



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
Komparasi Biaya Riil dengan Tarif INA-CBG's dan Analisis Faktor yang Mempengaruhi Biaya Riil pada Pasien Thalasemia Rawat Inap Jamkesmas di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Aditya Maulana Perdana Putra, I Dewa Putu Pramantara S., Fita Rahmawati</i>	1-7
Perbandingan Biaya Riil dengan Tarif Paket INA-CBG's dan Analisis Faktor yang Mempengaruhi Biaya Riil pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Inap Jamkesmas di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Ratih Pratiwi Sari, Fita Rahmawati Dan I Dewa Putu Pramantara</i>	8-17
Pengelolaan Kekayaan Intelektual Sebagai Strategi Keunggulan Perusahaan: Studi Kasus PT. Cipta Sarana Kenayu Lestari <i>Septilina Melati Sirait, Gede Bayu Suparta, Achmad Fudholi</i>	18-23
Analisis Kepuasan Pasien Farmasi Rawat Jalan Menggunakan Metode SERVQUAL: Studi di Rumah Sakit Swasta X Jakarta <i>Daniar Pratiwi, Djoko Wahyono, Sampurno</i>	24-29
Monitoring Efek Samping Pemberian Kombinasi Ekstrak Rimpang Temulawak, Jahe, Kedelai dan Kulit Udang Dibandingkan dengan Natrium Diklofenak pada Pasien Osteoarthritis <i>Haslinda, Nyoman Kertia, Arif Nurrochmad</i>	30-38
Evaluasi Masalah Terkait Obat pada Pasien Rawat Inap Penyakit Ginjal Kronik di RSUP Fatmawati Jakarta <i>Lusi Indriani, Anton Bahtiar, Retnosari Andrajati</i>	39-45
Peran Media Massa dalam Mempengaruhi Sikap Terhadap Keikutsertaan Ber"Keluarga Berencana" : Analisis Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia Tahun 2007 <i>Rohdhiana Sumariati, Dewi H. Susilastuti, Agus Heruanto Hadna</i>	46-57
Analisis Kualitas Layanan Sistem Informasi Manajemen Farmasi Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada <i>Arifin Santoso, Hari Kusnanto, M. Lutfan Lazuardi</i>	58-63
Profil Farmakokinetika Bupivakain Setelah Pemberian Epidural Lumbal pada Pasien Preeklampsia yang Menjalani Sectio Caesarea : Studi Kasus di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Helmina Wati, Djoko Wahyono, Farida Hayati, Yusmein Uyun</i>	64-69
Analisis Efektivitas Produksi Obat Kaplet Floxad dan Sirup Lafidril : Studi Kasus di Lembaga Farmasi Direktorat Kesehatan Angkatan Darat Bandung <i>Andika Purnama Devi, Achmad Fudholi, Samsubar Saleh</i>	70-79

PROFIL FARMAKOKINETIKA BUPIVAKAIN SETELAH PEMBERIAN EPIDURAL LUMBAL PADA PASIEN PREEKLAMPSIA YANG MENJALANI SECTIO CAESAREA : STUDI KASUS DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

PHARMACOKINETIC PROFILE OF LUMBAR EPIDURAL BUPIVACAINE INJECTION IN PREECLAMPSIA PATIENTS DURING CESAREAN SECTION: CASE STUDY IN DR. SARDJITO HOSPITAL YOGYAKARTA

Helmina Wati¹, Djoko Wahyono¹, Farida Hayati², Yusmein Uyun³

1) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada,

2) Program Studi Apoteker Universitas Islam Indonesia,

3) Bagian Anestesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Pada pasien preeklampsia terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan penurunan protein plasma. Bupivakain memiliki ikatan protein plasma yang kuat yaitu 95,6%. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil farmakokinetika bupivakain dengan model nonkompartemen pada pasien preeklampsia yang menjalani Sectio Caesarea (SC) secara epidural lumbal dan mengetahui hubungan antara kadar protein plasma dengan profil farmakokinetik bupivakain secara epidural lumbal.

Pemeriksaan di laboratorium dilakukan terlebih dahulu untuk diperiksa albumin kemudian diberi bupivakain 0,5% isobarik sebesar 15ml (75mg) secara epidural lumbal. Darah diambil sebanyak 3cc 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). Pengukuran efek sensorik dilakukan dengan alat *pinprick test* pada daerah T10-T6. Harga parameter farmakokinetika bupivakain (AUC (Area Under Curve), AUMC (Area Under Moment Concentration), MRT (Mean Resident Time)) dihitung berdasarkan data kadar bupivakain dalam darah versus waktu.

Hasil rata-rata penelitian ini adalah AUC_{total} sebesar $116 \pm 37,6$ ($\mu\text{g/ml}$) menit; $AUMC_{total}$ adalah 9187,5 ($\mu\text{g/ml}$) menit²; serta MRT adalah 102,5menit. Dermatom blok efek sensorik rata-rata terletak pada T8. Peningkatan kadar protein tidak berkorelasi secara linear dengan penurunan profil farmakokinetik bupivakain secara epidural lumbal pada pasien preeklampsia.

Kata kunci : bupivakain, profil farmakokinetik, epidural lumbal, section caesarea.

ABSTRACT

Preeclampsia patient experienced deterioration of glomerulus filtration and plasma protein concentration. Bupivakain is bound strongly with the plasma protein that is 95%. This research was aimed to know the pharmacokinetics profiles of isobaric bupivacaine with the noncompartment model in preeclampsia patients who underwent Sectio Caesarea (SC) with lumbar epidural technique in RSUP Dr. Sardjito and to know correlation between protein levels and pharmacokinetics profiles of isobaric bupivacaine in preeclampsia patients.

Firstly, albumin concentration of patients was checked in the laboratory and then isobaric bupivacaine 0.5% in 15ml (75mg) was given by lumbar epidural technique. The samples of blood were taken through veins vessels at 0; 15; 20; 25; 30; 45; 60 and 90 minutes. The concentration of 0.5% isobaric bupivacaine in those samples of blood was determined with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) methods. Furthermore, pinprick test was taken to measure block sensoric effect in T10-T6 areas. Pharmacokinetics parameters of bupivacaine (AUC, AUMC, MRT) were calculated based on data of bupivakain concentration in the blood versus time.

The results of this research showed that the $AUC_{0-\infty}$ (total AUC) was $116 \pm 37,6$ ($\mu\text{g/ml}$) minutes; $AUMC_{0-\infty}$ (total AUMC) was 9187,5 ($\mu\text{g/ml}$) minutes²; and $MRT_{0-\infty}$ was 102,5 minutes. Average block sensoric effect was at T8. There was no linear correlation between the protein levels and pharmacokinetics profiles of bupivacaine ($p > 0,05$). The conclusion was that there was no linear correlation between the protein levels and pharmacokinetics profiles of bupivacaine that was given by lumbar epidural in preeclampsia patients who underwent section caesarea.

Key words : bupivakaine, pharmacokinetic profile, lumbar epidural, section caesarea.

PENDAHULUAN

Bupivakain merupakan anestetik lokal golongan amida. Bupivakain lebih larut lipid dan durasi aksinya lebih panjang daripada lidokain atau mepivakain. Ikatan protein plasma

dari bupivakain 95,6% ; $t_{1/2}$ (dewasa 1,5- 5,5 jam neonatus 8 jam) (Sweetman, 2009; Lacy dkk., 2012). Pada pasien preeklampsia terjadi penurunan filtrasi glomerulus dan penurunan albumin serta penurunan AAG (*Alfa-1 acid glycoprotein*) (Honger, 1968; Cunningham dkk., 2010). Obat-obat yang terikat kuat dengan protein plasma jika terjadi penurunan ikatan protein plasma dalam tubuh

Penulis Korespondensi :

Helminawati

Jl sekumpul no 7, Martapura kalimantan selatan

Email: republik.mina@gmail.com

maka akan menyebabkan peningkatan kadar obat bebas (*unbound*), sehingga menyebabkan efek toksik (Burton dkk., 2006). Bioavailabilitas obat mempengaruhi farmakodinamik obat di dalam tubuh, salah satunya adalah efek dermatom sensorik obat (Ritschel dan Kearns, 2004). Oleh karena itu, penelitian untuk melihat profil farmakokinetika bupivakain pada pasien preeklampsia yang menjalani *sectio caesarea* setelah pemberian epidural lumbal sangat penting dilakukan.

METODE

Penelitian telah memperoleh persetujuan Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada yang dibuktikan dengan adanya *Ethical Clearance*. Bahan yang digunakan adalah fase diam C_{18} ; fase gerak asetonitril : buffer fosfat (60:40) pH 3,0 dan laju alir 1,2ml/menit, larutan bupivakain 0,5% isobarik, gas nitrogen, NaOH, Eter. Ruang lingkup penelitian adalah 7 pasien preeklampsia yang menjalani SC menggunakan bupivakain 0,5% secara epidural lumbal di Gedung Bedah Sentral Terpadu (GBST) RS Dr. Sardjito Yogyakarta. Subyek merupakan pasien dengan kondisi kehamilan *aterm*, kehamilan janin 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*.

Cara penelitian yaitu pasien melakukan pemeriksaan darah lengkap dan urinalis terlebih dahulu di laboratorium RSUP dr.Sardjito untuk diperiksa albumin kemudian diberi bupivakain

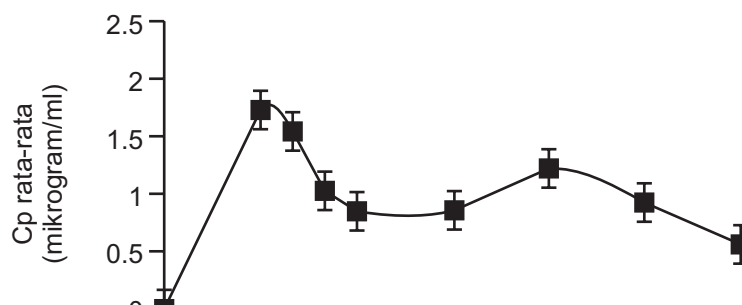
0,5% isobarik sebesar 15ml (75mg) secara epidural lumbal dan darah diambil pada menit ke-0; 15; 20; 25; 30; 45; 60; 90 melalui vena kemudian ditetapkan kadar bupivakain dengan metode preparasi Ha *et al*, 1984 yang dimodifikasi menggunakan alat *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Pengukuran efek sensorik dilakukan dengan alat *pinprick test* pada daerah T10-T6

Analisa 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*)) setelah itu, parameter ini dihubungkan dengan kadar albumin dan dermatom efek blok sensorik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Panjang gelombang bupivakain yang digunakan dalam penelitian ini adalah 210 nm (Qinn dkk., 2010). Hasil validasi metode adalah metode yang digunakan memiliki nilai selektivitas sebesar $\alpha > 1$ dengan waktu retensi puncak pada menit 3,383 menit. Hasil regresi linier antara kadar bupivakain (x) dengan luas area kromatogram (y) didapatkan persamaan $y = 116.143,27x - 9.140,96$ ($r^2=0,998$). Pada kriteria presisi, keseluruhan data juga memenuhi persyaratan nilai kesalahan acak yaitu $<15\%$ dan nilai HORRAT < 2 , sehingga dapat disimpulkan bahwa metode analisis yang digunakan baik. (LOD = $0,255\mu\text{g/mL}$; LLOQ = $0,425\mu\text{g/mL}$; LOQ = $0,85\mu\text{g/mL}$).

Pada gambar 1 dapat dilihat bahwa grafik kadar rata-rata bupivakain dalam plasma menunjukkan bahwa bupivakain memiliki 3 fase ekstravaskular (absorpsi, distribusi, dan eliminasi). Adapun nilai parameter



Gambar 1. Grafik kadar bupivakain rata-rata dalam plasma (n=7) vs waktu setelah pemberian secara epidural lumbal pada pasien preeklampsia yang menjalani SC

farmakokinetik bupivakain dosis 75 mg secara epidural pada pasien preeklampsia dapat dilihat pada tabel I.

Nilai AUC_{total} rata-rata pada tabel I sebesar $116 \pm 37,6$ $\mu\text{g} \cdot \text{menit}/\text{ml}$ dengan kisaran antara 86-160 $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{menit}$. Nilai AUC merupakan parameter yang menggambarkan banyaknya obat yang masuk ke sirkulasi sistemik. Hal ini dapat diambil kesimpulan bahwa banyaknya obat yang masuk ke sirkulasi sistemik pada pasien preeklampsia sebesar 116 $\mu\text{g} \cdot \text{menit}/\text{ml}$. Nilai $AUMC_{total}$ rata-rata pada penelitian ini sebesar 9187,5, nilai parameter ini menunjukkan bahwa kadar obat pada waktu tak terhingga sebesar nilai tersebut. Nilai MRT (*mean residence time*) pada penelitian ini bervariasi tiap-tiap pasien. Rata-rata nilai MRT pasien sebesar $102,5 \pm 67,62$ menit, hal ini menunjukkan bahwa lama tinggal rata-rata obat di dalam sistem sirkulasi dan jaringan sebesar nilai tersebut. Perbedaan nilai parameter farmakokinetik ini pada pasien bervariasi disebabkan karena jumlah kadar protein plasma yang berbeda-beda antar individu. Ramanathan

dkk., 1986 menyebutkan bahwa AUC pada pasien preeklampsia ($18,5 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{jam}$).

Pada gambar 2 menunjukkan bahwa peningkatan kadar albumin plasma pada pasien akan mengakibatkan penurunan harga AUC total. Hubungan antara kedua variabel ini tidak linear seperti yang terlihat pada gambar 2 dengan nilai $r^2 = 0,3928$ ($p > 0,05$). Bupivakain merupakan obat mempunyai ikatan protein plasma yang tinggi (95,6%), bersifat lipofilik (Sweetman, 2009). Protein yang menunjukkan ikatan yang signifikan dengan bupivakain adalah α_1 - Acid Glycoprotein (AAG) (Ritschel dan Kearns, 2004). Kondisi patologik dapat merubah kadar protein darah termasuk albumin dan AAG, sehingga mengubah fraksi obat bebas dan disposisinya di dalam tubuh (Burton dkk., 2006).

Kadar obat yang diukur dalam penelitian ini merupakan kadar obat total. Kadar obat total terdiri atas obat bebas dan obat yang terikat protein (Burton dkk., 2006). Pada hasil penelitian penurunan kadar albumin pada pasien berhubungan dengan penurunan AAG

Tabel I. Nilai parameter farmakokinetika bupivakain dosis 75mg secara epidural lumbal pada pasien preeklampsia

No	Pasien	AUC_{total} ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{menit}$)	$AUMC_{total}$ ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{menit}^2$)	MRT (menit)
1	A	86,42	4542,86	52,57
2	B	100,63	4763,05	47,33
3	C	57,07	4341,35	113,08
4	D	114,55	18776,73	163,92
5	E	140,13	6246,32	44,57
6	F	160,43	14033,81	220,62
7	G	153,16	11608,79	75,79
Nilai rata-rata		$116 \pm 37,6$	$9187,5 \pm 5694,8$	$102,5 \pm 67,62$



Gambar 2. Grafik kadar albumin pasien preeklampsia vs AUC_{tot} bupivakain secara epidural lumbal yang menjalani SC ($p > 0,05$)

(Honger, 1968) yang mengakibatkan peningkatan kadar AUC bebas. Ikatan obat dengan protein di dalam darah bersifat reversibel, sehingga dengan berjalannya waktu maka obat yang terikat dengan protein akan habis tereliminasi. Apabila dilakukan pemberian berulang pada pasien yang memiliki nilai albumin yang besar, maka akan berbahaya karena akan terjadi penumpukan kadar obat dalam darah yang berasal dari lepasnya ikatan protein plasma dari jaringan-jaringan lain (Ritschel dan Kearns, 2004).

Parameter farmakokinetik yang langsung dipengaruhi oleh faktor fisiologis adalah parameter primer yaitu V_d dan Cl . AUC merupakan parameter turunan yang harganya tidak semata-mata bergantung dari harga parameter farmakokinetik primer, tetapi juga dosis dan kecepatan pemberian obat. Pada penelitian ini, dosis yang digunakan masing-masing pasien homogen yaitu 75mg, sedangkan berat badan pasien bervariasi, sehingga AUC yang dihasilkan bervariasi. Pada tabel II dapat dilihat AUC berdasarkan kadar albumin masing-masing pasien.

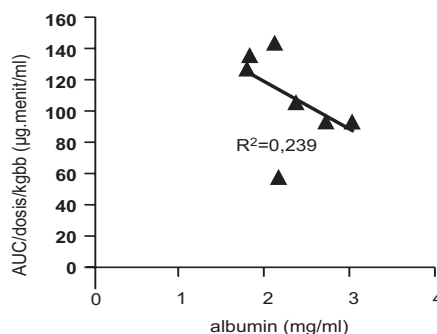
Pada tabel II dapat diperhatikan bahwa perbedaan kadar albumin plasma pasien mempengaruhi AUC/dosis/kgBB bupivakain masing-masing pasien. Pada pasien E dengan kadar albumin 2,11mg/dL didapatkan hasil AUC/dosis/kgbb sebesar 143,37 $\mu\text{g/ml.menit}$ lebih tinggi dibandingkan dengan pasien A yang memiliki kadar albumin 3,02 mg/dL dengan harga AUC dosis/kgbb sebesar 93,42 $\mu\text{g/ml.menit}$. Perbedaan ini disebabkan karena perbedaan jumlah lemak dalam tubuh masing-masing pasien, sehingga sangat penting penetapan dosis per masing-masing individu.

Pada gambar 3 dapat dilihat bahwa kadar albumin plasma pasien preeklampsia dengan AUC/dosis/kgbb bupivakain berkorelasi dengan nilai $r^2 = 0,2392$ yang mengartikan bahwa korelasi antara kedua variabel ini lemah ($p > 0,05$).

Pada tabel III dapat ditunjukkan bahwa AUC total paling tinggi terdapat pasien F sebesar 160,43 $\mu\text{g/ml.menit}$ yang menghasilkan efek dermatom blok sensorik terletak pada T8, sedangkan pada pasien B yang memiliki AUC 100,63 $\mu\text{g/ml.menit}$ menghasilkan efek dermatom blok sensorik

Tabel II . Kadar albumin dengan AUC/dosis/kgBB bupivakain secara epidural lumbal pada pasien preeklampsia yang menjalani SC

Pasien	Berat Badan (kg)	Kadar albumin (mg/dL)	AUC dosis/kg
A	81	3,02	93,42
B	70	2,72	93,95
C	77	2,16	58,59
D	70	2,35	106,9
E	77	2,11	143,87
F	60	1,8	128
G	66	1,82	135,53
		2,28 $\pm$ 0,45	108,6 $\pm$ 29,7



Gambar 3. Grafik kadar albumin plasma pasien preeklampsia vs AUC/dosis/kgbb bupivakain 0,5% isobarik secara epidural lumbal ($p > 0,05$)

terletak pada T9.

Pada gambar 4 dapat dilihat bahwa pada pasien F yang memiliki nilai AUC paling besar, dermatom efek blok sensorik terletak pada T8, yang artinya bahwa pada T8 pasien lebih merasakan kenyamanan untuk mengurangi nyeri saat SC, hal ini disebabkan karena dermatom T8 berada pada daerah diatas pusar, dibandingkan pada pasien B yang memiliki nilai AUC lebih rendah daripada pasien F dan E yang terletak pada dermatom T9. Dermatome T9 berada bertepatan pusar, sehingga ketika akan dilakukan SC pasien masih merasakan sakit, karena blok sensorik dari obat bupivakain hanya sampai pusar. Dermatome T6-T8 adalah efek blok sensorik yang diharapkan, karena pada daerah tersebut membuat pasien nyaman dan tidak merasa nyeri ketika melakukan operasi SC.

Pada penelitian ini kadar yang diukur merupakan kadar obat total, sehingga untuk membedakan antara jumlah fraksi obat bebas (*unbound*) dengan obat terikat protein plasma (*bound*) sulit dilakukan. Peningkatan harga AUC total pada penelitian ini tidak berkorelasi dengan peningkatan efek yang diharapkan ditubuh, karena hanya fraksi obat bebas (*unbound*) yang

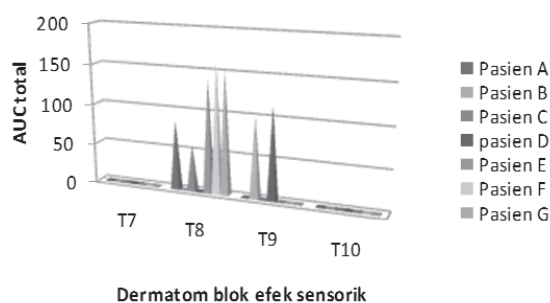
dapat menimbulkan efek. Semakin tinggi fraksi obat bebas (*unbound*) dalam tubuh, maka efek yang dihasilkan juga semakin tinggi dan dikhawatirkan akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Hal ini merupakan kelemahan dalam penelitian ini, karena tidak adanya data fraksi obat bebas dalam plasma sehingga data yang disampaikan terbatas. Pengukuran kadar obat bebas (*unbound*) tidak dilakukan karena diperlukan alat untuk ultrafiltrasi dan dialisis dalam plasma. Selain itu, pengukuran kadar AAG juga tidak dilakukan, karena memerlukan prosedur radial immunodiffusion (McCrae dkk., 1997).

KESIMPULAN

Profil farmakokinetik bupivakain pada pasien preeklampsia yang menjalani SC dengan teknik anestesi epidural lumbal didapatkan nilai AUC_{total} rata-rata ($116 \pm 37,6 \mu\text{g/ml.menit}$), $AUMC_{total}$ rata-rata ($9187,5 \pm 5694,8 \mu\text{g/ml.menit}^2$), MRT rata-rata ($102,5 \pm 67,62$ menit). Tidak terdapat hubungan antara kadar protein plasma dengan profil farmakokinetik bupivakain setelah pemberian epidural lumbal pada pasien preeklampsia yang menjalani *Sectio Caesarea* ($p > 0,05$)

Tabel III . Dermatome blok efek sensorik vs AUC total bupivakain secara epidural lumbal pada pasien preeklampsia yang menjalani SC

No	Pasien	AUC total ($\mu\text{g/ml.menit}$)	Dermatome blok sensorik
1	A	86,42	T8
2	B	100,63	T9
3	C	57,07	T8
4	D	114,55	T9
5	E	140,13	T8
6	F	160,43	T8
7	G	153,16	T8



Gambar 4. Hubungan dermatome blok efek sensorik vs AUC total bupivakain pada pasien preeklampsia yang menjalani SC secara epidural lumbal

DAFTAR PUSTAKA

- Burton, M.E., Shaw, L.M., Schentag, J.J., Evans, W.E., 2006, *Applied pharmacokinetics & Pharmacodynamics" principles of therapeutic Drug Monitoring"* fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York
- Cunningham . F.G, Levedo K.J, Bloom S.L, Hauth J.C, Rouse D.J, Spong C.Y., 2010, *Williams Obstetrics 23 rd Edition*, Ms Graw Hill, New York, Hal 708-710;713.
- Ha, H. K., Funk B, R Helmut, Gerber, Follath F, 1984, Determination of Bupivacaine in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *Anesth Analg.* 63:448-50
- Honger, P.E., 1968, Albumin Metabolism in Preeclampsia, *Scand. J.Clin.Lab.Invest.* Vol 22, No 3:177-184.
- Lacy C F., Armstrong L L., Goldman M P., Lance L L (ed)., 2012-2013, *Drug Information Handbook*, Lexi-Comp. Inc.
- McCrae, A.F., Westerling, P., McClure, J.H., 1997, Pharmacokinetic and clinical study of ropivacain and bupivacaine in women receiving extradural analgesia in labour, *British Journal Of Anaesthesia.* 79: 558-562.
- Qinn, W.W., Jiao, Z., Shi, X. J., Zhang, J., Li, Z.D., Cui, X. Y., 2010, Simultaneous Determination of Procaine, Lidocaine, Ropivacaine, Tetracaine and Bupivacaine in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, A.878(15-16): 1185-9.
- Ramanathan J, Bottorff M, Jeter J.N, Khalil M, Sibai B.M, 1986, The Pharmacokinetics and Maternal and Neonatal Effects of Epidural Lidocaine in Preeclampsia, *Anesthesia and Analgesia.* Vol 65(2):120-126
- Ritschel W.A dan Kearns GL, 2004, *Handbook of Basic Pharmacokinetics- including Clinical Applications*, 6th ed, AphA, Washington.
- Sweetman, S. C., 2009, *Martindale Thirty-sixth edition*, Pharmaceutical Press, London