

# PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG 30 MENIT PASCA INSISI PADA PASIEN BEDAH ONKOLOGI YANG MENDAPATKAN 0,5 MG/KGBB KETAMIN PREINSISI

## ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Syarat dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:
KUSWIYONO
G2A004097

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing artikel karya tulis ilmiah dari:

Nama : Kuswiyono

NIM : G2A004097

Fakultas : Kedokteran

Universitas : Universitas Diponegoro Semarang

Tingkat : Program Pendidikan Sarjana

Bagian : Anestesiologi

Judul : Perubahan Tekanan Darah dan Laju Jantung 30 Menit

Pasca Insisi pada Pasien Bedah Onkologi yang Mendapatkan 0,5 mg/kgBB Ketamin Preinsisi

Pembimbing : dr.Uripno Budiono,Sp.An(K)

Semarang, 28 Juni 2008 Dosen Pembimbing,

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

## HALAMAN PENGESAHAN

# PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG 30 MENIT PASCA INSISI PADA PASIEN BEDAH ONKOLOGI YANG MENDAPATKAN 0,5 MG/KGBB KETAMIN PREINSISI

Disusun oleh:

## **KUSWIYONO**

### G2A004097

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Artikel Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 25 Agustus 2008 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan

Semarang, 27 Agustus 2008

Ketua Penguji

Penguji

Dr. Tri Indah Winarni, Msi. Med NIP. 123. 163. 892 Prof. dr. H. Marwoto, Sp. An(KIC) NIP. 130 615 880

Pembimbing

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

# THE CHANGE OF BLOOD PRESSURE AND HEART RATE 30 MINUTES POST INCISION IN ONCOLOGY SURGERY PATIENTS THAT GOT PREINCISION KETAMINE 0,5 MG/KGBB

# Kuswiyono<sup>1</sup>, Uripno Budiono<sup>2</sup>

## **ABSTRACT**

**Background:** Ketamine is a general anesthetic drug with rapid action, which given intramuscularly or intravenously and may take a role as a monoanesthetics drug that cause an analgesia, absent of conciousness, and immobilitation. It is very different from almost of the other anesthetic drugs, stimulates cardiovascular system, which cause increasing of heart rate, stroke volume, arterial pressure, and miocardial oxygen consumption. Blood pressure usually increases progressively in the first 3-5 minutes after intravenous ketamine injection and then decrease to the normal level in next 10-20 minutes.

**Objective:** To define the change of blood pressure and heart rate in oncology surgery patients that got preincision ketamine 0,5 mg/kgBW

Methods: The methodology of study was retrospective observational design. The study was conducted in April to June 2008. Secondary data were collected from primary data of dr.Langgeng Raharjo's article which titled "Efektivitas Ketamin sebagai Analgesia Preemptif Terhadap Nyeri Pasca Bedah Onkologi". Subjects were patient of oncology surgery in Central Surgery Installation of dr.Kariadi General Hospital. Subjects were divided into 2 groups, group 1 got 0,5 kg/BW ketamine iv and group 2 got 10 ml saline iv. Data researched were blood pressure and heart rate in both of groups. They were analyzed statistically using SPSS Version 15 with Mann-Whitney test.

**Results:** Delta ( $\Delta$ ) mean of systolic pressure in group 1 is higher than group 2 but is not significantly different (p=0,810). The other way,  $\Delta$  mean of diastolic pressure group 2 is higher than group 1 but is not significantly different (p=0,939). While,  $\Delta$  mean of heart rate group 2 is higher than group 1 but is not significantly different (p=0,693).

**Conclusion:** At 30 minutes post incision, induction of preincision ketamine 0,5 mg/kgBW did not significantly leads to increasing of systolic blood pressure but doesn't increase diastolic blood pressure and heart rate in oncology surgery patients.

**Key words:** intravenous ketamine, blood pressure, heart rate.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Undergraduate Student of Medical Faculty, Diponegoro University Semarang

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Staff of Anaesthesiology Department, Medical Faculty, Diponegoro University / Dr.Kariadi General Hospital Semarang

## PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG 30 MENIT PASCA INSISI PADA PASIEN BEDAH ONKOLOGI YANG MENDAPATKAN 0,5 MG/KGBB KETAMIN PREINSISI

# Kuswiyono<sup>1</sup>, Uripno Budiono<sup>2</sup>

## **ABSTRAK**

Latar Belakang: Ketamin merupakan suatu anestetik umum kerja cepat yang diberikan secara intramuskular dan intravena dan dapat menjadi obat anestetik tunggal, yaitu dapat menimbulkan analgesia, amnesia, hilangnya kesadaran dan imobilisasi. Sangat berbeda dengan hampir semua anestetik lain, ketamin menstimulir sistem kardiovaskuler, menyebabkan peningkatan denyut jantung, peningkatan isi sekuncup, tekanan darah arteri dan konsumsi oksigen miokard. Biasanya tekanan darah naik secara progresif selama 3 - 5 menit pertama setelah injeksi ketamin intravena dan kemudian turun ke batas normal dalam 10 - 20 menit berikutnya.

**Tujuan :** Mengetahui perubahan tekanan darah dan laju jantung 30 menit pasca insisi pada pasien bedah onkologi yang mendapatkan 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi.

Metode: Metode penelitian ini dilakukan dengan rancangan observasional retrospektif selama periode April-Juni 2008. Data sekunder diambil dari data primer hasil penelitian dr. Langgeng Raharjo yang berjudul "Efektivitas Ketamin sebagai Analgesia Preemptif Terhadap Nyeri Pasca Bedah Onkologi" yang melakukan pengamatan efek ketamin setelah selang waktu 30 menit pasca bedah yang dilakukan pada bulan Oktober 2007. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani bedah onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu Kelompok I: mendapat 0,5 mg/kgBB ketamin iv setelah induksi sebelum insisi dan Kelompok II: mendapat 10 ml salin isotonik iv setelah induksi sebelum insisi. Data yang diteliti adalah tekanan darah dan frekuensi denyut jantung pada kedua kelompok. Analisa statistik dilakukan dengan uji Mann-Whitney untuk data tekanan darah dan denyut nadi pra bedah dan pasca bedah dengan bantuan Program SPSS 15.

**Hasil**: Rerata  $\Delta$ (delta) sistolik kelompok I lebih tinggi dibanding kelompok II, akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna (p=0,810). Sebaliknya, rerata  $\Delta$  diastolik kelompok I lebih rendah dibanding kelompok II dengan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,939). Sementara itu, rerata  $\Delta$  frekuensi denyut jantung kelompok I lebih rendah dibanding kelompok II, tetapi perbedaan ini juga tidak bermakna (p=0,693).

**Kesimpulan :** Pada 30 menit pasca insisi, pemberian 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi menyebabkan kenaikan tekanan darah sistolik secara tidak signifikan, tetapi tidak menyebabkan kenaikan tekanan darah diastolik dan laju jantung pasien bedah onkologi yang juga tidak signifikan.

Kata kunci: ketamin intravena, tekanan darah, frekuensi denyut jantung.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Anestesiologi/SMF Anestesi RSUP Dr. Kariadi Semarang

## **PENDAHULUAN**

Ketamin merupakan suatu anestetik umum yang bekerja cepat, dan dapat menjadi obat anestetik tunggal, yaitu dapat menimbulkan analgesia, amnesia, hilangnya kesadaran serta imobilisasi. Saat ini ketamin digunakan secara luas, khususnya pada anestesi intravena karena dianggap cukup aman, mudah pemberiannya, dan cukup banyak variasi indikasinya. Ketamin apabila digunakan dengan tepat akan sangat berguna khususnya di tempat dengan sarana dan tenaga ahli anestesi yang terbatas.<sup>1</sup>

Sangat berbeda dengan hampir semua anestetik lain, ketamin menstimulir sistem kardiovaskuler, menyebabkan peningkatan denyut jantung, peningkatan isi sekuncup, tekanan darah arteri dan konsumsi oksigen miokard. Efek kardiovaskuler indirek ini disebabkan oleh stimulasi sentral terhadap sistem saraf simpatis. Yang menyertai perubahan ini adalah kenaikan tekanan arteri pulmonalis dan kerja jantung. Karena alasan ini maka ketamin harus dihindari pada pasien yang mempunyai penyakit arteri koroner, hipertensi yang tidak terkontrol, gagal jantung kongestif, dan aneurisma arterial. Efek depresan miokard langsung dari ketamin dosis besar terlihat melalui blokade simpatis (misalnya transeksi medulla spinalis) atau habisnya simpanan katekolamin (misalnya syok berat tahap akhir). Sebaliknya, efek stimulasi tidak langsung ketamin seringkali bermanfaat pada pasien syok hipovolemik akut.<sup>1</sup>

Stabilitas hemodinamik merupakan suatu indikator penting dari suatu induksi anestesi yang ideal. Tekanan darah dan frekuensi jantung telah menjadi bagian dasar monitoring dan penelitian stabilitas hemodinamik. Hipertensi,

hipotensi, takikardi dan brakikardi adalah hal-hal yang sebaiknya harus dapat dihindari khususnya pada saat induksi anestesi. Banyak faktor yang mempengaruhi status hemodinamik antara lain : status fisik, umur, jenis kelamin, berat badan, kecemasan, nyeri, riwayat pemakaian obat sebelumnya, status hidrasi, suhu tubuh, pilihan obat premedikasi dan induksi anestesi.<sup>2</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan tekanan darah dan laju jantung 30 menit pasca insisi pada pasien bedah onkologi yang mendapatkan 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *observasional retrospektif*. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani bedah onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Oktober 2007. Pengumpulan data dilakukan pada periode April sampai dengan Juni 2008.

Jumlah sampel ditetapkan dengan perghitungan besar sampel untuk uji beda rerata 2 populasi dengan *power* penelitian 90% dan interval kepercayaan 95%. Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan keluar dari kriteria eksklusi dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Sebanyak 42 pasien yang menjalani bedah onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian digunakan sebagai subyek penelitian. Seluruh subyek penelitian masuk dalam kategori ASA I-II, rentang usia 16 – 65 tahun, tidak ada catatan memiliki kelainan jantung

ataupun kelainan lain yang dapat mempengaruhi hemodinamik, mendapatkan 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi intravena yang diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 10 mg per cc.

Parameter yang dicatat adalah tekanan darah dan denyut jantung subyek penelitian 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi dan pada menit 30 pasca insisi. Seluruh pengukuran diasumsikan menggunakan alat yang sama oleh karena tindakan bedah dilakukan di ruang operasi yang sama. Selama kurun waktu penelitian tidak ada laporan penggantian alat monitor untuk untuk tindakan di ruang tersebut.

Perbedaan tekanan darah dan denyut jantung sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok diuji dengan uji normalitas untuk mengetahui distribusi datanya normal atau tidak. Jika data berdistribusi normal, maka data diuji dengan uji t tidak berpasangan. Sedangkan jika data berdistribusi tidak normal, maka data harus ditransformasikan untuk kemudian diuji kembali normalitasnya. Jika data hasil transformasi berdistribusi normal, maka diuji dengan uji t tidak berpasangan, namun jika data tetap berdistribusi tidak normal, maka data dianalisis dengan uji Mann-Whitney. Uji statistik menggunakan program SPSS 15. Perbedaan dianggap bermakna apabila p < 0,05.

## HASIL PENELITIAN

Subyek penelitian ini adalah penderita yang menjalani operasi atau tindakan bedah elektif di bidang bedah onkologi dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Jumlah subyek penelitian 42 orang penderita status fisik ASA I, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 21 orang penderita kelompok perlakuan mendapat 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi intravena dan 21 orang kelompok kontrol yang mendapat NaCl 0,9%.

Umur, jenis kelamin dan pendidikan subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Data demografi subyek penelitian

	•			
	Kelompok	Kelompok		_
Variabel	Perlakuan	Kontrol	р	
Variaber	(n=21)	(n=21)	•	
Umur (tahun)	$40,05 \pm 14,84$	$43,71 \pm 14,10$		0,417 1
Jenis kelamin (% dan n)				
Laki-laki	7 (33,3%)	5 (23,8%)		$0,500^{2}$
Perempuan	14 (66,6%)	16 (76,2%)		
Pendidikan (% dan n)	, ,			
SD	12 (57,1%)	13 (61,9%)		$0,698^{\ 2}$
SMP	6 (28,6%)	6 (28,6%)		
SMA	3 (14,3%)	2 (9,5%)		

Ket:  $^{1}$  = independent t-test  $^{2}$  = Mann-Whitney test

Subyek penelitian terdiri dari 12 laki-laki dan 30 perempuan. Pada kelompok perlakuan subyek laki-laki sejumlah 7 dan perempuan sejumlah 14, sedangkan pada kelompok kontrol subyek laki-laki ada 5 dan perempuan sejumlah 16 penderita. Rerata umur kelompok premptif adalah 40,05 tahun ( $\pm$  14,84) sedangkan kelompok kontrol 43,71 tahun ( $\pm$  14,10). Selisih umur ini, tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (p=0,417).

Data penderita berdasarkan pendidikan meliputi SD, SMP, SMA, setelah diuji beda tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (p=0,698).

Jenis operasi dan lama operasi ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Jenis Operasi dan Lama Operasi

Tuoti 2. Jenis operasi aan Eana operasi					
	Kelompok	Kelompok			
Variabel	Perlakuan	Kontrol	р		
	(n=21)	(n=21)			
Jenis Operasi (n dan %)					
- Mastektomi	4 (19%)	3 (14,3%)			
- Tiroidektomi	3 (14,3%)	4 (19%)			
- Eksisi soft tissue	8 (38,1%)	10 (47,6%)	$0,802^{-1}$		
- Adenektomi Colli	5 (23,8%)	3 (14,3%)			
- Hemimandibulektomi	1 (4,8%)	1 (4,8%)			
Lama Operasi (menit)	120,95	113,33	$0,565^{2}$		

Ket:  $^{1}$  = Mann-Whitney test  $^{2}$  = independent t-test.

Tekanan darah dan laju jantung subyek penelitian ditampilkan pada tabel

3.

Tabel 3. Delta( $\Delta$ ) tekanan darah dan laju jantung pasien yang menjalani bedah onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi Semarang

	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	
Variabel	(n=21)	(n=21)	p
	Rerata(SB)	Rerata(SB)	
Δ Sistolik (mmHg)	-1,48 (8,96)	-1,67(8,42)	$0,810^{1}$
$\Delta$ Diastolik (mmHg)	-1,48 (8,98)	-0,48(6,88)	$0,939^{1}$
Δ Laju jantung (x/menit)	6,05 (4,15)	6,33(3,84)	0,6931

Ket: <sup>1</sup> = *Mann-Whitney test* SB= Simpangan Baku Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa rerata  $\Delta$  sistolik kelompok perlakuan(I) lebih tinggi dibanding kelompok kontrol(II), akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna (p=0,810). Sebaliknya, rerata  $\Delta$  diastolik kelompok I lebih rendah dibanding kelompok II dengan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,939). Sementara itu, rerata  $\Delta$  laju jantung kelompok I lebih rendah dibanding kelompok II, tetapi perbedaan ini juga tidak bermakna (p=0,693).

### **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata Δ sistolik kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan tekanan darah sistolik pada 30 menit pasca insisi, meskipun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna (*p*=0,810). Kenyataan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa pemberian induksi anestesi dengan ketamin dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik pada orang dewasa sebesar 20 - 40 mmHg, dengan suatu peningkatan sedikit lebih kecil pada tekanan darah diastolik. Yang secara khas, tekanan darah semakin meningkat pada 3 - 5 menit pertama dan kemudian berkurang ke batas normal setelah 10 - 20 menit pasca induksi.<sup>4</sup>

Sebaliknya, rerata  $\Delta$  diastolik kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan tidak terjadi peningkatan tekanan darah diastolik pada 30 menit pasca insisi, meskipun secara statistik tidak bermakna(p=0,939). Kenyataan ini berbeda dengan hasil

penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya peningkatan tekanan darah diastolik pada induksi anestesi dengan ketamin.<sup>4-6</sup>

Sementara itu, rerata  $\Delta$  laju jantung kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan tidak terjadi peningkatan laju jantung pada 30 menit pasca insisi, meskipun secara statistik perbedaan ini juga tidak bermakna (p=0,693). Kenyataan ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya peningkatan laju jantung sekitar 20 % pada induksi anestesi dengan ketamin.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini, pada kelompok perlakuan tidak terjadi peningkatan tekanan darah diastolik dan laju jantung 30 menit pasca insisi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dosis ketamin yang dipakai pada penelitian ini adalah 0,5 kg/BB iv, sedangkan ketamin bisa menyebabkan peningkatan tekanan darah diastolik dan frekuensi denyut jantung dengan dosis 2 kg/BB ketamin. Selain itu, hal ini juga bisa disebabkan karena pada penelitian ini pengukuran tekanan darah dilakukan pada 30 menit pasca pemberian ketamin, sedangkan dengan ketamin tekanan darah semakin meningkat pada 3 - 5 menit pertama dan kemudian berkurang ke batas normal setelah 10 - 20 menit pasca induksi. <sup>4</sup> Kemungkinan lain juga bisa disebabkan karena variasi individual pasien terhadap respons kardiovaskular dan validitas alat –alat yang digunakan. <sup>7</sup>

Keadaan psikis pasien juga merupakan faktor yang sangat mempengaruhi terjadinya perubahan hemodinamik. Ketakutan dan kecemasan pasien dalam menghadapi berbagai tindakan operasi dapat menjadi stimulus terjadinya respon

stres.<sup>8,9</sup> Namun dalam keadaan teranestesi keadaan psikis pasien dapat dikesampingkan.

Ketamin menyebabkan akan rangsangan ringan pada sistem kardiovaskular seperti peningkatan tekanan darah akan naik sekitar 25% yaitu terjadi kenaikan tekanan sistolik antara 20-30 mmHg dan kenaikan denyut jantung sekitar 20%. Semua efek ini akibat kenaikan beban jantung. 10 Ketamin dilaporkan menyebabkan peningkatan aktivitas saraf simpatis dan mengubah keseimbangan aktivitas sistem saraf otonom kearah aktivitas saraf simpatis.<sup>11</sup> Peningkatan saraf simpatis akan meningkatkan tahanan perifer dan denyut jantung. Perubahan kedua parameter hemodinamik ini akan menyebabkan peningkatan tekanan darah, akan tetapi secara klinis kenaikannya masih dalam batas normal.

## **KESIMPULAN**

Pada 30 menit pasca insisi, pemberian 0,5 mg/kgBB ketamin preinsisi menyebabkan kenaikan tekanan darah sistolik secara tidak signifikan, tetapi tidak menyebabkan kenaikan tekanan darah diastolik dan laju jantung pasien bedah onkologi yang juga tidak signifikan.

### **SARAN**

- Ketamin preinsisi dengan dosis 0,5 mg/kgBB intravena cukup aman untuk diberikan pada operasi pasien-pasien dengan penyakit arteri koroner, hipertensi yang tidak terkontrol, gagal jantung kongestif, dan aneurisma arterial.
- Perlu penelitian yang lebih lanjut dengan variasi dosis dan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada:

- 1. dr. Uripno Budiono Sp. An selaku dosen pembimbing.
- 2. dr. Langgeng Raharjo selaku residen pembimbing.
- 3. Prof. dr. H. Marwoto, Sp. An. KIC selaku reviewer proposal karya tulis ilmiah.
- 4. Staf bagian anestesi Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi.
- 5. Semua pihak yang telah membantu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Lunn JN, Chandrata L, Suyono J.Catatan Kuliah Anestesi. Jakarta: EGC;
   2004: 56-7.
- 2. Sellgren J, Ejnell H, Elam M. Sympathetic muscle nerve activity, pheriferal blood flow, and baroreceptor reflexes in human during propofol anesthesia and surgery. Anesthesiology 1994: 534-44.
- 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.
- Stoelting RK. Nonbarbiturate induction drugs. In: Pharmacology and Physiology in anesthetic practice. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1991:27054 –126.
- 5. Miller RD. Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 240-4.
- 6. Kay B. Total intravenous anesthesia. Amsterdam: Elsevier Science Publisher BV; 1991: 125-35.
- 7. Tomlinson A. Ketamine, Practical Procedure. [serial online] 1994 [cited 2008 Jun 25]. Available at http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/acrobat/update 04.pdf.
- 8. Robin JH, John CR. Pain management, handbook of critical care. Singapore: Mc Graw-Hill Inc; 1994: 40-52.

- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery, endocrine and metabolic disorders in anaesthesia and intensive care. BrJ Anaessth 2000; 85: 109-17.
- Muhiman M, Thaib RM, Sunatrio S, Dahlan R. Anestesiologi. Edisi I.
   Jakarta: CV. Infomedika; 1989: 65-9.
- 11. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Kimitoshi N, Bando K, Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. Can J Anaesthesy 1995; 42(11): 1003-9.