



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi

(Journal of Management and Pharmacy Practice)



Kerjasama dengan :



Direktorat
Bina Pelayanan Kefarmasian



Ikatan Apoteker Indonesia



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF)

Journal of Management and Pharmacy Practice

DAFTAR ISI

Daftar isi	i
Formulir untuk berlangganan Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi	iii
Pengukuran Kinerja Instalasi Farmasi RSUD Panembahan Senopati Bantul dengan <i>Balanced Scorecard</i> <i>Gusti Ayu Putu Sri Erwinayanti, Achmad Purnomo, Satibi</i>	81-86
Profil Farmakokinetika Bupivakain pada Pasien Hamil Normotensi yang Menjalani <i>Sectio Caesarea</i> <i>Dita Ayulia Dwi Sandi, Djoko Wahyono, Farida Hayati, Yusmein Uyun</i>	87-92
Perbandingan Monoterapi dengan Politerapi pada Epilepsi Jenis <i>Idiopathic Generalised Tonic Clonic</i> <i>Ratna Wijayatri, Zullies Ikawati, Abdul Ghofir</i>	93-98
Pencapaian Program KB Pria: Vasektomi di Kecamatan Dlingo dan Sewon, Kabupaten Bantul <i>Novitrisia Widowati, Agus Joko Pitoyo, Agus Heruanto Hadna</i>	99-109
Perumusan Strategi Instalasi Farmasi untuk Peningkatan Kepuasan <i>Stakeholder</i> Rumah Sakit <i>Destiana Eka Oktaviantari, Lukman Hakim, Endang Yuniarti</i>	110-116
Perbandingan Efektivitas Konseling dan Poster terhadap Kepatuhan dan Luaran Terapi pada Pasien Hipertensi <i>Risani Andaliasia Putri, Retnosari Andrajati, Anton Bahtiar</i>	117-124
Analisis Pengaruh Faktor Produksi Mesin dan Tenaga Kerja terhadap Produksi Obat Epexol Tablet <i>I Gusti Ngurah Agung Windra W.P., Achmad Fudholi, Samsubar Saleh</i>	125-131
Perkiraan Kadar Fenitoin dalam Darah dan Hasil Terapi pada Pasien Epilepsi <i>Satrio Wibowo Rahmatullah, Lukman Hakim, I Dewa Putu Pramantara</i>	132-136
Evaluasi Dosis Asam Valproat pada Pasien Epilepsi Anak <i>Herningtyas Nautika Lingga, Lukman Hakim, I Dewa Putu Pramantara</i>	137-143
Analisis Strategi Peningkatan Mutu Pelayanan Instalasi Farmasi Rumah Sakit <i>Naniek Widyaningrum, Sampurno, Djoko Wahyono</i>	144-152

PROFIL FARMAKOKINETIKA BUPIVAKAIN PADA PASIEN HAMIL NORMOTENSI YANG MENJALANI *SECTIO CAESAREA*

THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF BUPIVACAINE IN NORMOTENSIVE PREGNANT PATIENT DURING CAESAREAN SECTION

Dita Ayulia Dwi Sandi¹⁾, Djoko Wahyono²⁾, Farida Hayati³⁾, Yusmein Uyun⁴⁾

1) Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin Kalimantan Selatan

2) Pascasarjana Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

3) Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

4) Bagian Anestesiologi, RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Bupivakain sebagai anestesi lokal pada *Sectio Caesarea* (SC) diberikan secara epidural. Selama kehamilan dapat terjadi perubahan parameter farmakokinetika obat sebagai akibat dari perubahan fisiologi tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil farmakokinetika bupivakain dengan model non kompartemen setelah pemberian epidural pada pasien yang menjalani SC Serta pemantauan terhadap efektivitasnya.

Penelitian dilakukan terhadap 7 pasien hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik epidural menggunakan bupivakain 0,5% dosis 75 mg di Gedung Bedah Sentral Terpadu (GBST) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sampel darah setiap pasien diambil sejumlah 9 titik, yaitu pada menit ke-0, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 dan 90 setelah pemberian bupivakain 0,5% isobarik, kemudian dianalisis dengan *High Pressure Liquid Chromatography* (HPLC) dan dilakukan perhitungan parameter farmakokinetik dengan model non kompartemen, yaitu *Area Under Curve* waktu ke-0 sampai tak hingga ($AUC_{(0-\infty)}$), *Area Under Moment Curve* ($AUMC_{(0-\infty)}$) dan *Mean Residence Time* (MRT). Pemantauan efektivitas dilakukan dengan tes *Pinprick*, dan ditentukan tinggi blokade sensorik maksimal. Analisis dengan korelasi Pearson dilakukan untuk melihat hubungan $AUC_{(0-\infty)}$ dan tinggi blokade sensorik maksimal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa parameter farmakokinetika bupivakain untuk 7 pasien hamil normotensi, dengan perhitungan model non kompartemen yaitu berturut-turut nilai rata-rata $AUC_{(0-\infty)}$ $101,25 \pm 15,07 \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit}$; $AUMC_{(0-\infty)}$ $6.431,92 \pm 2.212,96 \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit}^2$ dan MRT $63,74 \pm 20,52$ menit. Bupivakain 0,5% dosis 75 mg sebagai anestesi untuk SC dengan teknik epidural pada 7 pasien hamil normotensi efektif untuk blokade nyeri. Berdasarkan hasil tes *pinprick* diperoleh blok maksimal T6. Tidak ada hubungan $AUC_{(0-\infty)}$ dengan tinggi blokade sensorik maksimal ($p > 0,05$).

Kata kunci : Bupivakain 0,5%, *Sectio Caesarea*, Farmakokinetika, Blokade sensorik

ABSTRACT

Bupivacaine is used as a local anesthetic with Epidural Lumbar Anesthesia (ELA) for Caesarean Section (CS) in Indonesia. During pregnancy, there are changes in pharmacokinetic parameter values, as a result of changes in the physiology of the body. This study was designed to determine the pharmacokinetic parameters of isobaric bupivacaine 0.5% with non-compartment model and to monitor its effectiveness.

The study was conducted on 7 normotensive pregnant patients who treated with 0.5% bupivacaine doses 75 mg at Integrated Central Surgery Building in Dr. Sardjito Hospital. Blood samples (3 mL) from each patients were drawn at the following intervals: 0, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes, then the plasma bupivacaine concentration were measured using HPLC and pharmacokinetic parameters were calculated with non-compartment models, i.e. $AUC_{(0-\infty)}$, $AUMC_{(0-\infty)}$ and the MRT. Monitoring the effectiveness was conducted by *Pinprick* test. Relationship of $AUC_{(0-\infty)}$ with maximum sensory block was analyzed by Pearson correlation.

The results of pharmacokinetic parameters of isobaric bupivacaine 0.5% for 7 normotensive pregnant patients with non-compartment model were $AUC_{(0-\infty)}$ $101,25 \pm 15,07 \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{min}$; $AUMC_{(0-\infty)}$ $6.431,92 \pm 2.212,96 \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{min}^2$ and MRT $63,74 \pm 20,52$ minutes. Bupivacaine 0,5% doses 75 mg as an anesthetic for CS with ELA in 7 normotensive pregnant patients was effective for pain blockade, with maximum sensory block was T6. There was no correlation between $AUC_{(0-\infty)}$ and sensory block ($p > 0,05$).

Keywords: Bupivacaine 0.5%, *Sectio Caesarea*, Pharmacokinetics, Sensory block

PENDAHULUAN

Anestesi lokal merupakan pilihan terbaik untuk bidang obstetrik dan sekitar 60% wanita memilih teknik anestesi epidural lumbal (AEL) dengan anestesi lokal seperti bupivakain untuk mengatasi nyeri selama persalinan (Pigareli dkk., 2008). Saat kehamilan terjadi peningkatan

volume plasma (50%) dan lemak total dalam tubuh (3-10 kg), sehingga volume distribusi (Vd) untuk kebanyakan obat lipofilik akan meningkat (Hakim, 2012). Bupivakain sebagai anestesi bersifat lipofilik, sehingga diduga terjadi peningkatan Vd pada pasien hamil atau melahirkan, yang berpengaruh terhadap nilai parameter farmakokinetika lainnya seperti *Area Under Curve* (AUC). AUC merupakan parameter farmakokinetika yang dapat diperoleh dari

Penulis Korespondensi :

Dita Ayulia Dwi Sandi

Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin

Jl. Flamboyan 3 No. 7B, Kayutangi, Banjarmasin,

Kalimantan Selatan

Email : dita.ayulia@gmail.com

perhitungan model non kompartemen, nilainya berbanding terbalik dengan Vd. Peningkatan nilai Vd menggambarkan penurunan nilai AUC. Nilai AUC menggambarkan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Penurunan nilai AUC dapat berdampak pada efektivitas obat, sehingga perlu dilakukan pemantauan efektivitas dari terapi yang diberikan.

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa parameter-parameter farmakokinetika dari bupivakain, seperti nilai volume distribusi (Vd), kirens (Cl) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) sangat bervariasi diantara setiap pasien hamil. Variasi yang muncul diduga disebabkan oleh kondisi fisiologi selama kehamilan (Downing dkk., 1997; McCrae dkk., 1997). Adanya perbedaan nilai parameter farmakokinetika antar subyek, walaupun masing-masing mendapat obat dan regimen dosis yang sama, merupakan permasalahan farmakoterapi dan memerlukan perhatian lebih cermat supaya pengobatan mencapai hasil lebih optimal (Hakim, 2012). Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan parameter farmakokinetika bupivakain dengan model non kompartemen pada wanita hamil normotensi dan melakukan pemantauan efektivitas terapi bupivakain.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian klinis yang bersifat eksploratif. Sampel yang digunakan adalah pasien yang datang ke RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta untuk menjalani *sectio caesarea* dengan teknik AEL menggunakan bupivakain 0,5% isobarik yang dianggap telah memenuhi kriteria yang ditetapkan. Setiap pasien diberi sebanyak 15 mL (dosis 75 mg) secara epidural selama 1-2 menit. Sampel darah vena sebanyak 3 cc diambil pada menit-menit ke-0, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 dan 90 setelah pemberian bupivakain. Darah yang diambil disentrifuse untuk dipisahkan plasmanya, kemudian disimpan di dalam lemari pendingin untuk selanjutnya dianalisis dengan HPLC. Selama pembedahan, efektivitas obat bupivakain diamati dengan tes *Pinprick*.

Diambil sejumlah 500 μ L dari masing-masing larutan sampel, kemudian ditambahkan 100 μ L 1 M NaOH dan divortek selama 20 detik. Campuran larutan ditambahkan 4 mL eter, kemudian divortek selama 2,5 menit dan

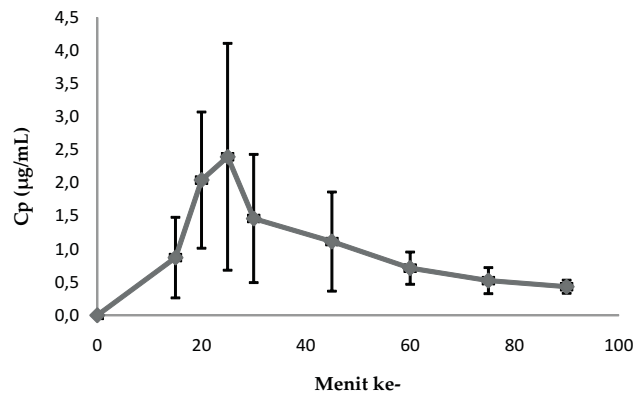
disentrifus selama 10 menit. Fase eter dari larutan tersebut diambil sejumlah 3 mL, selanjutnya diuapkan dalam penangas air dengan gas Nitrogen. Residu ditambahkan 100 μ L fase gerak, 20 μ L dari larutan secara manual diinjeksikan ke dalam HPLC dengan menggunakan kolom C18, fase gerak asetonitril:bufer Fosfat (60:40) pada laju alir 1,2 mL/menit dan panjang gelombang maksimum yang sudah didapatkan sebelumnya. Data hasil kromatogram dicatat dan dikumpulkan (Ha dkk., 1984).

Efektivitas bupivakaian sebagai anestesi lokal dipantau melalui kemampuannya sebagai blokade sensorik atau memblok rasa nyeri selama persalinan, dicek dengan tes *Pinprick*. Tes *Pinprick* dilakukan dengan menusukkan jarum didaerah abdomen dimulai dari daerah *umbilicus* (dermatom T10) seterusnya ke daerah lebih atas, diharapkan blok sensorik setinggi dermatom T6-T9.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengikutsertakan 7 pasien hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik AEL menggunakan bupivakain 0,5% isobarik sebagai anestesi. Profil hubungan rata-rata kadar obat terhadap waktu untuk 7 pasien tersebut dapat dilihat pada Gambar 1. Perhitungan parameter farmakokinetika dilakukan dengan model non kompartemen, karena dianggap dapat memberikan nilai parameter farmakokinetika yang bermakna faal atau memiliki relevansi dengan fenomena faal (Hakim, 2011). Parameter farmakokinetika yang dihitung dengan model non kompartemen adalah $AUC_{(0-\infty)}$ *Area Under Moment Curve* ($AUMC_{(0-\infty)}$) dan *Mean Residence Time* (MRT). Data demografi dan parameter farmakokinetik bupivakain pada wanita hamil normotensi disajikan pada Tabel I.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata $AUC_{(0-\infty)}$ yang diperoleh dari ke-7 sampel pasien melahirkan normotensi adalah $101,25 \pm 15,07 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{menit}$. Penelitian Bernadette dkk. (1987) terhadap bupivakain 0,5% 20 mL sebagai anestesi lokal untuk pembedahan (*non-obgyn*) pada 15 pasien dewasa (umur rata-rata 36 ± 11 tahun) diperoleh nilai $AUC_{(0-\infty)}$ bupivakain adalah $194,55 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{menit}$. Nilai $AUC_{(0-\infty)}$ pada penelitian ini lebih kecil karena pada kehamilan atau melahirkan akan terjadi peningkatan Vd



Gambar 1. Grafik hubungan rata-rata Cp (µg/mL) bupivakain terhadap waktu pada ke-7 pasien wanita hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik AEL

Tabel I. Data demografi dan parameter farmakokinetika bupivakain dengan model non kompartemen

Kode pasien	Umur (Tahun)	TB (Cm)	BB (Kg)	Dosis (mg/Kg)	AUC _(0-∞) (µg.mL ⁻¹ .menit)	AUMC _(0-∞) (µg.mL ⁻¹ .menit ²)	MRT (menit)
1	40	150	89	0,84	75,98	3.845,53	50,61
2	34	160	71	1,06	84,94	6.395,89	75,3
3	28	150	64,5	1,16	111,17	4.591,45	41,3
4	28	153	60	1,25	100,32	4.947,66	49,32
5	35	147	57	1,32	108,89	7.472,88	68,63
6	37	154	55	1,36	124,13	6.777,87	54,6
7	32	150	51	1,47	103,27	10.992,18	106,45
Rata-rata	33,43	152	63,93	1,21	101,25	6.431,92	63,74
SD	4,14	3,89	12,84	0,21	15,07	2.212,96	20,52

obat, disebabkan karena kenaikan cairan tubuh total (menjadi 5-8 liter) serta penambahan lemak tubuh 3-10 kg yang menyebabkan kenaikan Vd obat lipofilik seperti bupivakain (Sweetman, 2009). Nilai AUC_(0-∞) berbanding terbalik dengan nilai Vd.

Nilai AUC_(0-∞) pasien bervariasi meskipun setiap pasien diberikan dosis bupivakain 0,5% yang sama, nilai AUC_(0-∞) cenderung meningkat seiring dengan penurunan berat badan pasien (Gambar 2). Hal ini karena pada pasien dengan berat badan lebih besar terjadi peningkatan Vd obat, karena pasien dengan berat badan lebih besar memiliki cairan tubuh total dan lemak tubuh yang lebih besar, sehingga kemungkinan menyebabkan kenaikan Vd obat lipofilik (Hakim, 2012). Bupivakain bersifat *lipid-soluble* (lipofilik) dan terikat di jaringan di mana obat tersebut diinjeksikan, sehingga proses absorpsi mengalami penundaan (Mazoit dan Dalens,

2004). Nilai Vd akan berbanding terbalik dengan nilai AUC_(0-∞), sehingga ketika terjadi peningkatan Vd, maka akan terjadi penurunan AUC_(0-∞) pada pasien tersebut.

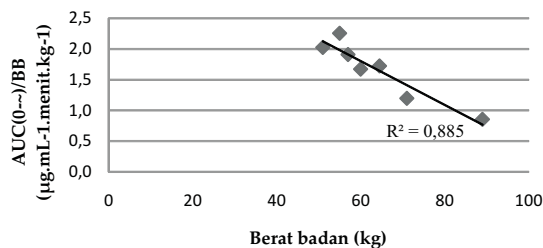
Hasil pemantauan efektivitas bupivakain pada wanita hamil normotensi disajikan pada Tabel II. Waktu untuk mencapai blokade dermatom T6-T9 adalah 5-30 menit, blokade sensorik diharapkan setinggi T6-T9 agar memberikan efektivitas yang maksimal. Diantaranya 7 pasien, 3 pasien mencapai blokade sensorik T6, 3 pasien lain mencapai T8 dan 1 pasien hanya mencapai T9. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian bupivakain pada 7 pasien hamil normotensi efektif untuk blokade nyeri selama SC. Teori menyebutkan bahwa blokade epidural mencapai ketinggian maksimal pada 30 menit dan tetap di T6 setelah 2 jam. Beberapa kasus menunjukkan bahwa blokade epidural dengan bupivakain gagal sepenuhnya membius

akar sacral (Flood dan Scott, 2006). Gambar 3 dapat dilihat hubungan nilai $AUC_{(0-\infty)}$ dengan tinggi blokade sensorik pasien.

Peningkatan nilai $AUC_{(0-\infty)}$ menghasilkan blokade sensorik maksimal dermatom yang lebih tinggi (Gambar 3), hal ini karena $AUC_{(0-\infty)}$ menggambarkan jumlah obat aktif yang ada disirkulasi sistemik sehingga jika nilai $AUC_{(0-\infty)}$ lebih besar maka jumlah obat aktif yang berefek juga akan lebih banyak. Hasil analisis korelasi

Pearson menunjukkan tidak ada hubungan $AUC_{(0-\infty)}$ dengan tinggi blokade sensorik maksimal pasien ($p=0,442$), hal ini disebabkan jumlah sampel yang kecil dan adanya variasi hasil oleh 1 pasien.

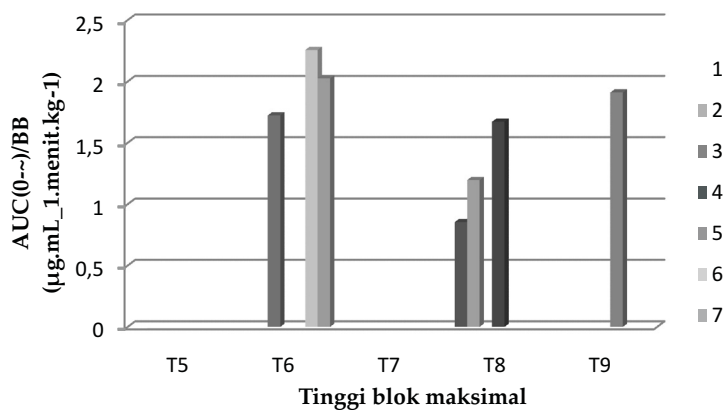
Variasi ditunjukkan pada pasien 5 dengan nilai $AUC_{(0-\infty)}$ $1,91 \mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit.Kg}^{-1}$ yang hanya menghasilkan blokade sensorik maksimal setinggi T9. Data demografi menunjukkan bahwa pasien 5 memiliki tinggi badan terendah dibandingkan



Gambar 2. Grafik hubungan berat badan (kg) dan $AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit}$) bupivakain pada wanita hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik AEL

Tabel II. Data pemantauan efektivitas bupivakain pada 7 pasien hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik AEL

Kode Pasien	$AUC_{(0-\infty)}/BB$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit.Kg}^{-1}$)	Waktu mencapai blok dermatom T6-T8	Blok maksimal
1	0,85	5 menit	T8
2	1,20	20 menit	T8
3	1,72	25 menit	T6
4	1,67	5 menit	T8
5	1,91	15 menit	T9
6	2,26	5 menit	T6
7	2,03	30 menit	T6



Gambar 3. Grafik hubungan nilai $AUC_{(0-\infty)}/BB$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{menit.Kg}^{-1}$) Bupivakain terhadap tingginya blokade sensorik pada pasien wanita hamil normotensi yang menjalani SC dengan teknik AEL

ke-6 pasien lainnya. Teori mengasumsikan bahwa pasien yang lebih tinggi memerlukan sejumlah dosis anastesi lebih untuk penyebaran blokade yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang lebih rendah. Beberapa penelitian sebaliknya menghasilkan hasil yang bertentangan, sehingga tidak mungkin untuk menarik kesimpulan hubungan tinggi badan dalam memprediksi penyebaran blokade sensorik, kecuali mungkin untuk tinggi badan yang sangat pendek atau sangat tinggi (Visser dkk., 2007).

Alasan lain terjadinya variasi pada pasien 5 juga karena adanya kekhawatiran dari klinisi bahwa pencapaian tinggi blokade sensorik maksimal (T6-T4) yang terlalu cepat, disebabkan tinggi badan pasien yang cukup rendah (147 cm), sehingga dilakukan pencegahan dengan mengubah posisi pasien. Semakin kecil tinggi badan pasien, maka anatomi toraks epidural juga akan semakin pendek, sehingga dengan dosis yang sama yang diberikan kepada pasien lainnya (memiliki tinggi badan lebih besar), pencapaian tinggi blokade sensorik maksimal akan semakin tinggi. Semakin tinggi pencapaian blokade sensorik maksimal (T5-T4), maka akan semakin berisiko pengaruhnya terhadap jantung. Klinisi tidak ingin mengambil risiko terjadi efek yang tidak diharapkan sehingga dilakukan perubahan posisi pasien ke posisi yang lebih tinggi. Posisi lebih tinggi akan menghasilkan pencapaian tinggi blokade sensorik yang lebih lambat dibandingkan pada posisi yang lebih rendah, karena pencapaian tinggi blokade sensorik maksimal juga dipengaruhi oleh posisi pasien dan gravitasi. Teori menyebutkan bahwa pemberian anastesi lokal dengan teknik AEL pada pasien hamil dengan posisi 15° kepala menunduk menunjukkan pencapaian tinggi blokade sensorik maksimal dengan onset yang lebih cepat. Pemberian anastesi lokal dengan teknik AEL pada posisi lateral atau miring menghasilkan tinggi blokade sensorik maksimal lebih baik, 0-3 segmen lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan posisi supine atau telentang (Visser dkk., 2007). Alasan lain juga dapat dikarenakan kemungkinan adanya polimorfisme ditingkat reseptor bupivakain, sehingga memungkinkan

adanya perbedaan efek antara satu pasien dengan yang lain meskipun mendapatkan dosis obat yang sama.

KESIMPULAN

Parameter farmakokinetika bupivakain untuk 7 pasien wanita hamil normotensi berturut-turut adalah nilai rata-rata $AUC_{(0-\infty)}$ $-101,25 \pm 15,07 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{menit}$; $AUMC_{(0-\infty)}$ $6.431,92 \pm 2.212,96 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{menit}^2$ dan MRT $63,74 \pm 20,52$ menit. Bupivakain sebagai anastesi untuk SC dengan teknik AEL pada 7 pasien wanita hamil normotensi efektif untuk blokade nyeri, diperoleh blok maksimal T6 untuk 3 pasien, T8 untuk 3 pasien dan T9 untuk 1 pasien. Tidak ada hubungan antara nilai $AUC_{(0-\infty)}$ dengan tingginya blokade sensorik ($p = 0,442$).

DAFTAR PUSTAKA

- Bernadette, T.H., Veering, M.D., Anton G. L., Burm, Jack, W., Van, U., 1987, Epidural Anesthesia with Bupivacaine: Effects of Age on Neural Blockade and Pharmacokinetics, *Anesth Analg*, 1987;66:589-93.
- Downing, J.W., Johnson, H.V., Gonzales, H.F., Arney, T.L., Herman, N.L., dan Johnson, R.F. 1997, The Pharmacokinetics of Lidocaine and Bupivacaine during Cesarean Section, *Anesth Analg*, 1997; 84 : 527 – 32.
- Flood, P., dan Scott, J., 2006, Anesthesia for Cesarean Delivery, in Braveman, F.R., Obstetric and Gynecologic Anesthesia, The Requisites in Anesthesiology, Elsevier Mosby, Philadelphia, pp 64.
- Ha, H.R., Funk, B., Gerber, H.R. & Follath, F. 1984, Determination of Bupivacaine in Plasma by High Performance Liquid Chromatography, *Anesth Analg* : 1984; 63 : 448-50.
- Hakim, L. 2011, *Farmakokinetik*, Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Hakim, L. 2012, *Farmakokinetika Klinik*. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Mazoit, J.X., dan Dalens, B.J., 2004, Pharmacokinetics of Local Anaesthetics in Infants and Children, *Clin Pharmacokinet*, 43 (1): 17-32.

- McCrae, A.F., Westerling, P., dan McClure, J.H. 1997, Pharmacokinetics and Clinical Study of Ropivacaine and Bupivacaine Women Receiving Extradural Analgesia in Labour. *British Journal of Anaesthesia*, 79.
- Figareli, D.L.W., Kraus, C.K. dan Potter, B.E., 2008, 'Pregnancy and Lactation : Therapeutic Considerations', in Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th edition*, McGraw Hill, New York.
- Sweetman, S.C. (ed). 2009, *Martindale The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition*, Pharmaceutical Press, London.
- Visser, W.A., Lee, R., dan Gielen, M.J.M., 2007, 'Factors affecting the spread of sensory blockade in epidural anesthesia', in Visser, W.A., *Distribution of Sensory Blockade in Thoracic Epidural Anesthesia*, Radboud Repository, Rotterdam.