darah vena umbilikalis diambil sesaat setelah bayi lahir bersamaan diambil sampel darah vena ibu @ 2cc .Sampel darah vena diambil plasmanya dengan *centrifuge* kemudian besar kadar midazolam plasma diukur dengan metode HPLC.

4.11. Analisis Data

Analisa Statistik deskriptif untuk masing-masing variabel numerik dinyatakan dalam rerata \pm simpang baku (*mean \pm SD*). Semua variabel numerik diuji normalitas untuk sebaran data. Analisa korelasi antara usia ibu, berat badan ibu, BMI ibu, usia kehamilan, berat badan bayi serta waktu persalinan dengan kadar midazolam plasma darah ibu dan bayi menggunakan statistik korelasi Pearson. Penyajian dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Pada periode penelitian di Instalasi Bedah Sentral RS Dr.Kariadi Semarang. dijumpai 15 ibu hamil aterm yang menjalani operasi *sectio caesar* dengan anestesi spinal yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 5.1.

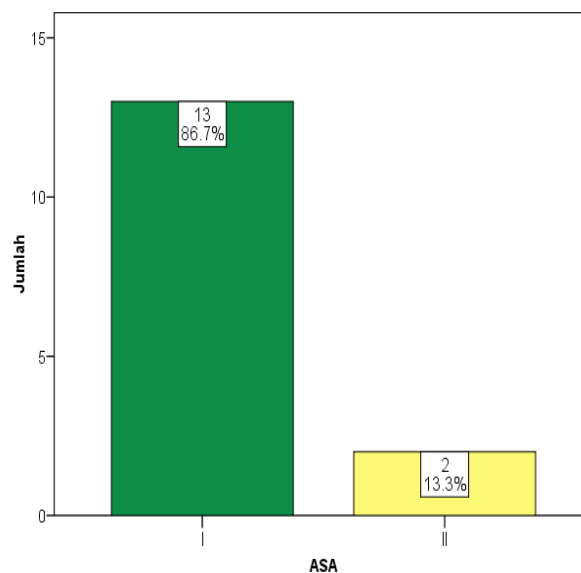
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian (n=15)

Karakteristik fisik ibu	Rerata (Simpang Baku=SB)
Umur ibu (tahun)	29,1 (3,22)
Umur kehamilan (minggu)	38,8 (1,27)
Berat badan ibu (kilogram)	66,5(11,83)
BMI ibu (kg/m ²)	28,9(4,30)

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa subyek penelitian termasuk masa usia reproduktif, rerata umur adalah 29,1 (SB=3,22) tahun, dengan umur termuda adalah 24 tahun dan tertua 35 tahun. Seluruh subyek penelitian adalah ibu dengan hamil aterm dengan rerata umur kehamilan adalah 38,8 (SB=1,27) minggu dengan umur kehamilan termuda adalah 37 minggu dan tertua adalah 41 minggu. Rerata berat badan ibu 66,5 kg (SB=11,83) dengan berat badan ibu terendah 46kg dan

terberat 92 kg. Rerata *Body Mass Index* (BMI) ibu 28,9 kg/m² (SB=4,30) dengan BMI terendah 21,6 kg/m² dan tertinggi 35 kg/m²

Berdasarkan kategori status fisik *American Society of Anaesthesiologist* (ASA) dijumpai 13 orang subyek penelitian (86,7%) termasuk kategori skor ASA I dan 2 orang subyek penelitian (13,3%) termasuk kategori skor ASA II. Distribusi frekuensi subyek penelitian berdasarkan kategori skor ASA juga ditampilkan pada gambar 8



Gambar 8. Subyek penelitian berdasarkan kategori skor ASA

5.2. Waktu dari saat premedikasi sampai dengan bayi lahir, berat badan lahir bayi dan skor APGAR

Waktu dari saat premedikasi sampai dengan bayi lahir, berat badan lahir bayi dan skor APGAR ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata Waktu dari saat premedikasi sampai dengan bayi lahir, berat badan lahir bayi dan skor APGAR (n=15)

Karakteristik	Rerata (Simpang Baku)
Waktu dari Premedikasi s/d lahir (menit)	17,2 (7,19)
Berat Badan Lahir Bayi (gram)	3126,7 (278,94)
Skor APGAR menit ke-1	8,6 (0,63)
Skor APGAR menit ke-5	9,3 (0,59)
Skor APGAR menit ke-10	10,0 (0,00)

Data pada tabel 3. menunjukkan bahwa lama dari saat premedikasi sampai dengan bayi lahir adalah 17,2 (7,19) menit dengan waktu terpendek adalah 7 menit dan terpanjang adalah 30 menit. Berat badan lahir bayi seluruhnya > 2500 gram dengan berat teringan adalah 2700 gram dan terberat adalah 3600 gram. Skor Apgar bayi dari menit 1, menit ke-5 dan ke-10 seluruhnya > 7 sehingga tidak ada bayi yang masuk kategori asfiksi. Hanya 2 neonatus yang mempunyai skor APGAR 7 pada menit pertama. Semua neonatus mempunyai skor APGAR 10 pada menit ke sepuluh.

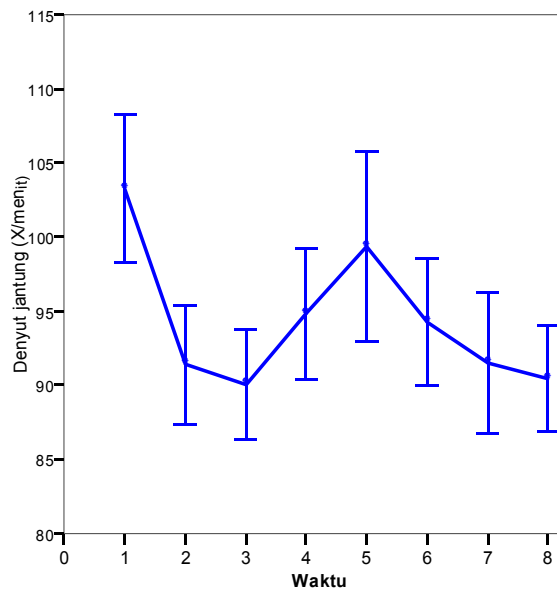
5.3. Monitoring hemodinamik

Parameter hemodinamik yang dievaluasi antara lain denyut jantung, tekanan darah sistol, diastol, *mean arterial pressure* (MAP), dan saturasi oksigen sebelum premedikasi, 1 menit setelah premedikasi dan durante operasi. Rerata perubahan hemodinamik dapat dilihat pada tabel 4

Tabel 4. Parameter hemodinamik subyek penelitian sebelum premedikasi, 1 menit setelah premedikasi dan durante operasi

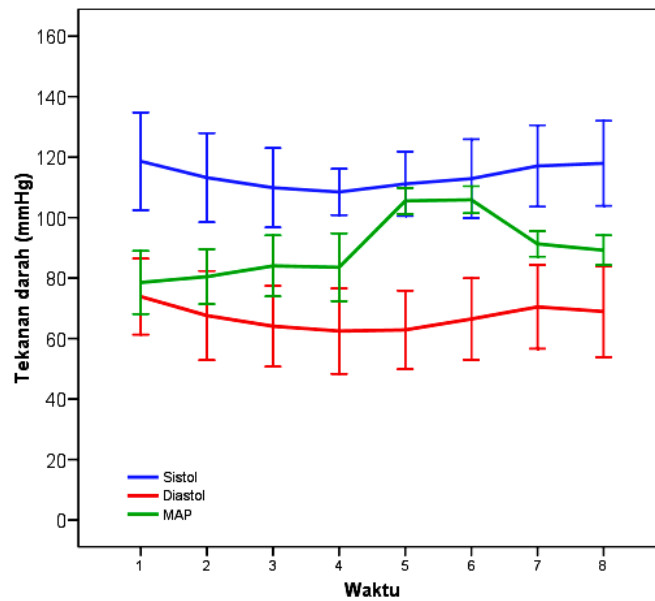
Karakteristik Hemodinamik ibu	Sebelum pre medikasi	1 menit setelah Pre medikasi	Durante operasi (menit ke-)					
			5	10	15	30	45	60
			Rerata (SB)	Rerata (SB)	Rerata (SB)	Rerata (SB)	Rerata (SB)	Rerata (SB)
Denyut Jantung (X/menit)	103,3 (4,98)	91,4 (4,01)	90,1 (3,73)	94,8 (4,41)	99,3 (6,40)	94,3 (4,30)	91,5 (4,78)	90,5 (3,56)
Sistol (mmHg)	118,6 (8,09)	113,2 (7,37)	109,9 (6,56)	108,5 (3,81)	111,1 (5,33)	112,9 (6,51)	117,1 (6,73)	117,9 (7,03)
Diastol (mmHg)	73,9 (6,29)	67,6 (7,38)	64,1 (6,68)	62,5 (7,06)	62,9 (6,50)	66,5 (6,72)	70,5 (6,92)	68,9 (7,53)
MAP (mmHg)	78,5 (5,20)	80,5 (4,53)	84,0 (5,04)	83,6 (5,61)	105,5 (2,15)	105,9 (2,24)	91,3 (2,10)	89,2 (2,46)
SpO2 (%)	99,7 (0,59)	99,9 (0,35)	100,0 (0,00)	100,0 (0,00)	100,0 (0,00)	100,0 (0,00)	100,0 (0,00)	100,0 (0,00)

Data pada tabel 4. menunjukkan bahwa perubahan hemodinamik subyek penelitian adalah masih dalam batas normal. Perubahan hemodinamik subyek penelitian dari saat sebelum premedikasi, setelah premedikasi dan durante operasi juga ditampilkan pada gambar 9, 10, 11.

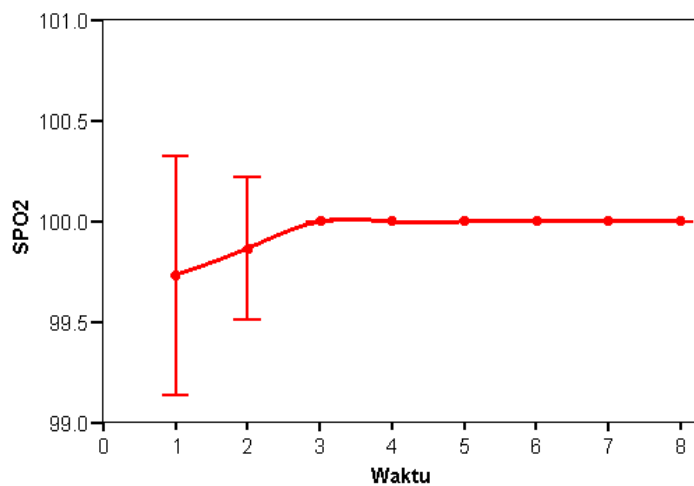


Gambar 9. Perubahan denyut jantung sebelum premedikasi, 1 menit setelah premedikasi dan durante operasi.

0= sebelum predikasi; 1= 1 menit setelah premedikasi; 2= 5 menit 3=10 menit; 4=15 menit, 5=15 menit, 6=30 menit, 7= 45 menit dan 8=60 durante operasi



Gambar 10. Perubahan tekanan sistolik, diastolik dan MAP sebelum premedikasi, 1 menit setelah premedikasi dan durante operasi (n=15). 0= sebelum predikasi; 1= 1 menit setelah premedikasi; 2= 5 menit 3=10 menit; 4=15 menit, 5=15 menit, 6=30 menit, 7= 45 menit dan 8=60 durante operasi



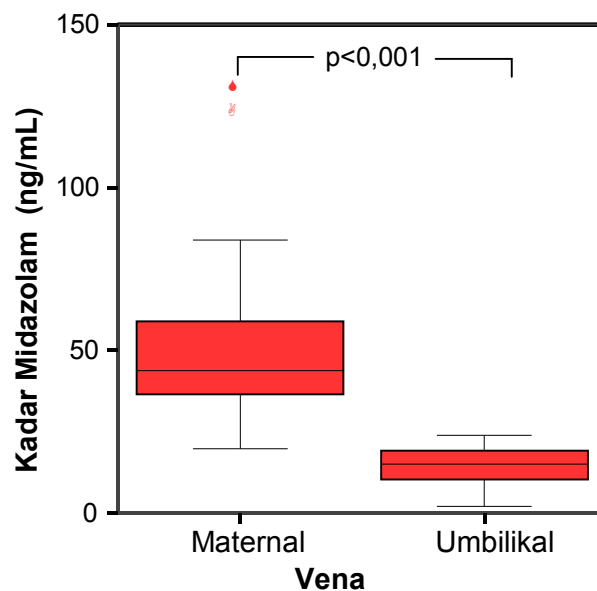
Gambar 11. Perubahan SpO2 sebelum premedikasi, 1 menit setelah premedikasi dan durante operasi.
0= sebelum predikasi; 1= 1 menit setelah premedikasi; 2= 5 menit 3=10 menit; 4=15 menit, 5=15 menit, 6=30 menit, 7= 45 menit dan 8=60 durante operasi

5.4. Kadar Midazolam Plasma Darah

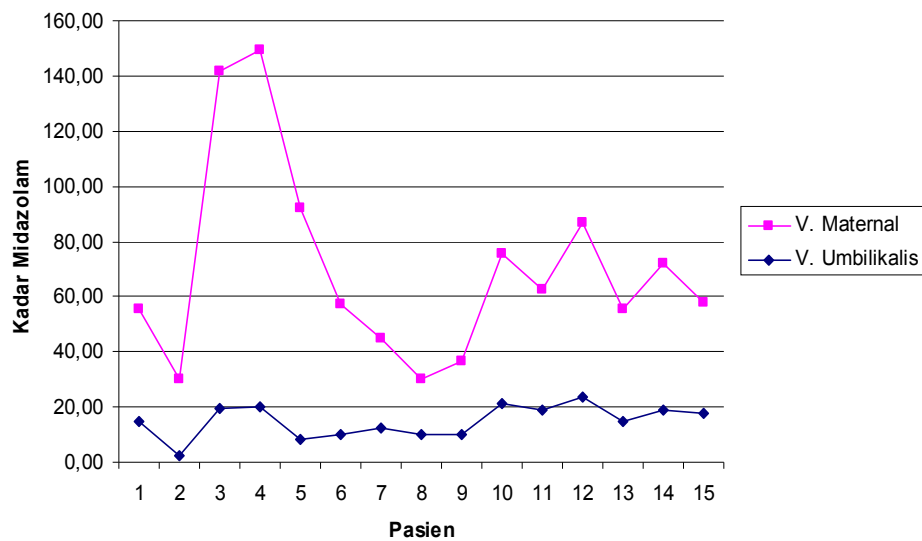
Kadar midazolam plasma darah vena maternal (ibu), vena umbilikal (bayi) dan rasio fetomaternal kadar midazolam setelah premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgBB iv ditampilkan pada tabel 5

Tabel 5. Kadar midazolam plasma darah vena maternal, vena umbilikal, dan rasio fetomaternal kadar midazolam

Karakteristik kadar midazolam	Rerata (SB)	Median	Minimal	Maksimal
Vena Maternal (ng/ mL)	55,04 (32,819)	43,55	19,87	129,64
Vena Umbilikal (ng/mL)	14,83 (5,909)	14,90	2,19	23,73
Rasio feto-maternal	0,31 (0,135)	0,37	0,08	0,51



Gambar 12. Perbandingan kadar midazolam plasma darah vena maternal dan umbilikal subyek penelitian(n=15)



Gambar 13. Grafik Kadar Midazolam

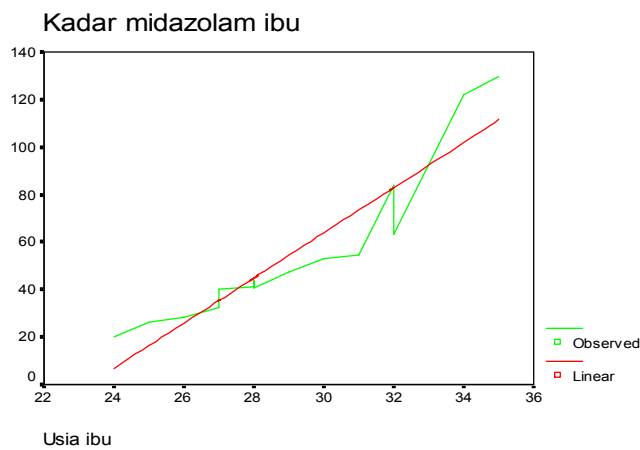
Data pada tabel 5, gambar 12 dan 13 menunjukkan bahwa rerata kadar midazolam plasma darah vena maternal (ibu) adalah lebih tinggi dibanding kadar midazolam plasma darah vena umbilikal (bayi)

5.5. Hubungan Usia Ibu, Berat badan ibu, BMI Ibu, Usia Kehamilan, waktu antara Premedikasi Sampai Bayi Lahir, dengan Kadar Midazolam Plasma Darah Ibu

Hasil perhitungan korelasi *product moment pearson* dengan variabel terikat kadar midazolam plasma darah ibu menunjukkan hasil sebagai berikut :

Indikator	r hitung	α	Kriteria
Usia ibu	0,932	0,000	korelasi sangat kuat
Berat badan ibu	0,006	0,982	tidak bermakna
BMI ibu	0,269	0,333	tidak bermakna
Usia kehamilan	0,648	0,009	korelasi kuat (-)
Waktu premed s/d lahir	0,760	0,001	korelasi kuat (-)

Dari tabel diatas dapat diketahui ada 3 indikator yang mempunyai hubungan yang bermakna dengan kadar midazolam plasma darah ibu yaitu : usia ibu, usia kehamilan dan waktu antara premedikasi sampai bayi lahir, sedangkan usia dan BMI ibu tidak bermakna. Hubungan yang bermakna dapat dilihat pada gambar grafik 14, 15, 16 dibawah ini :



Gambar 14. Grafik Usia Ibu terhadap Kadar Midazolam Plasma Darah Ibu

Dari Grafik 14. diatas dapat dilihat bahwa semakin tua usia ibu semakin besar kadar midazolam dalam plasma darah ibu. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi linear yang sangat kuat ($r=0,932$, dan $\alpha=0,000$)



Gambar. 15. Grafik Usia Kehamilan terhadap Kadar Midazolam Plasma Darah Ibu

Dari grafik 15. dapat dilihat bahwa semakin tua usia kehamilan ibu semakin kecil midazolam dalam plasma darah ibu. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi kuat yang berlawanan ($r = -0,932$, dan $\alpha = 0,000$)



Gambar 16. Grafik Waktu Persalinan terhadap Kadar Midazolam Plasma Darah Ibu

Dari grafik 16. dapat dilihat bahwa semakin lama waktu antara premedikasi sampai bayi lahir maka semakin kecil kadar midazolam yang berada didalam

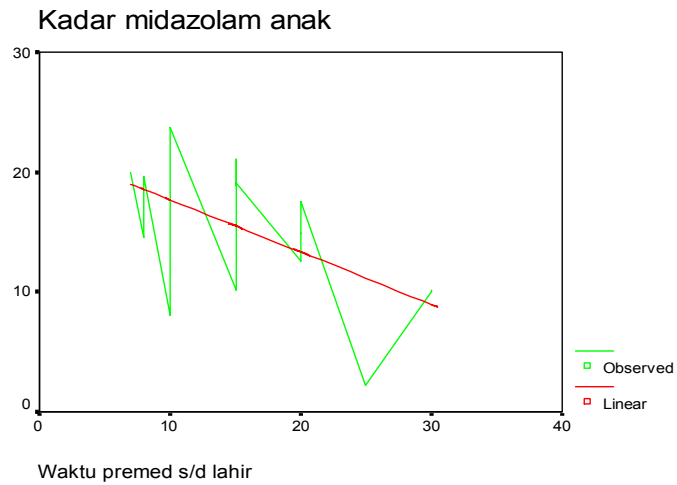
plasma darah ibu. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi kuat yang berlawanan ($r = -0,760$ dan $\alpha = 0,001$)

5.6. Hubungan Usia ibu, Berat badan ibu, BMI Ibu, Usia Kehamilan, Waktu antara Premedikasi sampai Bayi Lahir, Berat Badan Bayi, Rasio Fetomaternal, dengan Kadar Midazolam Plasma Darah Bayi

Hasil perhitungan korelasi *product moment pearson* dengan variabel terikat kadar midazolam plasma darah bayi menunjukkan hasil sebagai berikut :

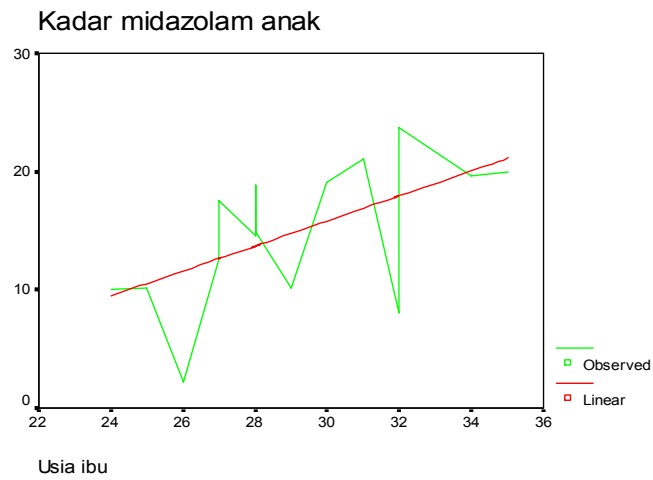
Indikator	r hitung	α	Kriteria
Usia ibu	0,578	0,024	korelasi cukup
Berat badan ibu	0,358	0,190	tidak bermakna
BMI ibu	0,425	0,114	tidak bermakna
Usia kehamilan	0,375	0,168	tidak bermakna
Waktu premed s/d lahir	0,558	0,031	korelasi cukup (-)
BB bayi	0,954	0,000	korelasi sangat kuat (-)
Rasio Fetomaternal	0,347	0,205	tidak bermakna

Dari tabel diatas dapat dilihat indikator yang bermakna terhadap kadar midazolam dalam plasma darah bayi yaitu : usia ibu, waktu antara premedikasi sampai bayi lahir dan berat badan bayi, sedangkan berat badan ibu, BMI ibu, usia kehamilan, rasio fetomaternal tidak bermakna terhadap besarnya kadar midazolam plasma darah bayi. Hubungan yang bermakna dapat dilihat pada gambar grafik 17, 18, 19



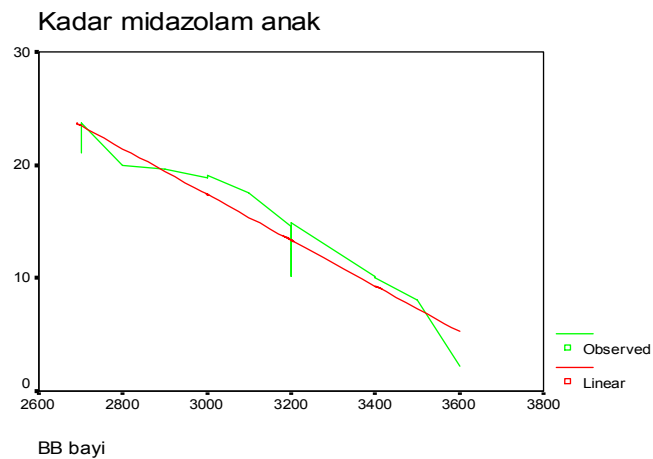
Gambar 17. Grafik Waktu persalinan terhadap Kadar Midazolam Plasma Bayi

Dari grafik 17. dapat dilihat bahwa semakin lama waktu antara premedikasi sampai bayi lahir maka semakin kecil kadar midazolam yang berada didalam plasma darah bayi. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi cukup yang berlawanan ($r = -0,558$ dan $\alpha = 0,031$)



Gambar 18. Grafik Usia Ibu Terhadap Kadar Midazolam Plasma Darah Bayi

Dari grafik 18. dapat dilihat bahwa semakin tua usia ibu semakin besar kadar midazolam plasma darah bayi. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi yang cukup ($r = 0,578$ dan $\alpha = 0,024$)



Gambar 19. Grafik Berat Badan Bayi terhadap Kadar Midazolam Plasma Darah Bayi

Dari grafik 19. dapat dilihat bahwa semakin Besar berat badan bayi semakin kecil kadar midazolam dalam plasma darah bayi. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi yang berlawanan sangat kuat ($r = -0,954$ dan $\alpha = 0,000$)

BAB 6

PEMBAHASAN

Penggunaan midazolam sebagai suatu metode premedikasi untuk memberikan sedasi, dan mengurangi rasa cemas pada pasien yang akan menghadapi operasi sudah menjadi subyek dari banyak penelitian. Penggunaan midazolam sebagai obat anestesi tambahan untuk prosedur operasi selama persalinan masih jarang, midazolam sebagai premedikasi untuk anestesi spinal belum diteliti secara prospektif.^{1,2} Premedikasi untuk memfasilitasi blokade neuraksial tetap menjadi pengecualian langka pada pasien hamil, berdasarkan pertimbangan mengenai efek potensial tidak langsung dari paparan obat pada janin. Efek samping paling mengkhawatirkan pada janin adalah over-sedasi, berkurangnya tonus motorik, dan tertekannya respirasi. Sebagai faktanya, pada tahun 1960, beberapa laporan kasus mendeskripsikan penurunan tonus motorik pada bayi yang lahir dari ibu yang pernah diterapi dengan diazepam selama kehamilannya.^{3,4} Alasan lain penggunaan benzodiazepine yang relatif jarang selama kehamilan mungkin berkaitan dengan hubungan putatif dengan malformasi fasial pada hewan saat diberikan pada periode teratogenik dari kehamilan, walaupun, dalam makalah baru-baru ini, hubungan antara penggunaan benzodiazepine selama kehamilan dengan malformasi fasial sudah diabaikan seluruhnya sehingga, wanita pada beberapa kasus dapat bertahan dari tingkat

kecemasan dan ketidaknyamanan yang sangat tinggi saat menjalani penempatan blok spinal atau epidural untuk *sectio cesarea*.^{4,5}

Sementara itu hasil pada penelitian ini yang menggunakan 15 subyek penelitian dengan karakteristik yang telah melalui kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan semua bayi yang dilahirkan pada penelitian ini dalam kondisi sehat, keadaan umum baik, berat bayi lahir normal (tabel 3)

Data pada tabel 3. menunjukkan bahwa hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pada pemberian premedikasi midazolam dosis 0,02 mg/kgbb iv pada *sectio caesar* tidak memberikan pengaruh buruk bagi skor APGAR neonatus. Skor APGAR merupakan metode yang sederhana dan mudah untuk diulang dalam menilai kondisi bayi yang baru dilahirkan secara cepat dan ringkas. Skor APGAR bertujuan untuk menilai kondisi fisiologis bayi secara cepat apakah bayi tersebut segera memerlukan perawatan medis dan tidak untuk menilai kesehatan bayi dalam jangka panjang.²⁴

Nilai skor APGAR yang rendah pada menit pertama saja tidak menunjukkan hasil akhir dari bayi. Skor APGAR yang rendah pada menit pertama menunjukkan bahwa bayi baru lahir memerlukan perhatian medis tetapi bukan merupakan indikasi bahwa bayi tersebut akan mempunyai masalah kesehatan dalam jangka panjang. Dari penelitian analisis retrospektif disimpulkan bahwa skor APGAR pada menit kelima merupakan prediktor yang valid untuk menilai risiko kematian bayi baru lahir. Skor APGAR pada menit kelima 7 sampai 10 menunjukkan bahwa kondisi bayi normal, skor APGAR 4,5, 6 adalah agak rendah dan biasanya memerlukan bantuan medis misalnya dapat diberikan oksigen dan

dibersihkan saluran napas, sedangkan skor APGAR kurang dari 4 maka bayi tersebut memerlukan resusitasi.^{24,25}

Monitoring hemodinamik selama operasi pada seluruh pasien penelitian ini yang digambarkan pada grafik 9, 10 dan 11 didapatkan hasil yang relatif stabil dan baik. Hal ini menunjukkan tidak ada efek samping premedikasi midazolam maupun anestesi spinal yang merugikan bagi ibu. Perubahan MAP (*mean arterial pressure*) selama durante operasi masih dalam batas normal menunjukkan perfusi yang baik ke jaringan. Insidensi hipotensi biasa terjadi pada anestesi spinal tetapi bisa dicegah dengan *loading* cairan sebelumnya dan pemberian vasopresor efedrin. Pada penelitian ini kejadian hipotensi hanya ringan dan terjadi singkat karena segera diberi vasopresor serta bayi mempunyai mekanisme kompensasi untuk tetap mempertahankan kecukupan oksigennya yaitu dengan meningkatkan laju nadi bayi sehingga anestesi spinal aman untuk diberikan pada *sectio caesar*.³¹

Midazolam dapat menembus sawar plasenta karena mempunyai berat molekul < 500 Dalton. Pada tabel 5, gambar 12 dan 13 didapatkan kadar midazolam plasma darah v. Umbilikalis lebih rendah karena kadar midazolam dalam sirkulasi ibu sampai dengan cara proses difusi untuk dapat melalui sawar plasenta, hal ini dipengaruhi antara lain sifat dari midazolam yang mempunyai ikatan protein 97% menyebabkan sedikitnya kadar obat yang dapat melalui sawar plasenta, selain itu juga dapat dipengaruhi oleh tekanan darah ibu yang menentukan perfusi plasenta, penyakit sistemik ibu (eklusi), ketebalan plasenta, banyaknya pembuluh darah plasenta, metabolisme obat di plasenta serta berat badan janin.⁴

Efek premedikasi midazolam 0,02 mg/kgbb iv terhadap ibu (setelah onset \pm 30-60 detik) yaitu sedasi ringan, dengan durasi singkat yaitu maksimal 15 menit, relaksasi, tidak cemas, hemodinamik dalam batas normal.

Pada peneitian terdahulu dengan analisis regresi logistik untuk skor sedasi dan konsentrsasi *steady state* plasma didapatkan konsentrasi ≥ 100 ng/ml, 50% pasien tersedasi tetapi tetap respon terhadap kata-kata/perintah. Pada konsentrasi ≥ 200 ng/ml, 50% pasien tertidur tetapi respon terhadap rangsang fisik. Pada penelitian ini kadar midazolam plasma ibu tertinggi 129,64 ng/ml dengan waktu pengambilan sampel 7 menit dan terendah 19,87 ng/ml dalam waktu 30 menit.²³

Toksisitas akut penggunaan midazolam intravena pada mencit didapatkan pada dosis $37 \pm 3,9$ mg/kg ; pada tikus $83 \pm 4,5$ mg/kg dalam waktu 6 jam. Pada pengujian sub akut toksisitas dengan dosis sampai 6 mg/kg/hari selama 5 minggu pada anjing dan tikus didapatkan toleransi yang baik pada lokal maupun sistemik. Pada penelitian ekstensif pada kelinci dan tikus tidak menunjukkan efek teratogenik dan embriotoksik dimana tidak ditemukan perkembangan yang negatif setelah kelahiran.²³

Pada penelitian ini efek klinis midazolam yang diharapkan tercapai yaitu sedasi, relaksasi, anti anxietas. Tidak didapatkan efek samping negatif, pada monitoring tanda vital ibu didapatkan masih dalam batas normal, dan tidak didapatkan asfiksia neonatus.

Usia ibu mempunyai korelasi positif yang sangat kuat ($r:0,932$; $\alpha:0,000$) terhadap besarnya kadar midazolam plasma ibu, hal ini dimungkinkan karena semakin tua usia ibu pada penelitian ini, berhubungan dengan : kondisi semakin

hipoalbuminemia, metabolisme yang lambat, atau adanya penyakit metabolik pada ibu yang tidak diketahui sebelumnya. Sesuai dengan perjalanan kehamilan, volume plasma akan bertambah, tetapi tidak diikuti dengan peningkatan produksi albumin, sehingga menimbulkan hipoalbuminemia fisiologis. Kondisi ini menyebabkan terjadinya penurunan jumlah protein pengikat (*protein binding*), sehingga kadar obat bebas didalam darah akan meningkat.²³ Dengan demikian mempengaruhi juga kadar midazolam plasma bayi dimana pada penelitian ini usia ibu mempunyai korelasi positif yang cukup dengan kadar midazolam plasma bayi ($r=0,578$; $\alpha=0,024$)

Usia kehamilan mempunyai korelasi negatif yang kuat dengan kadar midazolam plasma ibu ($r= -0,648$; $\alpha=0,009$) karena semakin tua usia kehamilan semakin banyak peningkatan jumlah volume cairan tubuh yang berakibat penurunan kadar obat serum.²³ Pada penelitian ini usia kehamilan tidak bermakna terhadap besarnya kadar midazolam plasma bayi, hal ini dimungkinkan dipengaruhi oleh variasi dari berat badan bayi bayi.

Berat badan bayi mempunyai korelasi negatif yang sangat kuat terhadap kadar midazolam plasma bayi ($r= -0,954$; $\alpha=0,000$) karena semakin besar bayi semakin banyak jumlah cairan tubuhnya sehingga kadar obat dalam plasma akan semakin rendah, selain itu berat badan bayi yang lebih besar dimungkinkan mempunyai pengaruh terhadap banyaknya enzim yang terdapat diplasenta untuk metabolisme obat ; adanya fenomena ion trapping akibat gradient konsentrasi yang dihasilkan pada kondisi keseimbangan asam basa antara Ph obat dan Ph darah janin sehingga sedikit obat yang dapat masuk ke plasenta.²³

Waktu persalinan yang diukur mulai premedikasi midazolam sampai bayi lahir (dipotong tali pusat) mempunyai korelasi negatif yang kuat ($r = -0,760$; $\alpha = 0,001$) dengan kadar midazolam plasma ibu dan mempunyai korelasi negatif yang cukup dengan kadar midazolam plasma bayi ($r = -0,558$; $\alpha = 0,031$). Hal ini sesuai dengan teori farmakokinetika pemberian obat secara intra vena dimana obat akan mengalami distribusi secara cepat sehingga semakin lama waktu semakin rendah kadar obat yang berada didalam plasma darah.²³

Berdasarkan kondisi-kondisi tersebut diatas, pemberian obat pada wanita hamil harus sungguh-sungguh memperhitungkan dosis yang tepat yang didasari pengetahuan tentang fisiologi ibu hamil dan farmakokinetik obat yang terjadi pada ibu hamil serta hubungannya dengan kondisi fisik ibu dan lamanya pemberian obat.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

- Makin tua usia ibu makin besar kadar midazolam dalam plasma darah ibu ($r=0,932$; $\alpha=0,000$) dan bayi ($r=0,578$; $\alpha=0,024$)
- Makin tua usia kahamilan ibu makin rendah kadar midazolam dalam plasma darah ibu ($r= -0,648$; $\alpha=0,009$)
- Makin besar berat badan bayi makin rendah kadar midazolam yang berada dalam plasma darah bayi ($r= -0,954$; $\alpha=0,000$)
- Makin lama waktu persalinan makin rendah kadar midazolam dalam plasma darah ibu ($r= -0,760$; $\alpha=0,001$) maupun bayi ($r= -0,558$; $\alpha=0,031$)
- Kadar midazolam dalam plasma darah ibu tidak dipengaruhi oleh : berat badan ibu atau BMI ibu
- Kadar midazolam dalam plasma darah bayi tidak dipengaruhi oleh : berat badan ibu , BMI ibu dan usia kehamilan

7.2. Saran

- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penyesuaian dosis yang aman bagi ibu hamil usia tua ≥ 35 tahun dan kehamilan preterm
- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh besarnya kadar albumin terhadap kadar midazolam plasma darah dan monitoring efek klinis yang didapat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Michael A, David J.A Single dose of Midazolam Prior to Cesarean Section Have no Adverse Effect Neonatal Effect. Canadian Journal of Anesthesia. 2006 Volume 53 : 79-85.
2. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Request for Application Obstetric-fetal Pharmacology. Research Units RFA : HD-03-017. July 29, 2003. National Institutes of Health. [on line] : URL. <http://grants2.nih.gov/grants/guide/rfa-files/FRA-HD-03-017.html>
3. Camann W, Cohen MB, Ostheimer GW. Is midazolam desirable for sedation in aparturients? (Letter). Anesthesiology 1996; 65: 441.
4. Seidman SF, Marx GF. Midazolam in obstetric anesthesia (Letter). Anesthesiology 1997; 67: 443-4.
5. Wilson CM, Dundee JW, Moore J, Howard PJ, Collier PS. A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women. Anaesthesia 1997; 42: 1057–62.
6. DeFrances CJ, Hall MJ. 2002 National Hospital Discharge Survey. Adv Data 2004; 21: 1–29.
7. Wakefield ML. Systemic analgesia: parenteral and inhalation agents. In: Chestnut D (Ed.). Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004: 311–23.

8. Jaiswal S, Ranjan P, Tewari N. A Comparative Study of Epidural Midazolam and Butorphanol as adjuvant with Bupivacain For Labor Analgesia. *Journal of Anesthesiology* 2004.
9. Rudra p. Comparison of intrathecal fentanyl and midazolam for prevention of nausea vomiting during caesarean delivery under spinal an anesthesia. *Indian Journal Anesthesi*,2004.
10. Mazui XE. The Sedative Effect of Intravenous Injection of Low Dose Midazolam During Spinal Anesthesia in Caesarean Section. *NCBI Journal* September 1992 .
11. Vagn B, Peder C. Randomized Comparison Between Midazolam and Thiopental for Elektive Section Cesarean Anesthesia. *journal Anesthesia & Analgesia*. 1989.
12. Casey BM, Mcintire DD, Leveno KJ. The continuing value of the *Apgar score* for the assessment of newborn infants. Available from URL : <http://www.nejm.org/>
13. John Wiley. Measurement by HPLC of Midazolam and its Major Metabolite, 1-hydroxymidazolam in Plasma of Very Premature Neonates. Available from URL : [http://www. Biomedical chromatography / 1996](http://www.Biomedical chromatography / 1996)
14. Leksana E. Belajar Ilmu Anestesia. Edisi ke 1. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ; 2004 : 13-20
15. Muhimin m, Thaib R, Sunatrio. Anestesiologi. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ; 1998 : 59-62

16. Bisri T. Obstetri Anestesia. Edisi 1. Bandung : Fakultas Kedokteran UNPAD/ RSUP dr. Hasan Sadikin, 1997 : 55 – 63
17. Brotherlim. Analgesia dalam kehamilan. Maret 2008. Available from URL : [http // www.bluefame.com/ofiversion/index.php/t8214.html](http://www.bluefame.com/ofiversion/index.php/t8214.html).
18. American Pharmaceutical Partners. Midazolam Hydrochlorida Injection. Juni 2003. Available from URL : [http//www.appdrugs.com/pressrelease_081007.aspx](http://www.appdrugs.com/pressrelease_081007.aspx)
19. Wikipedia. Midazolam. Available from URL : [http // en.wikipedia.org/wiki](http://en.wikipedia.org/wiki)
20. Benjamin E, Thomas M. Benzodiazepin Derivates. Letter. Juni 2008. Available from URL : [http // www. Science direct.com/science](http://www.Science direct.com/science)
21. Morgan,G.E; Mikhail, M.S. Clinical Anesthesiology. 2nd. Toronto : a Lange Medical Book, 2006 : 717 – 719.
22. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. Terjemahan : Sjabana D, Isbandiati E, Basori A, ed 8. Jakarta : Penerbit Salemba Medika; 2002 :170 -171.
23. Stoelting RK, IN : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice; 3th ed, New York : Lippincott-Raven : 2005. p.120-180, 409.
24. Khademis. The Effect of anesthesia on apgar. Available from URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/520775>
25. Bellis M. Apgar Scoring for Newborn. Available from URL :http://en.wikipedia.org/wiki/Apgar_score
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologist and Committee on

- Obstetric Practice. The *Apgar score*. Available from URL:
<http://aapolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;117/4/144>
27. Hermanto. Faktor resiko asfiksi neonatorum di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta; Bagian IKA FK UGM/RSUP dr. Sardjito; 1992
28. Hartono, Asfiksia neonatorum. Tinjauan Pustaka. Yogyakarta: Bagian IKA FK UGM/RSUP dr. Sardjito; 1995
29. Manuaba I, Purwadiato A. Asfiksia Neonatorum. Artikel Kedokteran Linux. September 2007. Available from URL : http://medilinux.blogspot.com/2007/09/asfiksia_neonatorum.html.
30. Chair I. Ensefalopati hipoksik iskemik pada bayi baru lahir. Dalam : Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal Fetal Medicine. 3rd ed, USA; WB Saunders; 1994: 288-97
31. Veering B. Local Anesthetics. In : Regional anesthesia and analgesia. Philadelphia : WB Saunders Company, 1996 : 188 – 97.
32. Mansjoer A, Suprohaita, Wardhani, et al. Anestesi Spinal. Dalam Kapita Selektta Kedokteran ed 3. Jakarta : Penerbit Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000: 261 – 266.
33. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 67 – 77.
34. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 144 – 64.

35. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH.
Perkiraan besar sampel. Dalam : Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.
Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 260 - 9.

JUDUL PENELITIAN :

“HUBUNGAN KADAR MIDAZOLAM PLASMA IBU DAN BAYI DENGAN KONDISI FISIK SERTA WAKTU PERSALINAN PADA PASIEN *SECTIO CAESAR* YANG MENDAPAT PREMEDIKASI MIDAZOLAM INTRAVENA”

INSTANSI PELAKSANA :

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip / RSUP. Dr. Kariadi Semarang

**Persetujuan
Setelah Penjelasan**

(INFORMED CONSENT)

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden/Ibu Responden Penelitian :
(a.l. berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis. : diambil darah & diwawancarai).

Bapak / Ibu Yth. :

Tujuan Penelitian :

Kami akan meneliti mengenai perbandingan besarnya kadar obat yang ada di dalam darah ibu dan bayi ibu setelah diberikannya obat sedasi yang memberikan rasa kantuk sehingga ibu mudah tidur, tidak cemas / takut dalam menjalani operasi. Obat yang diberikan tersebut adalah midazolam yaitu obat sedative golongan benzodiazepine. Efek buruk terjadi bila diberikan dosis besar antara lain bisa menyebabkan depresi napas ibu dan janin, lambat bangun, tonus motorik yang lemah. Efek samping bisa diatasi dengan oksigenasi, dan pemberian anti dotum flumazenil atau aminophylin. Pada penelitian ini menggunakan dosis rendah yang aman untuk ibu dan janin. Hal ini sudah biasa dilakukan sehari-hari bagi ibu hamil yang akan menjalani operasi *sectio caesar* di RS.Dr.Kariadi dan selama ini tidak ada efek buruk pada ibu maupun bayi.

Tindakan yang akan dialami oleh bapak / ibu :

Sewaktu tiba dikamar operasi, sebelum dilakukan anestesi (bius) regional (spinal), ibu akan diberikan obat sedasi midazolam injeksi melalui karet infuse kemudian bius dilakukan dengan cara menyuntikan obat dibagian tulang belakang setinggi pinggang ibu. Obat bius akan bekerja segera dalam waktu 1-2 menit. Kemudian operasi dimulai dan setelah bayi lahir diambil sampel darah bayi juga sampel darah ibu sebanyak 2cc. Pengambilan sampel darah 2cc ini tidak merugikan kesehatan bayi. Apabila dalam perjalanan penelitian nantinya bapak / ibu menghendaki mengundurkan diri, kami akan menghormati keinginan tersebut.

Atas kerjasama dari bapak / ibu kami ucapkan terimakasih.

Contac person : dr. Eva Susana (0888 259 5056)

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

SETUJU / TIDAK SETUJU

untuk ikut sebagai responden / sampel penelitian.

Semarang, November 2008

Saksi :

Nama terang :

Alamat :

Nama terang :

Alamat :

Laporan

Hasil Pengujian Midazolam

Pendahuluan

Metode uji yang digunakan meliputi isolasi midazolam dari dalam 15 sampel plasma ibu dan 15 sampel plasma bayi yang diukur kadarnya menggunakan :

1. Ultra Performance Liquid Chromatography Turnable Ultra Violet detektor (UPLC-TUV) dari Waters memberikan hasil yang kurang memuaskan karena tidak semua sampel dapat terdeteksi kadar midazolam dalam plasma.
2. Ultra Performance Liquid Chromatography Micromass Quatro Micro (UPLC-MS/MS) dari Waters dapat mendeteksi seluruh sampel dengan hasil yang konsisten:
 - a. Kadar midazolam dalam plasma ibu berkisar antara 19,9 -129,6 ng/ml.
 - b. Kadar midazolam dalam plasma bayi berkisar antara 2,2 – 23,7 ng/ml

Metode Analisis

Metode penetapan kadar midazolam dalam plasma meliputi isolasi midazolam dari dalam plasma dan pengukuran kadar midazolam menggunakan UPLC-MS/MS.

Isolasi midazolam dilakukan dengan metode pengendapan protein : 250 µl plasma dikocok kuat dengan 500 µl asetonitril menggunakan vortex mixer selama 2 menit ke dalam tabung mikro. Kemudian dilanjutkan dengan memisahkan endapan dari cairan bening yang mengandung midazolam menggunakan refrigerated centrifuge pada kecepatan 14000 rpm selama 10 menit, suhu 5°C. Larutan bening dipindahkan dengan cara menuangkannya ke dalam tabung mikro bersih yang kering, ulangi centrifugasi pada kondisi yang sama selama 5 menit. Selanjutnya cairan bening yang diperoleh dipindahkan ke dalam vial otosampler dan siap untuk diukur.

Pengukuran kadar midazolam menggunakan UPLC-MS/MS

Kondisi kromatografi:

Kolom : BEH C₁₈; 2,1 x 100 mm; ukuran pori 1,7 µm, suhu kolom 40°C
Fasa gerak : Asetonitril : amonium asetat 50mM = 98:2 v/v
Laju alir fasa gerak : 0,25 ml/menit
Volume injeksi : 5 µl

Kondisi MS/MS

Duration/run time	2,5 minutes
Type	MRM
Ion Mode	ES+
Inter Channel Delay (sec)	0,050
Inter Scan Time (sec)	0,050
Span (Da)	0,0

Chan nel	Parent ion (Da)	Daughter ion (Da)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (eV)	Delay (s)
1	326.00	244.10	0.2	Tune	10	0,05
2	326.00	29.20	0.2	Tune	20	0,05
Daughter ion pada massa 244 berfungsi sebagai ion kuantifikasi						
Daughter ion pada masa 29.20 berfungsi sebagai ion konfirmasi						

Source (ES+)	Setting
Capillary (kV)	0.5
Cone (V)	48
Extractor (V)	2
RF Lens (V)	0.2
Source Temperature (°C)	150
Desolvation Temperature (°C)	500
Cone Gas Flow (L/Hr)	28
Desolvation Gas Flow (L/Hr)	505
Analyser	Setting
LM 1 Resolution	15.0
HM 1 Resolution	15.0
Ion Energy 1	0.2
Entrance	-1
Collision	26
Exit	1
LM 2 Resolution	15.0
HM 2 Resolution	15.0
Ion Energy 2	1.2
Multiplier (v)	650
Syringe Pump Flow (µL/min)	2.0
Pressure Gauges	
Gas Cell Pirani Pressure (mbar)	4.35e-3
<u>MUX Configuration</u>	<u>Standard</u>

Method

Waters Acquity SDS Method
Solvent Selection A : A1 atau A2
Solvent Selection B : B1 atau A2
Low Pressure Limit : 0 psi
High Pressure Limit : 15000 psi
Solvent Name A : Acetonitrile
Solvent Name B : ammonium acetate 50 mMol

Gradient Table :				
Time (min)	Flow rate (mL/min)	%A	%B	Curve
Initial	0.250	98	2	Initial
Waters Acquity Autosampler Method				
Loop Option : Full Loop				
Weak Wash Solvent Name : Acetonitrile 10 %				
Weak Wash Volume : 1.500 µL				
Strong Wash Solvent Name : Acetonitrile 50 %				
Strong Wash Volume : 1.000 µL				
Target Column Temperature : 40 °C				
Target Sample Temperature : 20 °C				
Advance Option				
Full Loop Overfill Factor : 3.0				
Syringe Draw rate : Automatic				
Needle Placement : 0,1				
Pre-Aspirate Air Gap : Automatic				
Post-Aspirate Air Gap : Automatic				
Volume injection 5 µL				
Volume Loop 5 µL				

Sampel dalam vial disusun dalam baki otosampler dengan urutan sebagai berikut :

1. Standar midazolam yang di spike kedalam plasma : 8 tingkat konsentrasi yaitu : 0,25 – 2,5 – 5,0 – 10,0 – 20,0 – 50,0 – 100,0 – 800,0 ng/mL atau part per billion (ppb) dan blanko
2. Sampel Quality Control (sampel QC) :
 - a. Low level QC sample = 3 x LLOQ adalah 0,75 ng/ml (ppb)
 - b. Medium level QC sample = 62,5% x ULOQ adalah 500 ng/ml (ppb)
 - c. High level QC sample = 100 ULOQ adalah 800 ng/ml (ppb)
3. Sampel plasma ibu dan sampel plasma bayi

Hasil pengujian

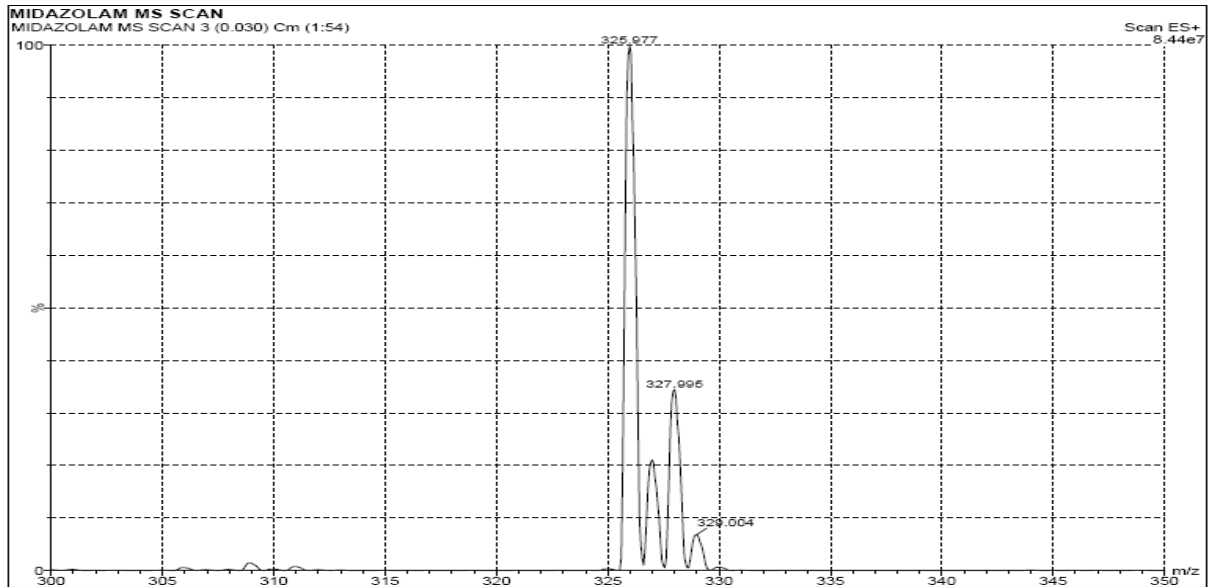
Kadar midazolam dalam plasma ibu

No.	Nama sampel	Kadar ng/ml
1	Sampel M1	41,0
2	Sampel M2	28,1
3	Sampel M3	122,0
4	Sampel M4	129,6
5	Sampel M5	83,9
6	Sampel M6	47,3
7	Sampel M7	32,2
8	Sampel M8	19,9
9	Sampel M9	26,4
10	Sampel M10	54,7
11	Sampel M11	43,6
12	Sampel M12	63,3
13	Sampel M13	40,6
14	Sampel M14	53,1
15	Sampel M15	40,1

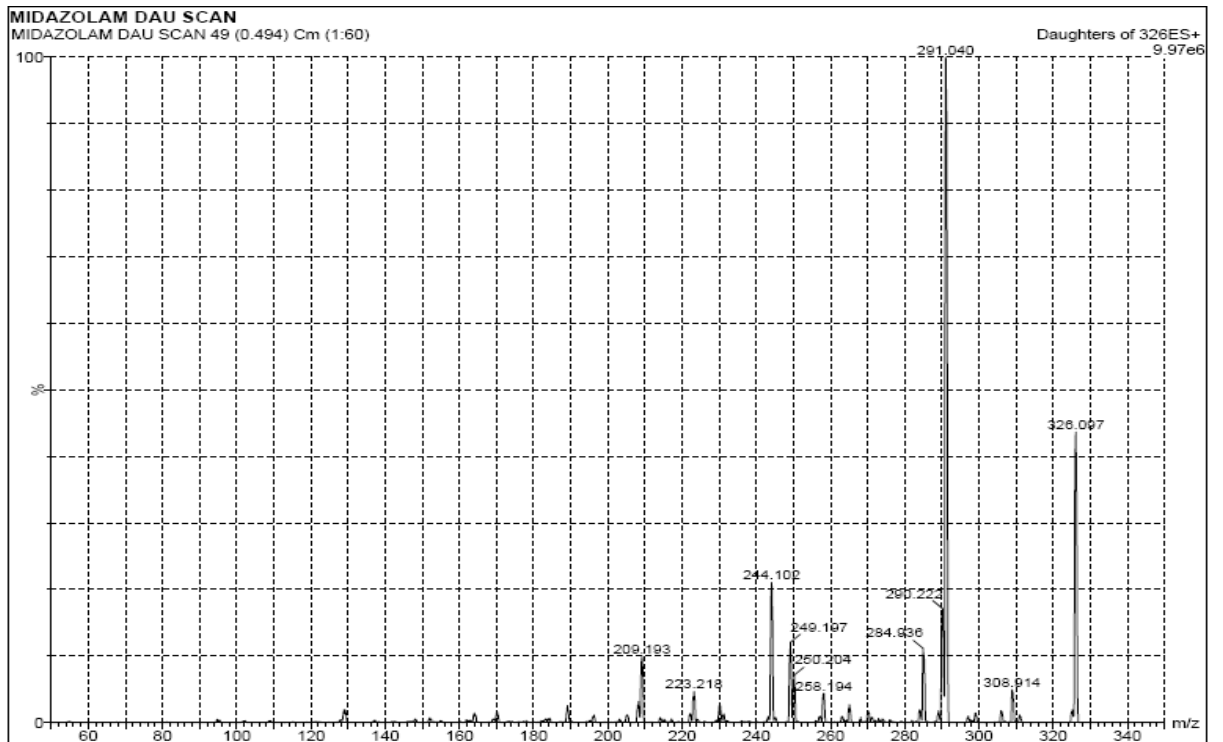
Kadar midazolam dalam plasma bayi

No.	Nama sampel	Kadar ng/ml
1	Sampel B1	14,6
2	Sampel B2	2,2
3	Sampel B3	19,6
4	Sampel B4	20,0
5	Sampel B5	8,0
6	Sampel B6	10,1
7	Sampel B7	12,6
8	Sampel B8	10,0
9	Sampel B9	10,1
10	Sampel B10	21,1
11	Sampel B11	18,8
12	Sampel B12	23,7
13	Sampel B13	14,9
14	Sampel B14	19,1
15	Sampel B15	17,6

Spektrum MS Midazolam – parent ion



Spektrum MS/MS Midazolam dengan fragment daughter ion



Midazolam – MS Scan – Parent ion scan

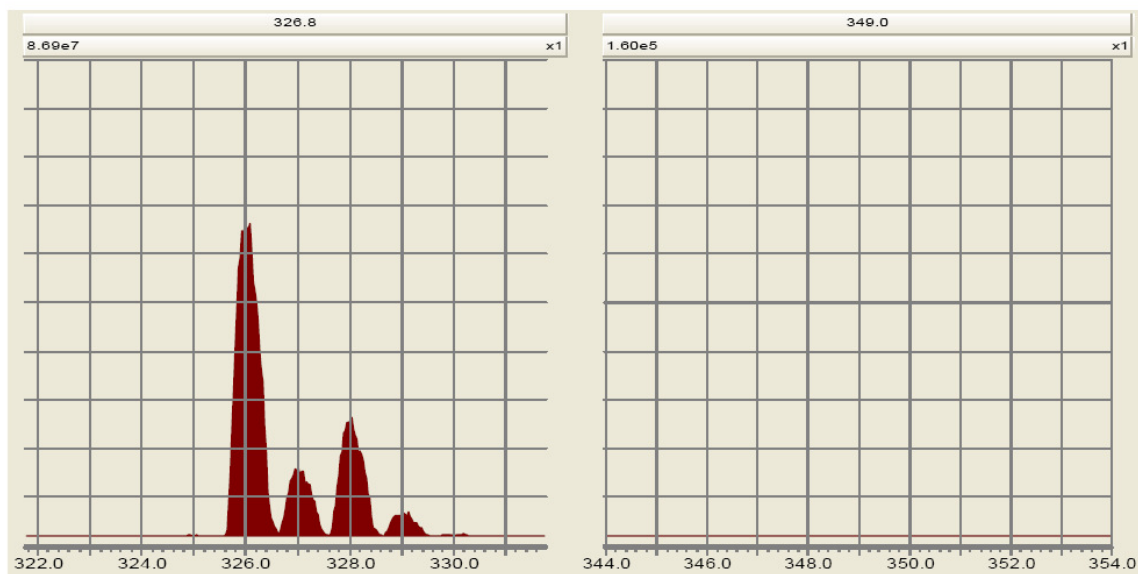
Quattro Micro Tune Parameters

MassLynx 4.1

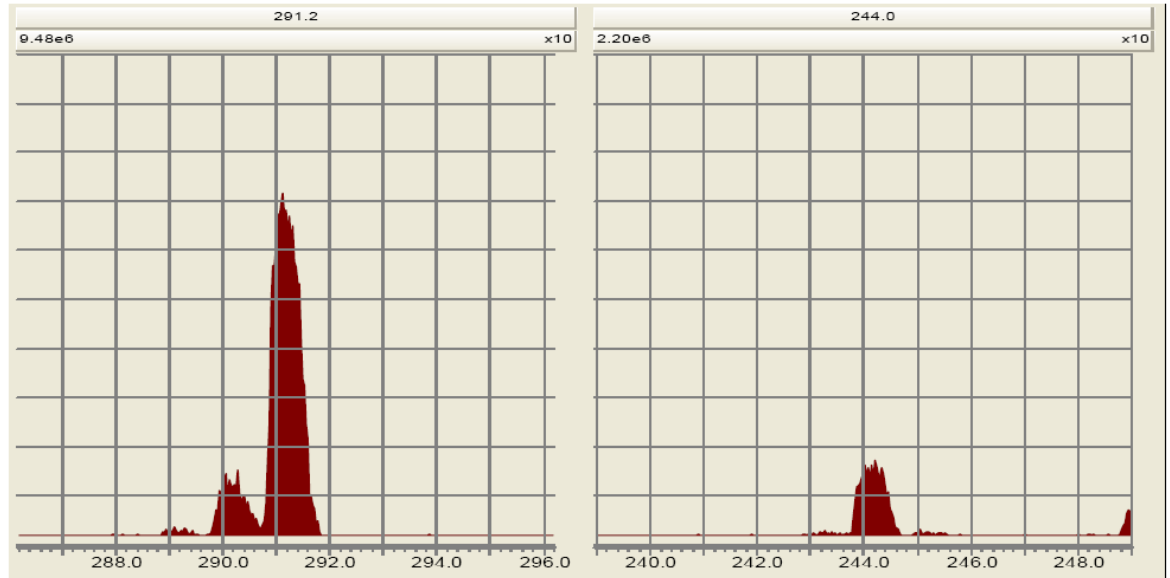
Page 1 of 1

File: C:\MassLynx\MIDAZOLAM.PRO\ACQ\MS Scan_Midazolam.ipr

Printed: Tuesday, January 27, 2009 13:04:46 SE Asia Standard Time



Midazolam – MS/MS scan – Daughter ion Scan

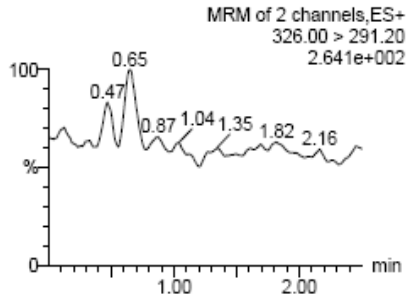


Data Validasi Metode Penetapan Kadar Midazolam

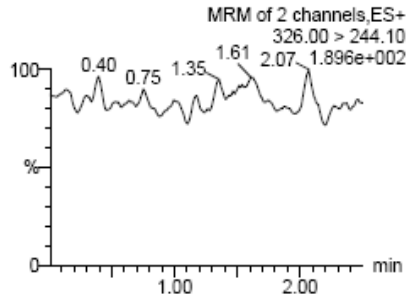
Metode penetapan kadar Midazolam dalam plasma sangat selektif tidak ada puncak matrik plasma yang terdeteksi pada waktu retensi yang sama dengan midazolam yaitu pada 0,65 menit.

Name: blanko A _90128_3, Date: 28-Jan-2009, Time: 17:36:48, ID: , Description:

Midazolam



Midazolam

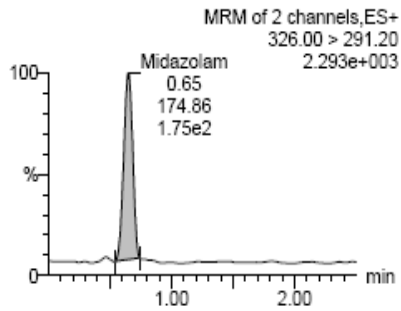


	Name	ppb	%Dev	RT	Area	Height	Noi... S/N	Sec.Area	Ion R...	Acq.Date	Acq.Time
1	Midazolam					61				28-Jan-09	17:36:48

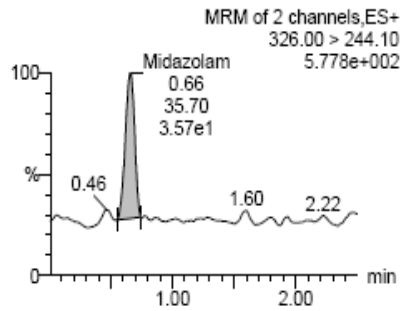
- Lower limit of detection (LLOQ) adalah 0,25 ppb dengan presisi < 19,5% dan akurasi > 80%

Name: Spike Midazolam 0-25ppb_90128_2, Date: 28-Jan-2009, Time: 17:43:17, ID: , Description:

Midazolam



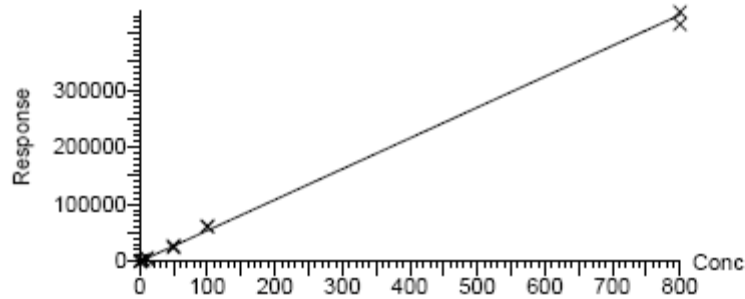
Midazolam



	Name	ppb	%Dev	RT	Area	Height	Noi...	S/N	Sec.Area	Ion R...	Acq.Date	Acq.Time
1	Midazolam	0.30	19.45	0.65	174.864	2110	69	30.82	35.699	4.90	28-Jan-09	17:43:17

- Range analisis : 0,25 – 800 ppb, koefisien korelasi > 0,998 dan persamaan garis regresi adalah $y = 539.878x + 13.6396$

Compound name: Midazolam
 Correlation coefficient: $r = 0.998532$, $r^2 = 0.997066$
 Calibration curve: $539.878 * x + 13.6396$
 Response type: External Std, Area
 Curve type: Linear, Origin: Exclude, Weighting: 1/x, Axis trans: None



- Presisi pada range analisis < 14,2% dan akurasi 98,0 % - 114,2%

Method: C:\MassLynx\MIDAZOLAM.PRO\MethDB\midazolam.mdb 29 Jan 2009 14:03:38
 Calibration: 29 Jan 2009 17:19:03

Compound name: Midazolam

	Name	Type	Std.	ppb	%Dev	RT	Area	Height	Noise S/N	Sec.Area	Ion...	Acq.Date	Acq.Ti...	
1	blanko A _90128_1								84			28-Jan-09	17:30:18	
2	blanko A _90128_2								74			28-Jan-09	17:33:33	
3	blanko A _90128_3								61			28-Jan-09	17:36:48	
4	Spike Midazolam 0-25ppb _90128_1	Stand...	0.25	0.22	-11.25	0.65	133.421	1599	58	27.63		28-Jan-09	17:40:02	
5	Spike Midazolam 0-25ppb _90128_2	Stand...	0.25	0.30	19.45	0.65	174.864	2110	69	30.82	35.699	4.9	28-Jan-09	17:43:17
6	Spike Midazolam 0-25ppb _90128_3	Stand...	0.25	0.28	12.10	0.65	164.941	1804	57	31.66			28-Jan-09	17:46:31
7	Spike Midazolam 2-5ppb _90128_3	Stand...	2.50	2.13	-14.61	0.65	1166.163	13321	44	304...	257.513	4.5	28-Jan-09	18:15:40
8	Spike Midazolam 5ppb _90128_1	Stand...	5.00	4.84	-3.15	0.65	2628.061	29847	41	734...	543.012	4.8	28-Jan-09	18:18:54
9	Spike Midazolam 5ppb _90128_2	Stand...	5.00	4.65	-6.95	0.65	2525.558	28781	58	504...	495.953	5.1	28-Jan-09	18:22:08
10	Spike Midazolam 5ppb _90128_3	Stand...	5.00	4.60	-8.09	0.65	2494.666	28252	73	391...	520.583	4.8	28-Jan-09	18:25:22
11	Spike Midazolam 10ppb _90128_1	Stand...	10.00	10.37	3.66	0.65	5610.008	64864	60	108...	1109.488	5.1	28-Jan-09	18:28:36
12	Spike Midazolam 10ppb _90128_2	Stand...	10.00	9.80	-1.99	0.65	5304.801	60445	85	718...	1181.797	4.5	28-Jan-09	18:31:51
13	Spike Midazolam 10ppb _90128_3	Stand...	10.00	9.59	-4.09	0.65	5191.455	59402	92	652...	1100.954	4.7	28-Jan-09	18:35:06
14	Spike Midazolam 50ppb _90128_2	Stand...	50.00	44.77	-10.47	0.65	24182.471	277067	104	267...	5134.702	4.7	28-Jan-09	18:51:20
15	Spike Midazolam 50ppb _90128_3	Stand...	50.00	50.48	0.96	0.65	27265.584	312910	97	324...	5734.660	4.8	28-Jan-09	18:54:35
16	Spike Midazolam 100ppb _90128_1	Stand...	100....	112.79	12.79	0.65	60906.180	706296	90	788...	12894.050	4.7	28-Jan-09	18:57:49
17	Spike Midazolam 100ppb _90128_3	Stand...	100....	114.24	14.24	0.65	61688.988	718632	89	816...	13376.938	4.6	28-Jan-09	19:04:18
18	Spike Midazolam 800ppb _90128_1	Stand...	800....	769.34	-3.83	0.65	415364.2...	4801976	427	113...	89319.703	4.7	28-Jan-09	19:27:01
19	Spike Midazolam 800ppb _90128_2	Stand...	800....	809.85	1.23	0.65	437234.9...	5101635	372	138...	91079.344	4.8	28-Jan-09	19:30:15
20	Spike Midazolam 0-75ppb _90128_2	QC	0.75	0.66	-11.43	0.65	372.267	4110	76	54.55	71.606	5.2	28-Jan-09	18:02:43
21	Spike Midazolam 0-75ppb _90128_3	QC	0.75	0.65	-13.67	0.65	363.188	4157	74	56.61	63.914	5.7	28-Jan-09	18:05:58
22	Spike Midazolam 20ppb _90128_1	QC	20.00	18.16	-9.21	0.65	9816.793	111542	118	951...	1989.720	4.9	28-Jan-09	18:38:21
23	Spike Midazolam 500ppb _90128_3	QC	500....	521.79	4.36	0.65	281718.7...	3275850	346	954...	59377.105	4.7	28-Jan-09	19:23:46
24	ACN50 _90128_7								147			28-Jan-09	19:37:03	

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Umur (tahun)	15	24	35	29,07	3,218
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Umur kehamilan (minggu)	15	37	41	38,80	1,265
Valid N (listwise)	15				

Frequencies

ASA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	13	86,7	86,7	86,7
2	2	13,3	13,3	100,0
Total	15	100,0	100,0	

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Waktu premedikasi - lahir (menit)	15	7	30	17,20	7,193
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Berat Badan Lahir	15	2700	3600	3126,67	278,944
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Denyut jantung pre medikasi	15	95	110	103,27	4,978
Denyut jantung 1 menit post premedikasi	15	85	99	91,40	4,014
Denyut jantung durante op menit ke-5	15	84	97	90,07	3,731
Denyut jantung durante op menit ke-10	15	87	102	94,80	4,411
Denyut jantung durante op menit ke-15	15	92	115	99,33	6,399
Denyut jantung durante op menit ke-30	15	88	100	94,27	4,301
Denyut jantung durante op menit ke-45	15	86	101	91,53	4,779
Denyut jantung durante op menit ke-60	15	86	99	90,47	3,563
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Apgar menit ke-1	15	7	9	8,60	,632
Apgar menit ke-5	15	8	10	9,27	,594
Apgar menit ke-10	15	10	10	10,00	,000
Valid N (listwise)	15				

Frequencies

Statistics

		Apgar menit ke-1	Apgar menit ke-5	Apgar menit ke-10
N	Valid	30	30	30
	Missing	0	0	0

Frequency Table

Apgar menit ke-1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	7	2	6,7	6,7	6,7
	8	8	26,7	26,7	33,3
	9	20	66,7	66,7	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Apgar menit ke-5

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	8	2	6,7	6,7	6,7
	9	18	60,0	60,0	66,7
	10	10	33,3	33,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Apgar menit ke-10

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 10	30	100,0	100,0	100,0

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MAP pre medikasi	15	70	87	78,53	5,203
MAP 1 menit post premedikasi	15	73	89	80,47	4,526
MAP durante op menit ke-5	15	77	93	84,02	5,037
MAP durante op menit ke-10	15	75	95	83,58	5,610
MAP durante op menit ke-15	15	103	109	105,51	2,145
MAP durante op menit ke-30	15	103	110	105,89	2,242
MAP durante op menit ke-45	15	88	95	91,29	2,096
MAP durante op menit ke-60	15	83	93	89,20	2,459
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Sistol pre medikasi	15	106	130	118,60	8,087
Sistol 1 menit post premedikasi	15	100	126	113,20	7,370
Sistol durante op menit ke-5	15	98	120	109,87	6,556
Sistol durante op menit ke-10	15	100	118	108,47	3,815
Sistol durante op menit ke-15	15	100	120	111,13	5,330
Sistol durante op menit ke-30	15	102	125	112,87	6,512
Sistol durante op menit ke-45	15	108	130	117,07	6,734
Sistol durante op menit ke-60	15	108	132	117,93	7,025
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Diastol pre medikasi	15	65	86	73,87	6,289
Diastol 1 menit post premedikasi	15	50	80	67,60	7,376
Diastol durante op menit ke-5	15	50	76	64,07	6,681
Diastol durante op menit ke-10	15	50	78	62,47	7,060
Diastol durante op menit ke-15	15	50	76	62,87	6,501
Diastol durante op menit ke-30	15	56	80	66,47	6,717
Diastol durante op menit ke-45	15	61	86	70,47	6,917
Diastol durante op menit ke-60	15	58	88	68,93	7,526
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SPO2 pre medikasi	15	98	100	99,73	,594
SPO2 1 menit post premedikasi	15	99	100	99,87	,352
SPO2 durante op menit ke-5	15	100	100	100,00	,000
SPO2 durante op menit ke-10	15	100	100	100,00	,000
SPO2 durante op menit ke-15	15	100	100	100,00	,000
SPO2 durante op menit ke-30	15	100	100	100,00	,000
SPO2 durante op menit ke-45	15	100	100	100,00	,000
SPO2 durante op menit ke-60	15	100	100	100,00	,000
Valid N (listwise)	15				

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Kadar Midazolam vena maternal (ng/mL)	15	19,87	129,64	55,0377	32,81892
Kadar Midazolam vena umbilicus (ng/mL)	15	2,19	23,73	14,8297	5,90862
Rasio midazolam fetomaternal	15	,08	,51	,3131	,13502
Valid N (listwise)	15				

Explore

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Kadar Midazolam vena maternal (ng/mL)	Mean		55,0377	8,47381
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36,8632	
		Upper Bound	73,2122	
	5% Trimmed Mean		52,8470	
	Median		43,5500	
	Variance		1077,081	
	Std. Deviation		32,81892	
	Minimum		19,87	
	Maximum		129,64	
	Range		109,77	
	Interquartile Range		31,10	
	Skewness		1,469	,580
	Kurtosis		1,431	1,121
	Kadar Midazolam vena umbilicus (ng/mL)	Mean		14,8297
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	11,5576	
		Upper Bound	18,1017	
5% Trimmed Mean			15,0375	
Median			14,9000	
Variance			34,912	
Std. Deviation			5,90862	
Minimum			2,19	
Maximum			23,73	
Range			21,55	
Interquartile Range			9,49	
Skewness			-,523	,580
Kurtosis			-,255	1,121
Rasio midazolam fetomaternal		Mean		,3131
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,2383	
		Upper Bound	,3879	
	5% Trimmed Mean		,3155	
	Median		,3670	
	Variance		,018	
	Std. Deviation		,13502	
	Minimum		,08	
	Maximum		,51	
	Range		,43	
	Interquartile Range		,23	
	Skewness		-,646	,580
	Kurtosis		-,949	1,121

Explore

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Kadar Midazolam (ng/mL)	Mean		34,9337	5,64190
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	23,3947	
		Upper Bound	46,4727	
	5% Trimmed Mean		31,5260	
	Median		22,4167	
	Variance		954,932	
	Std. Deviation		30,90197	
	Minimum		2,19	
	Maximum		129,64	
	Range		127,45	
	Interquartile Range		29,66	
	Skewness		1,889	,427
	Kurtosis		3,564	,833

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Midazolam (ng/mL)	,188	30	,008	,787	30	,000

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Darah Vena	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Midazolam (ng/mL)	Ibu	15	22,80	342,00
	Umbilikal	15	8,20	123,00
	Total	30		

Test Statistics^b

	Kadar Midazolam (ng/mL)
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	123,000
Z	-4,542
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Darah Vena

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia ibu	15	24.00	35.00	29.0667	3.21751
Berat badan ibu	15	46.00	92.00	66.4667	11.83135
BMI ibu	15	21.60	35.00	28.9133	4.29699
Usia kehamilan	15	37.00	41.00	38.8000	1.26491
Waktu premed s/d lahir	15	7.00	30.00	16.5333	7.56747
BB bayi	15	2700.00	3600.00	3126.6667	278.94359
Kadar midazolam ibu	15	19.87	129.64	55.0387	32.81873
Kadar midazolam anak	15	2.19	23.73	14.8307	5.90796
Valid N (listwise)	15				

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Usia ibu	Berat badan ibu	BMI ibu	Usia kehamilan	Waktu premed s/d lahir	BB bayi	Kadar midazolam ibu	Kadar midazolam anak
N		15	15	15	15	15	15	15	15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	29.0667	66.4667	28.9133	38.8000	16.5333	3126.6667	55.0387	14.8307
	Std. Deviation	3.21751	11.83136	4.29699	1.26491	7.56747	278.94357	32.81873	5.90796
Most Extreme Differences	Absolute	.163	.149	.118	.163	.180	.137	.238	.151
	Positive	.163	.149	.111	.136	.180	.130	.238	.120
	Negative	-.086	-.092	-.118	-.163	-.104	-.137	-.142	-.151
Kolmogorov-Smirnov Z		.632	.578	.459	.631	.698	.531	.922	.584
Asymp. Sig. (2-tailed)		.819	.892	.984	.821	.714	.941	.363	.885

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

CORRELATIONS

Correlations

		Usia ibu	Berat badan ibu	BMI ibu	Usia kehamilan	Waktu premed s/d lahir	BB bayi	Kadar midazolam ibu	Kadar midazolam anak
Usia ibu	Pearson Correlation	1	.069	-.153	-.558*	-.873**	-.591*	.932**	.578*
	Sig. (2-tailed)	.	.808	.586	.031	.000	.020	.000	.024
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Berat badan ibu	Pearson Correlation	.069	1	.886**	.083	-.148	.409	-.006	-.358
	Sig. (2-tailed)	.808	.	.000	.769	.598	.130	.982	.190
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
BMI ibu	Pearson Correlation	-.153	.886**	1	.266	.023	.550*	-.269	-.425
	Sig. (2-tailed)	.586	.000	.	.338	.935	.034	.333	.114
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Usia kehamilan	Pearson Correlation	-.558*	.083	.266	1	.445	.320	-.648**	-.375
	Sig. (2-tailed)	.031	.769	.338	.	.097	.245	.009	.168
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Waktu premed s/d lahir	Pearson Correlation	-.873**	-.148	.023	.445	1	.490	-.760**	-.558*
	Sig. (2-tailed)	.000	.598	.935	.097	.	.064	.001	.031
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
BB bayi	Pearson Correlation	-.591*	.409	.550*	.320	.490	1	-.471	-.954**
	Sig. (2-tailed)	.020	.130	.034	.245	.064	.	.076	.000
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Kadar midazolam ibu	Pearson Correlation	.932**	-.006	-.269	-.648**	-.760**	-.471	1	.449
	Sig. (2-tailed)	.000	.982	.333	.009	.001	.076	.	.094
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Kadar midazolam anak	Pearson Correlation	.578*	-.358	-.425	-.375	-.558*	-.954**	.449	1
	Sig. (2-tailed)	.024	.190	.114	.168	.031	.000	.094	.
	N	15	15	15	15	15	15	15	15

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

		Kadar midazolam anak	Rasio fetomaternal
Kadar midazolam anak	Pearson Correlation	1	.347
	Sig. (2-tailed)	.	.205
	N	15	15
Rasio fetomaternal	Pearson Correlation	.347	1
	Sig. (2-tailed)	.205	.
	N	15	15