

Media Medika Muda

Copyright©2016 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 1, Nomor 3

ISSN 1858-3318

September – Desember 2016

ARTIKEL ASLI



PERBEDAAN RESPON NYERI PADA PASIEN YANG DILAKUKAN PUNKSI SUMSUM TULANG DENGAN PREMEDIKASI MIDAZOLAM DAN TANPA PREMEDIKASI

Ariosta¹⁾, Imam Budiwiyono¹⁾, Herniah Asti Wulanjani²⁾

THE DIFFERENCE OF PAIN RESPONSE IN THE PATIENTS UNDERGONE BONE MARROW PUNCTURE
WITH AND WITHOUT MIDAZOLAM PREMEDICATION

ABSTRACT

Background: Bone marrow puncture for disease diagnostic is performed by indication. Bone marrow puncture procedure often using midazolam premedication for avoiding pain but not all. The objective is to analyze differentiation of pain response in BMP patients with midazolam and without premedication.

Methods: Observational analytic study with cross sectional. Sampling is performed by consecutive of 26 adult patients whom require BMP procedure. The study was conducted in Dr. Kariadi Hospital and Telogorejo Hospital, Semarang. Observations were made in groups of BMP with midazolam and without premedication. Pain intensity was measured by Wong Baker faces pain (WBFP); pain response was measured by mean arterial pressure (MAP), heart rate, cortisol level and glucose level. Differentiation test used independent t test for heart rate and cortisol level; and Mann Whitney test for MAP and glucose level.

Results: There are difference of MAP ($p=0.002$) and cortisol level ($p=0.035$) between midazolam group and without premedication. There are no difference WBFP ($p=0.468$) and heart rate ($p=0.719$) between midazolam premedication group and without premedication.

Conclusion: Midazolam premedication in BMP procedure can reduce pain response, which is characterized by decrease of MAP and cortisol level.

Keywords: Pain response, bone marrow puncture, midazolam premedication

ABSTRAK

Latar belakang: Tindakan punksi sumsum tulang (PST/ bone marrow puncture/ BMP) memerlukan indikasi dalam menunjang diagnosis penyakit. Prosedur punksi sumsum tulang sering menggunakan premedikasi midazolam dalam mencegah sebagian nyeri. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa perbedaan respon nyeri pada pasien BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* pada 26 pasien yang membutuhkan tindakan punksi sumsum tulang. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang. Observasi dilakukan dengan membandingkan kelompok PST dengan premedikasi dan tanpa premedikasi midazolam. Intensitas nyeri diukur dengan *Wong Baker faces pain* (WBFP); respon nyeri diukur dengan *mean arterial pressure* (MAP), laju nadi, kadar kortisol dan kadar glukosa. Uji beda menggunakan *independent t test* untuk laju nadi dan kadar kortisol; dan *Mann Whitney test* untuk MAP dan kadar glukosa.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna MAP ($p=0,002$) dan kadar kortisol ($p=0,035$) antara kelompok premedikasi dan tanpa premedikasi midazolam. Tidak terdapat perbedaan bermakna WBFP ($p=0,468$) dan laju nadi ($p=0,719$) antara kelompok premedikasi dan tanpa premedikasi midazolam.

Simpulan: Premedikasi midazolam dalam tindakan PST dapat menurunkan respon nyeri ditandai dengan penurunan MAP kadar kortisol.

Kata Kunci: Respon nyeri, punksi sumsum tulang, premedikasi midazolam

¹⁾ Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²⁾ Instalasi Laboratorium Klinik Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

PENDAHULUAN

Pungsi sumsum tulang (PST) merupakan tindakan invasif yang bertujuan untuk menegakkan diagnosis kelainan hematologi.^{1,2} Permintaan pemeriksaan PST meningkat setiap tahunnya, hal ini disebabkan oleh meningkatnya insiden keganasan dan kelainan hematologi setiap tahunnya.^{3,4}

Luka yang terjadi saat tindakan PST akan menimbulkan perasaan nyeri akut diawali dengan kerusakan jaringan. *Wong Baker Faces Pain* adalah modifikasi dari VAS dimana intensitas nyeri didasarkan pada raut atau gambar wajah. *Wong Baker Faces Pain* terdiri atas nilai 0,2,4,6,8,10 dimana angka 0 menandakan pasien sangat nyaman, sedangkan angka 10 menandakan adanya rasa sakit hebat dan ketidaknyamanan daripada pasien. *Wong Baker Faces Pain* lebih cocok untuk digunakan pada pasien dengan kesadaran menurun, sebab klinisi atau pemeriksa dapat melakukan penilaian dengan cara melihat raut wajah penderita.⁵

Perubahan hemodinamik dapat terjadi akibat respon nyeri. Hal ini disebabkan oleh *metabolic stress response* (MSR) yang akan mempengaruhi semua sistem tubuh penderita termasuk kadar vasopressin, epinefrin dan norepinefrin. Ketiga hormon tersebut akan menyebabkan perubahan kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah, *mean arterial pressure* (MAP) dan nadi. Pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi sehingga akan meningkatkan MAP yang merupakan rata-rata tekanan darah dalam arteri untuk memompa darah ke dalam sirkulasi. Pada keadaan vasokonstriksi untuk memenuhi sirkulasi jaringan maka jantung akan berusaha memompa darah lebih cepat, sehingga akan terjadi peningkatan nadi.⁶

Respon nyeri akibat PST akan meningkatkan kadar kortisol akibat pengaktifan sistem simpatis pada organ adrenal. Kadar kortisol dapat berfungsi sebagai zat anti inflamasi dengan menekan sitokin proinflamasi interleukin 1 (IL-1), tumor *necrotizing factor alfa* (TNF alfa), dan IL-6,7,8 Kortisol bersifat melindungi jaringan dari kerusakan yang berlebihan. Kortisol juga akan meningkatkan kadar glukosa. Kadar epinephrin dan norepinephrin akan menurunkan produksi insulin dan meningkatkan proses glukoneogenesis.⁹

Pemakaian midazolam sebagai premedikasi dalam tindakan PST dapat mengurangi nyeri. Midazolam merupakan obat anestesi golongan benzodiazepine yang bekerja pada reseptor *gamma aminobutyric acid* (GABA). Efek amnesia pada obat ini lebih kuat dibanding efek sedasi yang ditimbulkan.

Midazolam dapat menginduksi supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal yang ditandai oleh penurunan kortisol, epinefrin dan nor epinefrin dalam darah pasien.¹⁰ Beberapa phlebotomist PST tidak menggunakan midazolam sebab luka yang ditimbulkan sangat kecil dan efek samping depresi pernafasan yang dapat terjadi akibat pemakaian midazolam. Untuk mengatasi efek samping midazolam diberikan antagonis midazolam yaitu flumazenil dimana preparat ini belum terdapat di Indonesia.^{11,12}

Penelitian ini peneliti ingin melihat perbedaan respon nyeri pada pasien PST dengan premedikasi midazolam maupun premedikasi baik secara subjektif dengan WBFP, maupun secara objektif dengan perubahan hemodinamik, kortisol dan kadar glukosa

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang dan Rumah Sakit Telogorejo Semarang. Sampel diambil dari pasien dengan kelainan hematologi yang dilakukan PST selama bulan Juli - Agustus 2015. Kriteria inklusi meliputi usia dewasa diatas 12 tahun, puasa 4 jam untuk menghindari terjadinya refluks gastrointestinal. Kriteria eksklusi adalah pasien yang mendapat steroid, dan spesimen lipemik.

Didapatkan 26 sampel pasien PST terbagi dalam 13 sampel dengan premedikasi midazolam, dan 13 sampel tanpa premedikasi. Dosis midazolam yang diberikan adalah 0,2mg secara intravena untuk mendapatkan efek sedasi minimal dimana pasien masih dapat merasakan nyeri. Semua pasien menandatangani *informed consent* yang sudah diterangkan sebelumnya. Semua sampel diberikan obat anestesi lidokain secara subkutan sebanyak 2 ampul (2cc) sebelum dilakukan tindakan PST.

Wong Baker Faces Pain (WBFP) digunakan untuk menilai tingkat nyeri, dilakukan dengan pengamatan saat pasien mendapat tindakan PST. Nyeri saat tindakan PST dapat terjadi saat penusukan jaringan dan saat aspirasi atau yang disebut *sticky pain*. Saat penusukan intensitas nyeri dapat dikurangi dengan pemberian anestesi lokal lidokain, namun saat aspirasi (*sticky pain*) tidak dapat dikurangi dengan anestesi lokal. Penilaian nyeri dengan WBFP saat *sticky pain*.

Perubahan hemodinamik dilihat dengan membandingkan MAP dan nadi. Tekanan darah dan nadi diukur sebanyak dua kali pada semua sampel yaitu sebelum dan sesudah dilakukan tindakan PST

menggunakan alat tensimeter automatic HL88-C yang sudah terkaliberasi sebelumnya. Mean arterial pressure (MAP) menggambarkan perfusi rata-rata dari peredaran darah sistemik. MAP diukur menggunakan data tekanan darah yaitu: dua kali tekanan darah diastol ditambah sistole dibagi dengan tiga. Selisih MAP dan nadi diukur dengan menghitung nilai sesudah tindakan dengan sebelum tindakan PST.

Spesimen darah diambil sebanyak 2 kali sebanyak 3cc yaitu sebelum tindakan dan sesudah tindakan dengan menggunakan tabung sampel beku dan tabung NaF. Sampel kemudian dibawa ke laboratorium Pelita Medika untuk dilakukan tindakan sentrifugasi 3000rpm selama 5 menit untuk memisahkan serum dengan bekuan darah.

Tabung serum beku didinginkan pada suhu -8°C untuk dikumpulkan sebelum dilakukan pemeriksaan kortisol. Pemeriksaan kortisol dilakukan di Laboratorium Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan alat mini VIDAS. Metode pemeriksaan dengan prinsip *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) menggunakan reagen kit kortisol yang sudah terkaliberasi sebelumnya. Selisih kortisol diukur dengan menghitung kadar kortisol sesudah dikurangi kortisol sebelum tindakan PST.

Spesimen dari tabung NaF digunakan untuk pemeriksaan glukosa. Pemeriksaan glukosa dilakukan tidak kurang dari 2 jam sejak pengambilan sampel untuk menghindari glikolisis. Pemeriksaan glukosa menggunakan alat ABX Penta yang sudah terkaliberasi dengan prinsip heksokinase metode spektrofotometer. Selisih glukosa diukur dengan menghitung selisih glukosa sesudah dengan glukosa sebelum tindakan PST.

Sebelum analisis dinilai normalitas distribusi data menggunakan *Saphiro Wilk*. Uji *Saphiro Wilk* dipilih sebab sampel penelitian <50 sampel. Apabila distribusi data normal dilakukan uji beda menggunakan *independent t test*. Bila data tidak normal, dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu, bila data tetap tidak normal maka dilakukan uji beda menggunakan *Mann Whitney*. Derajat kemaknaan dianggap bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL

Sampel penelitian sebanyak 26 orang, dimana 13 subyek mendapatkan premedikasi midazolam dan 13 sisanya tanpa premedikasi. Karakteristik penelitian meliputi: jenis kelamin, umur, dan berat badan sampel.

Distribusi jenis kelamin pria dan wanita terhadap premedikasi midazolam dapat dilihat dalam tabel 3.

Jumlah sampel laki-laki yang diberikan premedikasi midazolam sebanyak 7 subyek sedangkan tanpa premedikasi midazolam sebanyak 4 subyek. Jumlah sampel perempuan yang diberikan premedikasi midazolam sebanyak 6 subyek sedangkan tanpa premedikasi midazolam sebanyak 9 subyek. Hasil analisis data menggunakan *Chi Square test* menunjukkan $p=0,234$ ($p > 0,05$) yang menandakan tidak terdapat perbedaan karakteristik jenis kelamin dari sampel yang diperiksa (Tabel 1).

Karakteristik umur sampel penelitian pada pemakaian midazolam $47,46 \pm 11,997$ dengan rentang usia paling muda 31 tahun dan rentang usia paling tua 64 tahun. Sampel yang tanpa menggunakan premedikasi midazolam memiliki usia rata-rata $44,54 \pm 18,347$ dengan distribusi normal dengan rentang usia 15-78 tahun. Tidak didapatkan perbedaan usia dengan *independent t test* antara pemakaian premedikasi dengan tanpa premedikasi $p=0,635$ (Tabel 1).

Karakteristik berat badan subyek penelitian pada pemakaian midazolam adalah $56,85 \pm 8,896$ kilogram (kg) dengan distribusi normal, rentang berat badan antara 42-75 kg. Sampel yang tanpa premedikasi midazolam memiliki berat badan rata-rata $56,38 \pm 8,771$ kg dengan distribusi normal, dengan rentang 46-72 kg. Tidak didapatkan perbedaan berat badan dengan *independent t test* antara subyek penelitian yang menggunakan premedikasi dengan tanpa premedikasi $p=0,462$ (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Midazolam Positif (n=13)	Midazolam Negatif (n=13)	p
Jenis kelamin			
Laki-laki	7	4	0,234 [£]
Perempuan	6	9	
Usia	47,46 ± 11,997	44,54 ± 18,347	0,635 [‡]
Berat Badan	56,85 ± 8,896	56,38 ± 8,771	0,462 [‡]

[£] *Chi Square test*; [‡] *Independent t test* $p < 0,057$

Nilai *Wong Baker Faces Pain* (WBFP) dinilai menggunakan pengamatan secara subjektif pada pasien yang dilakukan BMP. Dari 13 subyek sampel penelitian yang menggunakan premedikasi midazolam didapatkan nilai 4 sebanyak 10 subyek, nilai 6 sebanyak 2 subyek, dan nilai 8 sebanyak 1 orang. Pada 13 subyek tanpa premedikasi midazolam didapatkan nilai 2 sebanyak 2 orang, nilai 4 sebanyak 8 orang, dan nilai 6 sebanyak 3 orang.

Distribusi data WBFP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi tidak normal

($p < 0,05$), setelah dilakukan transformasi data (log) distribusi data tetap tidak normal. Uji statistik dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk membedakan nilai WBFP terhadap kelompok dengan premedikasi midazolam dan kelompok tanpa premedikasi midazolam, hasilnya menunjukkan tidak didapatkan perbedaan WBFP yang bermakna antara kelompok dengan premedikasi midazolam [4 (4 – 8)] dengan kelompok tanpa premedikasi midazolam [4 (2 – 6)] dengan nilai $p = 0,468$ (Tabel 2).

Tabel 2. Perbedaan WBFP berdasarkan premedikasi midazolam

Karakteristik	Dengan Premedikasi Midazolam $n=13$	Tanpa Premedikasi Midazolam $n=13$	p
WBFP	4 (4-8)	4 (2-6)	0,468 [§]
0	0	0	
2	0	2	
4	10	8	
6	2	3	
8	1	0	
10	0	0	

[§] *Mann Whitney test*

* Signifikan $p < 0,05$

Nadi diukur dengan menggunakan alat otomatis HL-888 yang sudah terkalibrasi. Nadi diukur sebelum dan sesudah BMP. Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk*, dimana nilai nadi sebelum dan sesudah BMP pada kelompok midazolam positif dan negatif memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$).

Perhitungan selisih nadi antara pasien BMP yang diberikan premedikasi midazolam dan pasien tanpa premedikasi diukur untuk menilai selisih nadi. Data selisih nadi pada pasien dengan premedikasi midazolam menunjukkan distribusi data yang normal; dianalisis secara parametrik dengan analisa statistik *paired t test* untuk melihat perbedaan persentase nilai nadi sebelum dan sesudah BMP.

Selisih (delta) nadi berdasarkan pemakaian midazolam tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok midazolam positif dan negatif menggunakan *independent t test*, dengan nilai $p = 0,481$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pengaruh pemberian midazolam terhadap perubahan nadi tidak berbeda secara bermakna (Tabel 3).

Nilai *Mean Arterial Pressure* (MAP) sebelum dan sesudah perlakuan diukur dengan rumus:

$$MAP = \frac{2TDD + TDS}{3}$$

TDD = Tekanan darah diastolik; TDS = Tekanan darah siastolik

Tabel 3. Perbedaan selisih nadi berdasarkan premedikasi midazolam

	Dengan Premedikasi Midazolam $n=13$	Tanpa Premedikasi Midazolam $n=13$	p
Nadi			
Sebelum BMP	92,15 ± 11,231	91,69 ± 14,191	0,828 [†]
Sesudah BMP	89,92 ± 14,459	93,23 ± 10,240	0,507 [†]
Delta	-2,23 ± 13,953	1,54 ± 12,849	0,481 [†]

[†] *Independent t test*

* Signifikan $p < 0,05$

Tekanan darah diukur dengan menggunakan alat automatic HL-888 yang sudah terkalibrasi. Tekanan darah diukur sebelum dan sesudah BMP.

Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* didapatkan hasil, nilai MAP sebelum BMP dengan premedikasi midazolam memiliki distribusi yang tidak normal ($p < 0,05$); nilai MAP sesudah BMP dengan premedikasi midazolam memiliki distribusi yang normal, nilai MAP sebelum BMP tanpa premedikasi memiliki distribusi normal; dan nilai MAP sesudah BMP memiliki distribusi normal. Data MAP sebelum tindakan BMP dilakukan transformasi (log), namun data tetap memiliki distribusi tidak normal.

Uji statistik dilanjutkan dengan uji beda *Mann Whitney* untuk membedakan MAP sebelum tindakan BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi didapatkan hasil tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,292$. Uji beda *independent t test* digunakan untuk membedakan MAP sesudah tindakan BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi didapatkan hasil tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,187$.

Selisih MAP diukur berdasarkan selisih MAP sesudah tindakan dan sebelum tindakan. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil, nilai MAP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$). Uji statistik dilanjutkan dengan uji *independent t test* untuk membedakan MAP dengan premedikasi dan tanpa premedikasi dan didapatkan hasil berbeda bermakna. MAP dengan premedikasi mempunyai kecenderungan untuk menurunkan sebesar $-6,05 \pm 8,264$; sedangkan MAP tanpa premedikasi memiliki kecenderungan untuk naik sebesar $7,59 \pm 11,429$ (Tabel 4).

Nilai kadarkortisol darah sebelum dan sesudah tindakan BMP diukur dengan prinsip spektrofotometer metode ELFA menggunakan alat mini vidas yang sudah terkalibrasi. Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* didapatkan hasil, kadar kortisol sebelum BMP dengan premedikasi

Tabel 4. Perbedaan selisih MAP berdasarkan premedikasi midazolam

	Dengan Premedikasi Midazolam n=13	Tanpa Premedikasi Midazolam n=13	p
MAP			
Sebelum BMP	97,62 ± 13,344	90,87 ± 9,829	0,292 [§]
Sesudah BMP	91,56 ± 11,993	98,46 ± 13,814	0,187 [†]
Delta	-6,05 ± 8,264	7,59 ± 11,429	0,187 [†]

[†] Independent t test; [§] Mann Whitney test

* Signifikan p <0,05

Tabel 5. Perbedaan selisih kortisol berdasarkan premedikasi midazolam

	Dengan Premedikasi Midazolam n=13	Tanpa Premedikasi Midazolam n=13	p
Cortisol			
Sebelum BMP	71,25 ± 61,011	90,85 ± 29,312	0,311 [†]
Sesudah BMP	65,79 ± 55,519	107,73 ± 50,586	0,055 [†]
Delta	-5,46 ± 13,723	16,87 ± 32,099	0,035 ^{*†}

[†] Independent t test

* Signifikan p <0,05

midazolam dan tanpa premedikasi memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$); Uji statistik kemudian dilanjutkan dengan *independent t test* untuk melihat perbedaan kadar kortisol sebelum punksi antara premedikasi dan tanpa premedikasi; didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p = 0,311$) (Tabel 5).

Kadar kortisol sesudah BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi midazolam memiliki distribusi normal ($p > 0,05$) dengan uji *Saphiro Wilk*. Uji statistik dilanjutkan dengan *independent t test* untuk melihat perbedaan kadar kortisol sesudah BMP antara premedikasi dan tanpa premedikasi; didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p = 0,051$).

Selisih kortisol diukur berdasarkan selisih kadar kortisol sesudah tindakan dan sebelum tindakan BMP. Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* didapatkan hasil, nilai kadar kortisol dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$). Uji statistik dilanjutkan dengan uji *independent t test* untuk membedakan selisih kortisol premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi didapatkan berbeda bermakna dengan $p = 0,035$. Nilai selisih kortisol dengan pemakaian midazolam cenderung turun sebesar $-5,46 \pm 13,723$ sedangkan tanpa pemakaian midazolam kadar kortisol cenderung meningkat sebesar $16,87 \pm 32,099$.

Nilai kadar glukosa darah sebelum dan sesudah tindakan BMP diukur dengan prinsip

spektrofotometer metode heksokinase menggunakan alat ABX Penta yang sudah terkalibrasi setiap hari. Uji normalitas menggunakan *shapiro-wilk* didapatkan hasil, kadar glukosa sebelum BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$); Uji statistik kemudian dilanjutkan dengan *independent t test* untuk melihat perbedaan kadar glukosa sebelum punksi antara premedikasi dan tanpa premedikasi; didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p = 0,555$).

Kadar glukosa sesudah BMP dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi midazolam memiliki distribusi normal ($p > 0,05$) dengan uji *Saphiro Wilk*. Uji statistik dilanjutkan dengan *independent t test* untuk melihat perbedaan kadar glukosa sesudah BMP antara premedikasi dan tanpa premedikasi; didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p = 0,316$).

Selisih glukosa diukur berdasarkan selisih kadar glukosa sesudah tindakan dan sebelum tindakan BMP. Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* didapatkan hasil, nilai kadar dengan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$). Uji statistik dilanjutkan dengan uji *independent t test* untuk membedakan selisih glukosa premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi didapatkan hasil tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,719$ (Tabel 6).

Tabel 6. Perbedaan selisih glukosa berdasarkan premedikasi midazolam

	Dengan Premedikasi Midazolam n=13	Tanpa Premedikasi Midazolam n=13	p
Glukosa			
Sebelum BMP	117,31 ± 70,948	85,15 ± 14,525	0,555 [§]
Sesudah BMP	121,77 ± 70,823	91,85 ± 19,845	0,316 [§]
Delta	4,46 ± 8,442	6,69 ± 22,932	0,719 [§]

[§] Mann Whitney test

* Signifikan p <0,05

PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dilakukan selama Bulan Juli - Agustus 2015 di RSUP Dr. Kariadi, dan RS Telogorejo, ditemukan prevalensi jenis kelamin laki-laki sebesar 11 sampel dan perempuan sebesar 15 sampel. Secara umum, kelainan hematologi lebih banyak didapatkan pada pria dibandingkan wanita.¹³ *Leukemia and lymphoma society* (LLS) tahun 2015 mengungkapkan insidensi keganasan hematologi tahun 2014-2015 di Amerika pada laki-laki berkisar 58,1 per 100.000 populasi, sedangkan pada perempuan sebesar 37,6 per 100.000 populasi.⁴ Perbedaan jenis

kelamin subyek pada penelitian ini disebabkan karena pengambilan sampel secara *consecutive sampling* tanpa melihat jenis kelamin pasien yang akan dilakukan BMP.

Usia yang diperiksa dalam penelitian ini merupakan dewasa muda, dengan usia paling muda 15 tahun dan paling tua 78 tahun. Rata-rata usia yang diperiksa menggunakan premedikasi midazolam $47,46 \pm 11,997$ dan tanpa premedikasi midazolam $44,54 \pm 18,347$ dengan distribusi data yang tidak berbeda bermakna. Hal ini sejalan dengan insidensi keganasan hematologi yang meningkat seiring pertambahan usia.⁴ Oussama menyatakan tindakan BMP pada anak-anak harus menggunakan premedikasi; sedangkan pada anak-anak dengan berat badan kurang dari 10kg harus dilakukan anestesi umum.¹⁴ Batasan usia anak-anak menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2009 adalah usia dibawah 12 tahun, remaja 12 - 25 tahun, dan dewasa di atas 25 tahun. Usia remaja (12 - 25 tahun) merupakan peralihan antara anak-anak dan dewasa.¹⁵ Berdasarkan tempat perawatan di rumah sakit, usia remaja dapat dirawat dalam bangsal anak maupun bangsal dewasa. Sehingga dalam melaksanakan penelitian ini peneliti mengambil sampel pasien dewasa atau remaja yang dirawat di bangsal penyakit dalam, sebab standar pelayanan operasional BMP pada anak-anak mengharuskan penggunaan premedikasi atau anestesi umum.

Rata-rata berat badan pada pasien BMP dengan premedikasi midazolam adalah $56,85 \pm 8,896$ kg dan pasien tanpa premedikasi midazolam adalah $56,38 \pm 8,771$ kg; dan tidak didapatkan perbedaan bermakna. Berat badan dibutuhkan dalam penelitian ini untuk menentukan dosis pemakaian midazolam dimana dosis midazolam yang digunakan adalah $0,1\text{mg}/\text{kgBB}$ secara intravena dengan dosis maksimum 4mg. Dosis tersebut akan menyebabkan pasien mengalami sedasi minimal. Sedasi minimal terjadi apabila pasien yang terinduksi obat masih dapat berespon normal terhadap perintah verbal, sedangkan fungsi kardiovaskular dan respirasi tidak terganggu, namun fungsi kognitif sudah mulai menurun.¹⁶

Nyeri merupakan suatu bentuk peringatan akan adanya bahaya kerusakan jaringan.¹⁷ Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus nosisus yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak. Perjalanan nyeri termasuk suatu rangkaian proses neurofisiologis kompleks yang disebut sebagai nosiseptif (*nociception*)

yang merefleksikan empat proses komponen yang nyata yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi, dimana terjadinya stimulasi yang kuat diperifer sampai dirasakannya nyeri di susunan saraf pusat (korteks serebri).¹⁸

Nyeri yang terjadi saat BMP dapat terjadi saat dilakukan penusukan terhadap kulit hingga periosteum tulang dan saat aspirasi dilakukan (*sticky pain*). Anestesi lidokain subkutan dapat mengurangi nyeri yang terjadi saat dilakukan penusukan namun tidak dapat mengurangi nyeri saat dilakukan aspirasi. Intensitas nyeri adalah gambaran tentang seberapa parah nyeri dirasakan oleh individu, pengukuran intensitas nyeri sangat subjektif dan individual dan kemungkinan nyeri dalam intensitas yang sama dirasakan sangat berbeda oleh dua orang.¹⁹ Efek midazolam sebesar $0,1\text{mg}/\text{kgBB}$ dengan dosis maksimum 4mg secara intravena hanya akan memberikan efek sedasi minimal. Pada sedasi minimal penderita atau pasien mengalami penurunan respon terhadap rangsangan, namun tetap merasakan nyeri, yang dapat dilihat dari raut wajah (*Wong Baker Faces Pain*).

Penilaian WBFP pada pasien yang dilakukan BMP dengan premedikasi maupun tanpa premedikasi menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Coghill (2010) mengemukakan bahwa rangsang nyeri yang sama dapat dinilai berbeda oleh subjek yang berbeda pula. Penilaian nyeri oleh tiap individu berbeda tergantung dari input rangsang aferen, pengalaman masa lalu, faktor genetik, faktor psikologis dan faktor kognitif.²⁰

Penurunan MAP terjadi pada pasien BMP dengan premedikasi midazolam sebesar $6,05 \pm 8,264\text{mmHg}$; sedangkan pada pasien tanpa premedikasi terjadi peningkatan MAP sebesar $7,59 \pm 11,429\text{mmHg}$. Nyeri juga akan mempengaruhi perubahan mean arterial pressure melalui pengaktifan epinefrin, norepinefrin, dan vasopressin. Friedman AG dkk mengungkapkan bahwa pemberian midazolam terbukti menurunkan intensitas nyeri pada pasien anak yang ditandai dengan penurunan vasopressin.¹⁰

Perubahan nadi pada pemakaian premedikasi midazolam tidak berbeda bermakna dengan premedikasi atau tanpa premedikasi. Hal ini sesuai dengan penelitian Kiki dkk (2015) dimana nyeri tidak terlalu mempengaruhi perubahan nadi.²¹

Kadar kortisol akan meningkat akibat rangsangan dari trauma jaringan atau nyeri yang akan menghasilkan TNF alfa dan Interleukin 1 (IL-1) terhadap hipotalamus. Hipotalamus akan menghasilkan CRH yang akan merangsang hipofisis anterior menghasilkan ACTH. ACTH yang terbentuk

akan merangsang kelenjar adrenal menghasilkan kortisol. Kortisol sendiri berperan sebagai penghambat kerusakan jaringan yang ada.²²

Penurunan kadar kortisol pada pasien yang dilakukan premedikasi midazolam sebesar $-5,46 \pm 13,723\text{ng/ml}$; sedangkan tanpa premedikasi kadar kortisol meningkat sebesar $16,87 \pm 32,099\text{ng/ml}$. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Mainwaring CJ yang melakukan pemeriksaan terhadap 102 pasien yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu pasien yang diberikan midazolam dan anestesi lokal lidokain dengan kelompok yang hanya diberikan lidokain. Pada kelompok dengan midazolam hanya didapatkan 9% populasi yang merasa tidak nyaman, sedangkan kelompok dengan anestesi lokal lidokain 85% populasi sampel merasakan ketidaknyamanan. Alireza juga menambahkan bahwa midazolam dapat sebagai analgesia pada pasien ibu hamil dengan efek samping yang minimal.¹¹

Kadar glukosa akan meningkat pada keadaan nyeri. Respon neurohumoral pada keadaan nyeri akan meningkatkan kadar kortisol, norepinefrin dan epinefrin. Kortisol epinefrin dan norepinefrin akan meningkatkan proses glukoneogenesis dan berperan sebagai glukagon sehingga kadar glukosa meningkat.²³

Penelitian ini tidak mendapatkan perbedaan bermakna terhadap peningkatan kadar glukosa antara kelompok yang diberikan premedikasi midazolam dan tanpa premedikasi. VK Singh menyatakan bahwa presentasi stress hiperglikemik pada pasien dengan nyeri hanya sebesar 47,89%.²⁴

SIMPULAN

Pemakaian midazolam dapat mengurangi respon nyeri yang ditandai dengan penurunan selisih MAP dan kortisol saat dilakukan BMP.

DAFTAR PUSTAKA

- Greer, JP, Foerster J, Lukens JN and Perkins SL. Leukemia. Clinical Hematology. Editor: Wintrobe. 11th edition. Lippincott Williams and Wilkins Publishers. 2003:2254-96
- Ryan, DH. Bone Marrow Puncture. Hematology. Editor: Williams. 7th edition. McGraw-Hill Companies. 2007:25-37
- Lee, SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, and Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematology 30th edition. 2008:349-64
- Leukemia and Limfoma Society. Tm Facts 2014-2015 Fighting Blood Cancer. Someday is Today. 2015. Cited in: www.lls.org
- Tampubolon T, Lalenoh Diana, Tambajong Harold. Profil nyeri dan perubahan hemodinamik pada pasien paska bedah seksio cesarea dengan analgetik petidin. Jurnal e-clinic(eCl). Volume 3 Nomor 1. 2015: 289-97
- Desborough, JP. The stress response to trauma and surgery. British journal Anaesthesiology 85th edition. 2000:109-17 cited at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10927999
- Mainwaring, CJ, Wong C, Lush RJ, Smith JG, and Singer CR. The role of midazolam-induced sedation in bone marrow aspiration/trephine biopsies. Clinical and Laboratory Haematology. 2006: 285-8
- Friedman, AG. Midazolam premedication for pediatric bone marrow aspiration and lumbar puncture. Medical and Pediatric Oncology 19th volume. 2001: 499-504
- Salimi, A. Reduction in labor pain by intrathecal midazolam as an adjunct sufentanil. Korean Journal Anesthesiology 66th volume. 2014:204-9
- Benfield, RD, Newton ER, and Tanner CJ. Cortisol as biomarker of stress in term human labor: physiological and methodological issues. Biol Res Nurse 16th edition. 2014: 64-71
- Nadendla, LK, Meduri V, Paramkumsam G, and Pachava KR. Evaluation of salivary cortisol and anxiety levels in myofascial pain dysfunction syndrome. Korean journal pain 27th edition. 2014: 30-4
- Health, A and Central B. PROSPERO International prospective register of systematic intravenous fentanyl analgesia with midazolam induced sedation +/- local anesthesia for short painful procedures: a systematic review protocol. National institute of health research. 2014: 1-5. Cited in: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014013944
- Kementerian Kesehatan. Kondisi Pencapaian Program Kesehatan Anak Indonesia. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan. 2014: 1-12
- Abla, O, Friedman J and Doyle J. Performing bone marrow aspiration and biopsy in children: recommended guidelines. Paediatric Child Health. Oxford 13th edition. 2008:499-501
- Dahlan S. Pemilihan Metode Penelitian dalam Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Sagung Seto. 2005 : 78-103
- Konester, PD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A Study in healthy volunteers. British Journal Clinical Pharmacology volume 53. 2002: 501-7
- Sacco, M The relationship between blood pressure and pain. Journal Clinical Hypertension. Greenwich volume 15. 2013: 600-5
- Ganong, WF. Sensasi Somatovisera (Perasaan Kulit, Dalam dan Visera) dalam Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: Penerbi Buku Kedokteran EGC. 2013: 68-104
- Koyama, T, Mchaffe JG, Laurienti PJ, and Coghill RC. The subjective experience of pain: where expectations become reality. 2005 cited at : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150703
- Coghill, RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insight into mechanisms and models. Headache. 2010: 1531-5.
- Ekawati, K, Lalenoh D dan Kumaat L. Profil Nyeri Dan Perubahan Hemodinamik Pasca Bedah Perut Bawah. FK Unsrat. Anestesiologi. 2015
- Eisenhofer, GR. Catecholamin and Serotonin. In Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Elsevier Saunders. 2012: 851-9

23. Midting, J. Midazolam: A new drug for intravenous sedation. *Anesthesiology Prog* Volume 34th. 1997: 87-9
24. Foji, Samori, Moosa Al RezaTadayonfar. The study of the effect of guided imagery on pain, anxiety and some other hemodynamic factors in patients undergoing coronary angiography. Iran: Sabzevar University of Medical Sciences. 2014. Cited in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388115000109>