

Perbandingan Profil Farmakokinetika Bupivakain 0,5% pada Pasien Hamil Normotensi dan Preeklampsia yang Menjalani *Sectio Caesarea* di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

Helmina Wati, Dita A. D. Sandi

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Lestari, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

Abstrak

Pada kehamilan preeklampsia terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan penurunan protein plasma dibandingkan terhadap hamil normotensi. Penelitian ini bertujuan melihat perbedaan profil farmakokinetika dengan model nonkompartemen bupivakain 0,5% antara pasien hamil normotensi dengan pasien hamil preeklampsia yang menjalani *Sectio Caesarea* (SC). Penelitian dilakukan terhadap 5 pasien hamil normotensi vs hamil preeklampsia yang menjalani SC dengan teknik epidural menggunakan bupivakain 0,5% dosis 75 mg di Gedung Bedah Sentral Terpadu (GBST) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Darah diambil sebanyak 3 cc pada menit ke-0;15';20';25';30';45';60';90' melalui vena dan ditetapkan kadar bupivakain dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Harga profil farmakokinetika bupivakain (AUC (*Area Under Curve*), AUMC (*Area Under Moment Concentration*), MRT (*Mean Resident Time*)) dihitung berdasarkan data kadar bupivakain dalam darah versus waktu dengan model nonkompartemen. Profil farmakokinetika pasien hamil normotensi dan hamil preeklampsia kemudian dianalisis dengan uji statistik untuk melihat ada tidaknya perbedaan. Hasil penelitian menunjukkan AUC(0~) rata-rata pada pasien hamil normotensi dan pasien hamil preeklampsia secara berturut-turut adalah $109,56 \pm 9,22 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit}$ dan $133,780 \pm 25,47 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit}$. Nilai AUMC(0~) rata-rata pada pasien hamil normotensi dan pasien hamil preeklampsia secara berturut-turut sebesar $6,956,41 \pm 2,559,99 \text{ } \mu\text{g/mL.menit}^2$ dan $11,085,74 \pm 5733,94 \text{ } \mu\text{g/mL.menit}^2$. Rata-rata nilai MRT pasien hamil normotensi dan pasien hamil preeklampsia secara berturut-turut sebesar $64,06 \pm 25,70 \text{ menit}$ dan $110,45 \pm 78,30 \text{ menit}$. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa nilai AUC(0~), AUMC(0~), dan MRT pada obat bupivakain 0,5% antara pasien hamil normal dengan pasien preeklampsia tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Kesimpulannya, profil farmakokinetik bupivakain pada pasien hamil normotensi dan preeklampsia tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Kata kunci: Bupivakain, hamil normotensi, preeklampsia, profil farmakokinetik

Comparison of Pharmacokinetics Profiles 0.5% Bupivacaine of Normal Pregnant Patients and Preeclampsia Patients Undergoing Sectio Caesarea at dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Abstract

In preeclampsia pregnancy, there is a decrease in glomerular filtration and plasma protein. This study was conducted on 5 patients with normotensive pregnancy and sectio caesarea with preeclampsia pregnancy used of bupivakain 0,5% dose of 75 mg. Blood was collected as much as 3 cc at minute 0; 15';20';25';30';45';60';90', through a vein and set the levels of bupivacaine by using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The value of bupivacaine pharmacokinetic profile (AUC (*Area Under the Curve*), AUMC (*Area Under Concentration Moment*), MRT (*Mean Time Resident*)) were calculated based on the levels of bupivacaine in the blood versus the time with noncompartment models, and then were analyzed with statistical test. The result showed that the value of AUC(0~); value of AUMC(0~); value of MRT on average for patients with normal pregnancy and preeclampsia pregnant patients respectively were $109.56 \pm 9.22 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{minute}$ and $133.78 \pm 25.47 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{minute}$; $6,956.41 \pm 2,559.99 \text{ } \mu\text{g/mL.minute}^2$ and $11,085.74 \pm 5733.94 \text{ } \mu\text{g/mL.minute}^2$; $64.06 \pm 25.70 \text{ minutes}$ and $110.45 \pm 78.30 \text{ minutes}$. Statistical analysis results showed that the value of AUC(0~), AUMC(0~), and MRT at bupivacaine had no significant difference ($p > 0.05$).

Keywords: Bupivacaine, normotensive pregnant, pharmacokinetics profiles, preeclampsia

Korespondensi: Helmina Wati, M.Sc., Apt., Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Lestari, Banjarbaru Kalimantan Selatan 70732, Indonesia, email: republik.mina@gmail.com

Naskah diterima: 19 Juli 2016, Diterima untuk diterbitkan: 27 Januari 2017, Diterbitkan: 1 Maret 2017

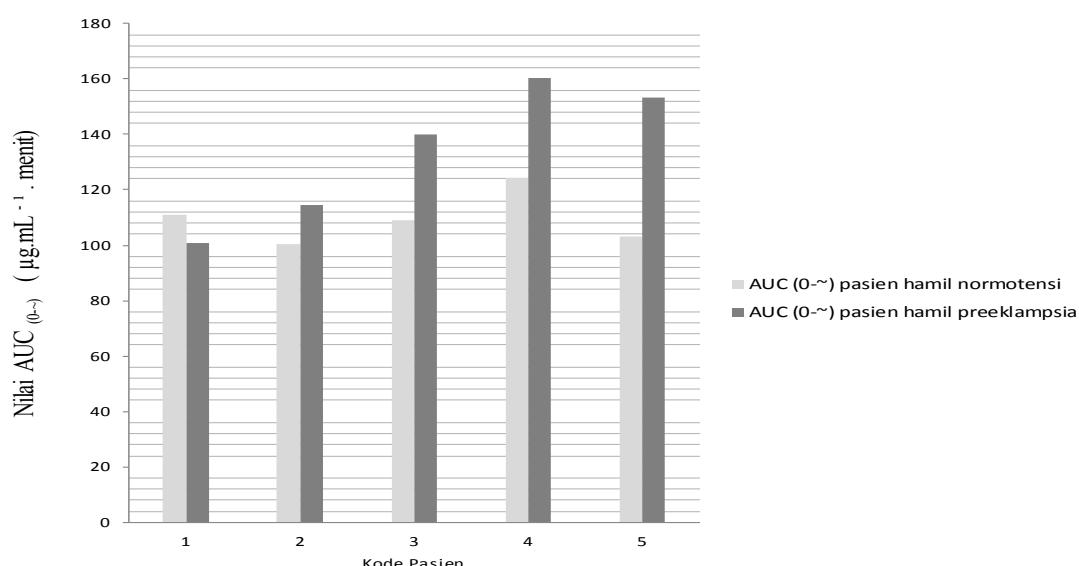
Pendahuluan

Bupivakain adalah anestetik lokal golongan amida.¹ Bupivakain lebih larut dalam lipid dan durasi aksinya lebih panjang dibandingkan *ropivacaine* dan *levobupivacaine*.¹ Ikatan protein plasma dari bupivakain 95%; $t_{1/2}$ (210 menit).¹ Pada pasien preeklampsia terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan AAG.^{2,3,4} Obat-obat yang terikat kuat dengan protein plasma, apabila terjadi penurunan ikatan protein plasma dalam tubuh maka akan menyebabkan peningkatan kadar obat bebas (*unbound*), sehingga menyebabkan efek toksik.^{5,6,7} Penelitian ini penting untuk dilakukan karena terdapat perbedaan fungsi fisiologi pada pasien hamil normotensi dengan hamil preeklampsia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan profil farmakokinetika bupivakain pada pasien hamil normotensi dan pasien preeklampsia yang menjalani *sectio caesarea* setelah pemberian epidural lumbal.

Metode

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan Komite Etik Penelitian Kedokteran dan

Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada yang dibuktikan dengan adanya *Ethical Clearance* Nomor KE/FK/25/EC. Bahan penelitian adalah asetonitril pro HPLC-Merck®, H3PO4 Merck®, *standard* Bupivakain Sigma-Aldrich®, plasma darah (Palang Merah Indonesia), gas nitrogen, NaOH Merck®, Eter Merck®. Instrumen yang digunakan adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) Shimadzu versi 6.1 dengan kolom C18, panjang gelombang 210 mm dan laju alir 1,25 mL/menit. Fase gerak yang digunakan adalah asetonitril: H3PO4 (60:40) pH 3,0. Ruang lingkup penelitian adalah 5 pasien hamil normotensi dan 5 pasien preeklampsia yang menjalani SC menggunakan bupivakain 0,5% secara epidural lumbal di Gedung Bedah Sentral Terpadu (GBST) RS Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjek pasien hamil normotensi dengan kondisi kehamilan aterm, tidak ada pendarahan dan dehidrasi nyata, kehamilan janin tunggal/kembar, BMI \sim 30 kg/m², status fisik pasien ASA I-II, tidak ada *fetal distress*, tekanan darah tidak boleh lebih dari 140/90 mmHg, bersedia menandatangani *informed consent*, subjek pasien preeklampsia dengan kondisi kehamilan aterm, kehamilan janin



Gambar 1 Grafik Nilai AUC(0-∞) Bupivakain pada Pasien Hamil Normotensi dan Preeklampsia

tunggal/kembar, berat badan ≤ 85 kg, status fisik ASA II–III, tidak ada *fetal distress*, tidak ada tanda-tanda pendarahan nyata, tidak ada penurunan kesadaran saat dilakukan anestesi epidural lumbal, bersedia menjadi peserta penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria ekslusi adalah pasien yang memiliki infeksi kulit di daerah penyuntikan dan infeksi sistemik berat.

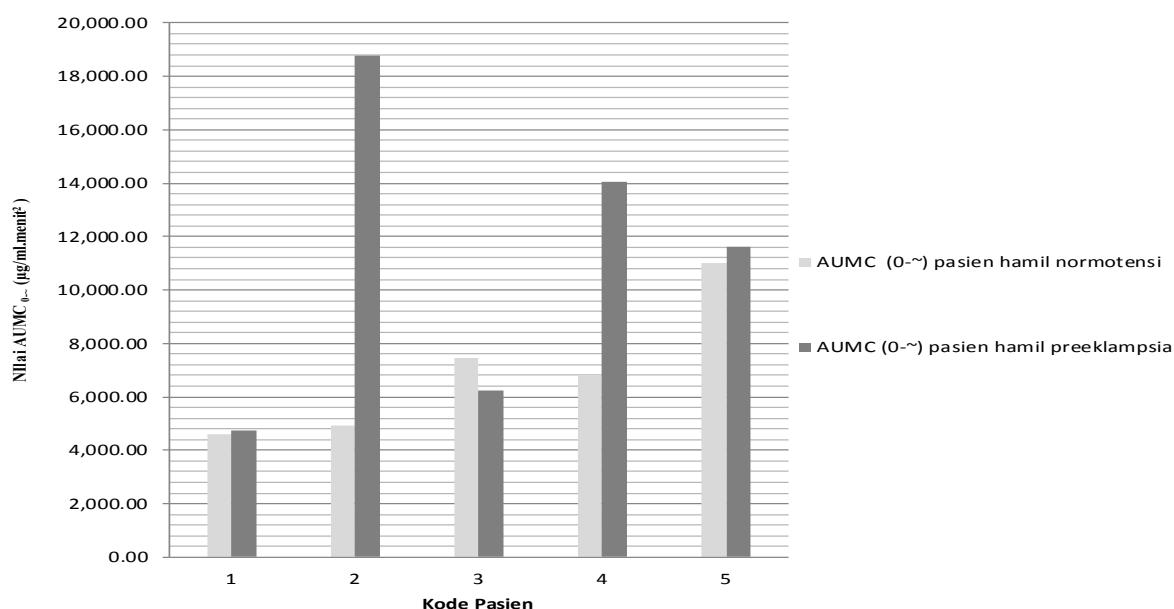
Cara penelitian dan pengambilan sampel darah yaitu pasien melakukan pemeriksaan darah lengkap di laboratorium RSUP dr. Sardjito, selanjutnya menjalani SC, kemudian diberi obat bupivakain 0,5% isobarik sebesar 15 mL (75 mg) secara epidural lumbal dan kemudian darah diambil sebanyak 3 cc pada menit ke-0; 15; 20; 25; 30; 45; 60; 90 melalui vena kemudian darah di-sentrifuge dan dipisahkan plasma dan serum serta ditetapkan kadar bupivakain, dengan cara plasma darah pasien diambil sebanyak 500 μ L kemudian ditambahkan 100 μ L NaOH dan di-vortex selama 15 detik, kemudian ditambahkan 4 mL eter dan di-vortex 2,5 menit kemudian disentrifugasi selama 10 menit dan diambil 3 mL fase eter dari larutan dan diuapkan dengan

gas nitrogen, lalu ditambahkan 100 μ L fase gerak dan di-vortex selama 20 detik kemudian diinjeksikan ke HPLC sebanyak 20 μ L.

Analisis farmakokinetika dilakukan berdasarkan data kadar bupivakain dalam darah versus waktu kemudian dihitung dengan model nonkompartemen (AUC (*Area Under Curve*), AUMC (*Area Under Moment Concentration*), MRT (*Mean Resident Time*)). Hasil dianalisis dengan menggunakan SPSS *Mann-Whitney test* dan *independent sample t-test*.

Hasil

Dari Gambar 1, dapat dilihat bahwa nilai AUC(0– ∞) rata-rata pada pasien preeklampsia sebesar $133,780 \pm 25,47$ ($\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{menit}$) dan pada pasien hamil normotensi AUC(0– ∞) rata-rata sebesar $109,56 \pm 9,22$ ($\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{menit}$). Berdasarkan Gambar 2, dapat dilihat bahwa nilai AUMC(0– ∞) rata-rata pada pasien preeklampsia sebesar $11.085,74 \pm 5.733,94$ ($\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{menit}^2$) dibandingkan pasien hamil normotensi nilai AUMC(0– ∞) rata-rata sebesar $6.956,41 \pm 2.559,99$ ($\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{menit}^2$).



Gambar 2 Grafik Nilai AUMC(0– ∞) Bupivakain pada Pasien Hamil Normotensi dan Preeklampsia

Tabel 1 Nilai MRT Bupivakain pada Pasien Hamil Normotensi dan Hamil Preeklampsia

Kode Pasien	MRT Pasien Hamil Normotensi	MRT Pasien Hamil Preeklampsia
1	41,3	47,33
2	49,32	163,92
3	68,63	44,57
4	54,6	220,62
5	106,45	75,79
Rata-rata ± SD	64,06 ± 25,7	110,45 ± 78,3

Pembahasan

Nilai AUC(0~) rata-rata pada pasien hamil normotensi sebesar $109,56 \pm 9,22 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{menit}/\text{mL}$ sedangkan pada pasien preeklampsia sebesar $133,780 \pm 25,47 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{menit}/\text{mL} \cdot \text{menit}$. Nilai AUC merupakan parameter yang menggambarkan banyaknya obat yang masuk ke sirkulasi sistemik. Pada pasien hamil normotensi nilai AUC(0~) lebih kecil dibandingkan pada pasien preeklampsia dikarenakan pasien preeklampsia mengalami penurunan kadar albumin dan AAG.⁴ Protein yang menunjukkan ikatan yang signifikan dengan bupivakain adalah $\alpha 1$ -*Acid Glycoprotein* (AAG)⁸. Peningkatan AUC pada penelitian ini terjadi karena jumlah kadar obat bebas (*unbound*) lebih banyak dibandingkan dengan kadar obat terikat dengan protein (*bound*)⁷. Konsentrasi obat bebas pada plasma dan jaringan tergantung kondisi fisiologis tubuh pasien.⁹ Obat bebas dapat meningkat dengan beberapa alasan, yaitu karena obat bebas bupivakain tidak tereliminasi di ginjal disebabkan pada pasien preeklampsia terdapat penurunan GFR sehingga meningkatkan obat bebas pada kadar plasma total. Kedua, karena ikatan protein plasmadiperiferlemah/konstan, sehingga obat bebas yang berada di sirkulasi sistemik tidak berpindah ke perifer yang mengakibatkan obat bebas di sirkulasi sistemik meningkat.¹⁰

Nilai AUMC(0~) rata-rata pada pasien hamil normotensi $6.956,41 \pm 2.559,99 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL} \cdot \text{menit}^2$ sedangkan pada pasien preeklampsia

sebesar $11.085,74 \pm 5.733,94 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{menit}^2$, nilai parameter ini merupakan luas area di bawah momen pertama terhadap waktu dari $t=0$ sampai $t= \sim$. Penentuan AUMC digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetika obat lain seperti MRT.

Rata-rata nilai MRT pasien hamil normotensi sebesar $64,06 \pm 25,70$ menit sedangkan pada pasien preeklampsia sebesar $110,45 \pm 78,30$ menit. Hal ini menunjukkan bahwa lama tinggal rata-rata obat di dalam sistem sirkulasi dan jaringan pada pasien preeklampsia lebih lama dibanding pada pasien normal, hal ini disebabkan pada pasien preeklampsia terjadi penurunan klirens renal sebagai akibat dari penurunan GFR dan perfusi darah ginjal dibandingkan pasien hamil normotensi.¹¹ Penurunan klirens renal menyebabkan obat akan lebih lama tinggal di dalam tubuh.⁵

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa bupivakain 0,5% dosis 75 mg secara epidural lumbal memberikan efek klinis yang diharapkan sebagai blokade nyeri pada pasien melahirkan normotensi/preeklampsia tanpa perlu dilakukan penyesuaian dosis.

Hasil analisis statistik nilai AUC(0~) dengan *Mann-Whitney test* didapatkan hasil Sig. (2-tailed) sebesar 0,117 yang menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok. Nilai AUMC(0~) dengan *independent sample t-test* didapatkan hasil Sig. (2-tailed) sebesar 0,191 yang menyimpulkan bahwa nilai AUMC(0~) antara kedua kelompok

tidak mempunyai perbedaan yang signifikan. Berdasarkan nilai MRT dengan analisis statistik *Mann-Whitney test* didapatkan hasil Sig. (2-tailed) sebesar 0,465, yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai MRT antara kedua kelompok.

Simpulan

Profil farmakokinetik bupivakain 0,5% dosis 75 mg yang diberikan secara teknik anastesi epidural lumbal (AEL) pada pasien hamil normotensi tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap pasien preeklampsia.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Dr. dr. Yusmein Uyun, Sp. An. KAO, Prof. Dr. Djoko Wahyono, SU., Apt., dan Dr. Farida Hayati, M.Si., Apt. atas bimbingan dalam penelitian dan penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan sehubungan dengan penelitian, penulis, dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008;79(2):92–105.
2. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;1(12):2425 –37.
3. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin–angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2008;29(9):763–71. doi: 10.1016/j.place.2008.06.011.
4. Honger PE. Albumin metabolism in preeklampsia. *Scand. J Clin Lab Invest.* 1968;22(3):177–84. doi: 10.3109/00365516809166484
5. Ritschel WA, Kearns G L. *Handbook of basic pharmacokinetics, including clinical applications*, Edisi ke-6. AphA: Washington; 2004.
6. Burton ME, Shaw LM., Schentag JJ, Evans WE. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring*, Edisi ke-4. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Bohnert T, Gan LS. Plasma protein binding: From discovery to development. *J Pharm Sci.* 2013;102(9): 2953–94. doi: 10.1002/jps.23614
8. Calder A, Bell GT, Andersson M, Thomson AH, Watson DG, Morton NS. Pharmacokinetic profiles of epidural bupivacain and ropivacaine following single-shot and continuous epidural use in young infants. *Pediatr Anesth.* 2012; 22(5):430–7. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03771.x.
9. Poulin P. A paradigm shift in pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) modeling: Rule of thumb for estimating free drug level in tissue compared with plasma to guide drug design. *J Pharm Sci.* 2015;104(7):2359–68. doi: 10.1002/jps.2446
10. Wati H, Wahyono D, Hayati F, Uyun Y. Profil farmakokinetika bupivakain setelah pemberian epidural lumbal pada pasien preeklampsia yang menjalani sectio caesarea: Studi kasus di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi.* 2013;3(1):64–9.
11. Morken NH, Travlos GS, Wilson RE,

Eggesbo M, Longnecker MP. Maternal glomerular filtration rate in pregnancy and

fetal size. PLoS One. 2014;9(7): E101897: 3. doi: 10.1371/journal.pone.0101897