

# Efektivitas Klonidin Dosis 2 Mcg/Kg di Awal Induksi Dalam Menurunkan Angka Kejadian *Emergence Delirium* Pada Pasien Anak yang Menjalani Operasi Mata

Kadek Yogi Mahendra, Andi Ade Wijaya, Rahendra

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RS Cipto Mangunkusumo  
Jalan Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430, Indonesia

*E-mail: kymahendra26@gmail.com*

## Abstrak

**Latar belakang.** *Emergence delirium* (ED) adalah suatu kondisi yang umum terjadi, pada pasien anak-anak yang menjalani pembedahan, dimana anak menjadi sangat agitasi, memberontak, dan sulit untuk diredakan serta berpotensi membahayakan dirinya sendiri maupun orang lain dengan insidensi di RSCM sebesar 39,7%. Etiologi, faktor resiko, dan patofisiologi diperkirakan multifaktorial. Berbagai upaya dan strategi telah diusahakan untuk mencegah kejadian tidak menyenangkan ini.

**Metode.** Penelitian uji klinik acak tersamar ganda pada anak usia 1-8 tahun yang menjalani operasi mata dengan anestesia umum di OK Kirana FKUI-RSCM pada bulan Januari-Maret 2020. Sebanyak 108 subjek didapatkan dengan metode konsekutif yang dirandomisasi menjadi dua kelompok. Kelompok klonidin ( $n = 54$ ) mendapat klonidin 2 mcg/kgbb bolus IV lambat saat induksi anestesia, sedangkan kontrol ( $n = 54$ ) mendapat NaCl 0,9%. Kejadian ED, waktu pulih, waktu pindah, derajat nyeri, dan efek samping hipotensi dan bradikardia selama dan pascaoperasi dicatat. ED dinilai dengan *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED).

**Hasil.** Kejadian ED pada kelompok klonidin sebesar 29,6% sedangkan kontrol 31,5% (IK 95% 0,481-2,475;  $p=0,835$ ). Waktu pulih kelompok klonidin memiliki nilai rerata 6 menit dibandingkan kelompok kontrol selama 5 menit ( $p=0,998$ ). Nyeri sedang dirasakan pada 3,7% kelompok klonidin berbanding 0% pada kelompok kontrol. Hipotensi dialami pada 1 pasien di kelompok klonidin dan 1 pasien di kelompok kontrol, sedangkan bradikardia ditemukan pada 2 pasien di kelompok klonidin dan 3 pasien di kelompok kontrol

**Simpulan.** Pemberian klonidin 2 mcg/kgbb bolus IV lambat di awal induksi tidak lebih efektif dibanding plasebo dalam mencegah kejadian ED pada pasien anak yang menjalani operasi mata

**Kata Kunci:** : *emergence delirium*, klonidin, kontrol, pasien anak, operasi mata, pembiusan umum

# Effectiveness Clonidine 2 Mcg/KgBW during Anesthesia Induction to Reduce Emergence Delirium Rate in Pediatric Patient Underwent Eye Surgery

## Abstract

**Background.** *Emergence delirium (ED) is a common condition in pediatric patient after surgery, when they become agitated, difficult to calm and could be harmful for themselves or people around with incidence 39,7% in RSCM. Etiology, risk factor, and pathophysiology are multifactorial. Some efforts and strategies have been attempted to reduce this unpleasant incident*

**Methods.** *This was a double-blind randomized clinical trial on children aged 1-8 years old underwent eye surgery under general anesthesia in OR Kirana FKUI-RSCM on January until March 2020. One hundred eight subjects were included using consecutive sampling method and randomized into two groups. Clonidine group (n=54) was given clonidine 2 mcg/kgbw slow intravenous injection during anesthesia induction while control group (n=54) was given NaCl 0,9%. Incidence of ED, recovery time, pain scale, during and postoperative hypotension and bradycardia were observed. Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) scale was used to assess ED.*

**Results.** *Incidence of ED in clonidine group was 29,6% while in control group was 31,5% (IK 95% 0,481-2,475; p=0,835). Recovery time in clonidine group was 6 minutes and control group was 5 minutes (p=0,998). There was 3,7% in subject group was in moderate pain and 0% in control group. Hypotension was suffered by each 1 subject in both group and bradycardia suffered in 2 patient in clonidine group compared to 3 patients in control group*

**Conclusion.** *Administration of clonidine 2 mg/kg as a slow intravenous injection right after induction was not effective to prevent the incidence of ED in children underwent eye surgery.*

**Keywords:** *emergence delirium, clonidine, control, pediatric patient, eye surgery, general anesthesia*

## Pendahuluan

*Emergence delirium (ED) atau emergence agitation (EA) adalah suatu kondisi yang umum terjadi pada pasien anak-anak yang menjalani pembedahan, dimana anak menjadi sangat agitasi, memberontak, menangis kencang, berteriak, dan sulit untuk diredakan<sup>1-3</sup>. Kondisi ini dapat menyebabkan pasien mencederai diri sendiri maupun orang sekitarnya, serta menyebabkan hal lainnya seperti luka operasi terbuka ataupun akses infus terlepas. Hal ini juga dapat menimbulkan kecemasan dan ketidakpuasan dari orang tua pasien.*

*Angka kejadian emergence delirium di RSCM adalah sebesar 39,7 % pada seluruh pasien anak yang menjalani pembiusan dengan anestesi inhalasi.*

Etiologi, faktor pencetus, dan patofisiologi ED masih belum diketahui secara pasti, walaupun diperkirakan penyebabnya adalah multifaktorial<sup>2,3</sup>. Seiring dengan ditemukannya zat anestesi inhalasi yang dapat bekerja cepat seperti sevofluran dan desfluran, angka kejadian ED semakin meningkat.

Usaha preventif dan terapi terus dilakukan untuk menurunkan insidensi terjadinya kondisi yang tidak menyenangkan ini. Beberapa obat seperti propofol, thiopental,  $\alpha$ 2-agonis adrenergik, golongan benzodiazepin, analgetik opioid dan non-opioid telah digunakan sebagai pencegahan terjadinya ED. Klonidin sebagai obat golongan  $\alpha$ 2 adrenergik agonis memiliki efek sedatif dan efek antiadrenergik yang dipercaya dapat digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan agitasi. Klonidin diperkirakan cukup efektif karena dapat membuat pasien lebih tenang dan mengurangi rasa nyeri yang dialami pasien.

## **Metodologi Penelitian**

### *Desain Penelitian*

Penelitian yang dilakukan dengan uji klinis acak tersamar dengan tujuan mengetahui efektivitas pemberian klonidin dosis 2 mcg/kgbb sewaktu induksi untuk menurunkan angka kejadian *emergence delirium* pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan anestesi umum inhalasi.

### *Kriteria Inklusi dan Eksklusi*

#### Kriteria Penerimaan

1. Pasien yang akan menjalani operasi berencana dalam anestesia umum inhalasi
2. Pasien dengan rencana operasi dalam anestesia umum menggunakan gas anestesia sevofluran
3. Pasien dengan jenis kelamin laki-laki atau perempuan
4. Pasien anak dengan usia 1 – 8 tahun
5. Pasien dengan status fisik *American Society of Anesthesiologist (ASA)* 1-2
6. Lama operasi antara 30 menit sampai dengan 4 jam

#### Kriteria Penolakan

1. Pasien tidak bersedia mengikuti penelitian
2. Pasien yang akan menjalani operasi darurat
3. Pasien dengan rencana perawatan pascaoperasi di *Pediatric Intensive Care Unit (PICU)*

4. Pasien dengan gangguan psikologis atau neurologis dan atau dalam terapi obat-obat sedasi, yang menyebabkan anak cenderung kurang aktif dan responsif
5. Pasien dengan riwayat alergi klonidin
6. Pasien dengan kesulitan atau prediksi sulit intubasi dan ventilasi
7. Pasien dengan instabilitas hemodinamik perioperatif
8. Lama operasi kurang dari 30 menit atau lebih dari 4 jam
9. Pasien dengan rencana operasi enukleasi dan strabismus

#### Kriteria Pengeluaran

1. Pasien mengalami kegawatdaruratan selama periode perioperatif
2. Terjadi reaksi alergi terhadap klonidin
3. Terjadi laringospasme saat induksi atau *emergence*
4. Pasien secara tidak terencana membutuhkan perawatan pascaoperasi di PICU dengan atau tanpa bantuan ventilasi mekanik
5. Lama operasi lebih cepat dari 30 menit atau memanjang lebih dari 4 jam

#### *Protokol Penelitian*

##### Randomisasi

Amplop tertutup bernomor hasil randomisasi diberikan kepada residen/dokter anesthesiologi yang bertugas dan akan dibuka pada pengakhiran anestesia. Pasien dapat masuk ke dalam kelompok klonidin atau kelompok kontrol sesuai amplop yang didapat.

##### Persiapan anestesi dan pembedahan

Semua subjek yang ikut serta dalam penelitian hingga masuk ke kamar operasi dengan pendampingan orang tua

##### Anestesia

Pasien yang masuk ke kamar operasi dengan didampingi orang tua pasien diinduksi dengan sevofluran 8v%, dilakukan pemasangan alat pemantauan antara lain oksimetri denyut, elektrokardiogram, pengukur tekanan darah non-invasif, dan kapnograf. Dilakukan pemasangan infus untuk jalur obat anestesia. Pemeliharaan anestesia dengan sevofluran 1 MAC (2-2,5 v%). Ventilasi mekanik diberikan dengan volume tidal 6-8 ml/kgbb dan dengan target *end-tidal* CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) antara 35-45 mmHg.

##### Pemberian klonidin dilakukan saat induksi

Residen/dokter anestesiologi yang bertugas membuka amplop dan melihat alokasi subjek ke dalam kelompok klonidin atau kontrol tanpa diketahui peneliti. Subjek yang masuk ke dalam kelompok klonidin, diberikan klonidin bolus intravena dosis 2 mcg/kgbb bolus lambat kurang lebih 5 detik. Pada kelompok kontrol tidak diberikan klonidin.

#### Pengakhiran anestesia

Menjelang operasi selesai, pasien dipastikan sudah mendapat antiemetik dan analgetika parasetamol 15 mg/kgbb intravena. Gas sevofluran dihentikan dan diberikan aliran gas tinggi. Untuk mencegah risiko rekurarisasi, dapat diberikan *reversal* neostigmin dosis 0,08 mg/kg dan sulfas atropin dosis 0,02 mg/kg intravena.

#### Eksersi alat bantu nafas

Semua subjek dilakukan eksersi setelah pasien bernapas spontan dengan pola napas reguler dan adekuat. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang pulih untuk pemantauan pascaoperasi. Dicatat waktu yang dibutuhkan oleh pasien mulai dari gas anestesia inhalasi dihentikan hingga eksersi alat bantu nafas

#### Pemantauan di ruang pulih dan penilaian agitasi pascaoperasi

Penilaian ED terhadap subjek dilakukan oleh tim peneliti, yang tidak mengetahui alokasi subjek, begitu pasien tiba hingga 30 menit perawatan di ruang pulih menggunakan skala Aono untuk penapisan awal dan skala PAED. Bila skala Aono  $\geq 3$ , maka penilaian akan dilanjutkan dengan skala PAED dan bila  $< 3$  penilaian tidak dilanjutkan. Diagnosis ED ditegakkan jika pasien mendapat nilai  $\geq 10$  pada skala PAED. Pasien dipantau di ruang pulih hingga didapatkan skor Aldrette  $\geq 9$  tanpa agitasi dan mual-muntah, lalu dicatat waktu yang diperlukan untuk keluar dari ruang pulih. Selama pemantauan di ruang pulih, pasien didampingi oleh orang tuanya.

#### Pemberian *rescue dose* propofol

Bila pasien didiagnosis dengan ED dengan skor PAED  $\geq 16$  di ruang pulih, diberikan *rescue dose* propofol 0,5 mg/kgbb intravena. Pasien lalu diobservasi di ruang pulih, dilakukan manajemen jalan nafas bila diperlukan. Dicatat kemungkinan terjadinya hipotensi, desaturasi, dan mual-muntah. Bila terjadi hipotensi, diberikan cairan kristaloid 20 mg/kgbb intravena.

#### *Analisis Statistik*

Analisis menggunakan Software Statistical Package for Social Scientist (SPSS) 20. Data Univariat berupa demografik dan karakteristik sampel disajikan dalam bentuk numerik dan kategorik sesuai dengan definisi operasional yang telah ditetapkan. Untuk data univariat,

dilakukan uji kesetaraan data antara kelompok intervensi dan kontrol menggunakan uji Levene tes untuk data numerik dan Chi-Square untuk data kategorik. Jika nilai  $p > 0.05$  data ditetapkan setara.

Data univariat numerik juga dilakukan uji normalitas data dengan tes Kolmogorov-Smirnoff (KS). Jika nilai  $p > 0.05$  maka data memiliki sebaran normal dan disajikan dalam bentuk Mean ( $\pm$ Standar Deviasi) dan jika tidak normal disajikan dalam bentuk Median (Min-Maks).

Kemudian dilakukan kembali uji bivariat antara kelompok intervensi dan kontrol dengan variabel independen lainnya. Uji bivariat antara variabel kategorik dengan numerik akan dilakukan uji independen T-Tes untuk sebaran data numerik normal dan Mann-Whitney jika sebaran data numerik tidak normal. Untuk uji bivariat kategorik dengan kategorik menggunakan uji Chi-Square jika syaratnya terpenuhi. Jika tidak terpenuhi, uji menggunakan Fisher exact.

### Hasil Penelitian

Selama periode ini, populasi terjangkau yang didapat sebanyak 117 subjek, dengan 108 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan tanpa ada yang dikeluarkan. Sebanyak 6 sampel tidak memenuhi kriteria penerimaan, dan 3 sampel termasuk kriteria penolakan

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek

Karakteristik	Klonidin (n = 54)	Kontrol (n=54)	Nilai P
Usia <sup>a</sup>	3 (1-8)	5 (1-8)	0,894
Jenis kelamin (%)			0,151
• Laki-laki	34 (62.96)	30 (55.55)	
• Perempuan	20 (37.04)	24 (44.44)	
Berat badan (kg,pembulatan) <sup>a</sup>	15 (6-40)	15 (6-50)	0,614
Status Fisik (%)			0,793
• ASA 1	24 (44.44)	21 (38.89)	
• ASA 2	30 (55.55)	32 (61.10)	
Durasi anestesia (menit) <sup>a</sup>	60 (30-160)	45 (30-180)	0,581
Dosis fentanyl(mcg/kgbb/jam) <sup>a</sup>	0.855 (0-4.5)	1 (0-5)	0,282

a.Disajikan dalam median (minimum-maksimum)

Dari analisis yang dilakukan, didapatkan variabel karakteristik subjek penelitian berupa usia, jenis kelamin, berat badan, status fisik ASA, durasi anestesia, dan dosis fentanil (mcg/kgbb/jam) yang digunakan. Seluruh data telah diolah dengan Levene Test, dan didapatkan hasil bahwa karakteristik pasien seluruhnya setara.

Pada penelitian ini, didapatkan hasil median usia di kelompok klonidin adalah 3 tahun, dengan rentang 1-8 tahun dan median usia di kelompok kontrol adalah 5 tahun dengan rentang 1-8 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa usia 2-7 tahun merupakan faktor resiko terjadinya ED.

#### *Perbandingan Efektivitas dalam Mencegah Emergence Delirium*

Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji chi square, tidak didapatkan perbedaan bermakna angka ED pada kelompok klonidin dibandingkan dengan kelompok kontrol pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan  $p = 0,835$ . Kelompok klonidin yang mengalami ED adalah 16 dari 54 pasien (29,6%), berbanding 17 dari 54 pasien (31,5%) pada kelompok kontrol

Tabel 4.2 Perbandingan kejadian *emergence delirium* antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih proporsi (IK 95%)
Tanpa <i>emergence delirium</i>	38 (70.4)	37 (68.5)	0.835	1.091 (0.481-2.475)
<i>Emergence delirium</i>	16 (29.6)	17 (31.5)		

Lalu dilakukan analisis angka kejadian ED berdasarkan jenis operasi sebagai berikut:

Tabel 4.3 Perbandingan angka kejadian ED berdasarkan jenis operasi mata

Jenis Operasi	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih Proporsi LK 95%
Operasi Katarak <sup>a</sup>				
ED	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,34	0.468 (0.109-2.160)
Tanpa ED	7 (46,7%)	8 (53,3%)		
Operasi bersifat diagnostik <sup>b</sup>				

ED	0(0%)	4 (100%)	0,113	-
Tanpa ED	12 (50%)	12 (50%)		
Operasi Kornea <sup>b</sup>				
ED	3 (42,9%)	4 (57,1%)	1	1.333 (0.214-8.288)
Tanpa ED	7 (50%)	7 (50%)		
Operasi Rekonstruksi <sup>b</sup>				
ED	3 (60%)	2 (40%)	1	1.111 (0.112-10.986)
Tanpa ED	5 (62,5%)	3 (37,5%)		

<sup>a</sup> dilakukan uji chi square

<sup>b</sup> dilakukan uji fisher

Dari hasil analisis statistik, tidak ditemukan perbedaan bermakna kejadian ED di masing-masing grup terhadap jenis operasi mata

Dilakukan pula analisis terhadap lama operasi sebagai berikut:

Tabel 4.4 Perbandingan angka kejadian ED pada operasi < 60 menit dengan angka kejadian ED pada operasi  $\geq$  60 menit

Lama Operasi	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih Proporsi LK 95%
Operasi < 60 menit				
ED	6 (40%)	9 (60%)	0,555	1,432(0.434-4.732)
Tanpa ED	21 (48,8%)	22 (51.2%)		
Operasi $\geq$ 60 menit				
ED	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0,869	0,907 (0.248-2.893))
Tanpa ED	17 (53,1%)	15 (46,9%)		

Dilakukan uji chi square

Dari tabel di atas, tidak ditemukan hubungan lama operasi, baik operasi yang berlangsung <60 menit atau  $\geq$ 60 menit terhadap angka kejadian ED, dengan nilai P = 0,555 dan P = 0,869.



### *Perbandingan Waktu Pulih dan Waktu Pindah*

Tabel 4.5 Perbandingan waktu pulih dan waktu pindah antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Klonidin	Kontrol	Nilai P
Waktu pulih (menit)	6 (1-45)	5 (2-20)	0,81
Waktu pindah (menit)	28 (15-56)	29(15-78)	0.998

Dilakukan uji mann-whitney

Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji mann-whitney, tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk waktu pulih kelompok klonidin dan kelompok kontrol dengan nilai  $P > 0,05$ . Waktu yang dibutuhkan oleh kelompok klonidin untuk pulih dari anestesia adalah sekitar 6 menit, sedangkan kelompok kontrol sedikit lebih cepat yaitu kurang lebih 5 menit. Sedangkan waktu yang dibutuhkan oleh kelompok klonidin untuk pindah dari ruang pulih ke ruang rawat adalah sekitar 28 menit berbanding dengan 29 menit dari kelompok kontrol

### *Perbandingan Derajat Nyeri*

Skala nyeri dinilai saat pasien berada di ruang rawat dengan menggunakan skala FLACC. Sebelumnya, seluruh pasien telah diberikan analgetik parasetamol 15 mg/kgbb IV saat pengakhiran anestesia.

Tabel 4.6 Perbandingan skala nyeri antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Klonidin	Kontrol	Nilai P	Selisih Proporsi (IK 95%)
Skala Nyeri				
• Nyeri Ringan	52	54	0.494	0.491 (0.404-0.596)
• Nyeri Sedang	2	0		
• Nyeri Berat	0	0		

Dilakukan uji fisher

Dari hasil analisis data dengan menggunakan uji fisher, tidak didapatkan perbedaan bermakna angka pada derajat nyeri pascaoperasi pada kelompok klonidin dibandingkan dengan kelompok kontrol pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan  $p = 0,494$

### *Kejadian Efek Samping Hipotensi dan Bradikardia*

Telah diketahui bahwa efek samping pemberian klonidin adalah hipotensi dan bradikardia. Telah dilakukan uji Fisher untuk kejadian hipotensi dan bradikardi pada seluruh sampel

Tabel 4.7 Perbandingan kejadian hipotensi antara kelompok klonidin dan kontrol

Variabel	Hipotensi		Nilai P	Bradikardia		Nilai P
	Ya	Tidak		Ya	Tidak	
Klonidin	1 (1.9)	53 (98.1)	1	2 (3.7)	52 (96,3)	1
Kontrol	1 (1.9)	53 (98.1)		3 (5.6)	51 (49.4)	

Dilakukan uji fisher

Dari hasil uji yang dilakukan, tidak terdapat perbedaan bermakna pada kejadian efek samping hipotensi maupun bradikardia pada kedua kelompok, baik kelompok klonidin maupun kelompok kontrol. Tidak terdapat pula kejadian hipotensi dan bradikardia yang berat sebagai efek samping pemberian klonidin.

### **Pembahasan**

#### *Proporsi Kejadian Emergence Delirium*

Hasil yang tidak bermakna ini mungkin disebabkan oleh banyak faktor. Faktor resiko jenis operasi dibatasi hanya operasi mata, namun operasi mata ternyata beragam tindakannya. Lalu dilakukan analisis statistik, dan ternyata jenis operasi mata tidak berpengaruh bermakna terhadap keluaran ED pada pasien anak, dengan nilai P seluruh operasi yang sudah diuji  $>0,05$ .

Faktor perancu seperti stres psikologis pada pasien berupaya disamarkan dengan kehadiran orangtua mendampingi pasien. Akan tetapi, tidak dinilai skala stres psikologis praoperasi yang merupakan faktor perancu. Skala PAB atau mYPAS yang dinilai sebelum memulai pembiusan dianggap menggambarkan suasana hati anak dan suasana hati yang ceria sebelum memulai pembiusan dianggap berhubungan dengan kondisi ED yang rendah dan sebaliknya. Beberapa penelitian antara lain dari Kain dkk dan Beringer dkk menyatakan bahwa PAB berkaitan erat dengan kejadian ED pascaoperasi<sup>50</sup>. Akan tetapi, nilai PAB dan mYPAS terhadap keluaran agitasi pascaoperasi masih dapat diperdebatkan di beberapa literatur.

Untuk itu, kehadiran orangtua sewaktu proses induksi diharapkan dapat mengurangi stres psikologis anak sewaktu dilakukan induksi dengan sungkup, dimana proses induksi melalui

sungkup ini mungkin kurang nyaman. Sebagian besar pasien anak sendiri merasa tidak nyaman dan berontak sewaktu induksi dengan sungkup sevofluran dimulai. Kehadiran orangtua tidak selalu dapat menurunkan angka kejadian ED<sup>53</sup>. Dan kondisi lingkungan seperti orangtua yang cemas juga bisa menjadi salah satu latar belakang terjadinya ED. Hal ini juga turut dipengaruhi oleh tingkat pendidikan orang tua dan interaksi anak dan orang tua.

Kehadiran orang tua sendiri dapat dianggap sebagai suatu bentuk premedikasi. Penggunaan premedikasi melalui berbagai jalur bisa jadi akan membuat efek klonidin menjadi tersamar, sedangkan operasi mata sendiri bukanlah operasi yang lama.

Bila dihubungkan secara teori, maka klonidin diharapkan menurunkan kejadian ED melalui penghambatan pelepasan neurotransmitter, yaitu norepinefrin di celah sinaps dan inhibisi  $\alpha$ -adrenergik di medula presinaps. Dengan cara kerja yang seperti ini diharapkan pasien bisa terbangun dari pembiusan dengan tenang. Sevofluran, sebagai gas agen induksi dan rumatan anestesi inhalasi selama pembiusan, bekerja dengan inhibisi GABA A di otak. Saat rumatan dihentikan, terjadi aktivitas inhibisi yang menurun dan terjadi eksitasi yang menyebabkan agitasi. Mekanisme kerja klonidin yang berbeda dengan sevofluran mungkin saja menyebabkan klonidin tidak terlalu bermakna mencegah ED dibandingkan plasebo.

Pemberian klonidin bolus menunjukkan disposisi bifasik, yaitu memiliki waktu paruh distribusi cepat selama 20 menit dan waktu paruh eliminasi yang lebih lambat selama 12-16 jam. Klonidin sebaiknya diencerkan dengan menggunakan NaCl 0,9% atau dekstrosa 5%. Pada penelitian ini, pengenceran dengan klonidin tidak ditetapkan, dan pemberiannya secara bolus lambat, tetapi tidak ditetapkan untuk kecepatan pemberiannya, sehingga metode pemberiannya pun bervariasi. Klonidin memiliki onset dalam 30-45 menit dengan konsentrasi puncak 60-90 menit dan waktu paruh berkisar 12-24 jam.

Operasi mata sendiri termasuk dalam operasi yang singkat, dengan rentang waktu 30-90 menit sehingga pada beberapa operasi, konsentrasi obat belum mencapai puncaknya. Operasi singkat disebut sebagai salah satu faktor resiko ED karena perubahan kondisi fisiologis yang cepat. Operasi dengan durasi pendek akan menyebabkan obat anestesi mengalami *washout* dari tubuh yang relatif cepat bila dibandingkan dengan waktu yang dibutuhkan oleh obat lain untuk mencapai waktu efek puncak obat<sup>29</sup>.

Untuk itu, dilakukan analisis statistik terhadap subjek yang menjalani operasi selama kurang dari 60 menit dan lebih dari 60 menit, namun dari hasil analisis statistik, ternyata tidak ditemukan perbedaan angka kejadian ED yang bermakna, baik untuk operasi yang berlangsung lebih dari 60 menit dan juga operasi yang berlangsung kurang dari 60 menit. Hal

ini adalah karena memang tidak adanya hubungan lama pajanan sevofluran dengan angka kejadian ED, dan ternyata puncak konsentrasi klonidin pada 60-90 menit tidak terlalu bermakna dalam menurunkan angka kejadian ED.

Farmakokinetik dan farmakodinamik pada pasien anak berbeda dari pasien dewasa. Beberapa hal yang mempengaruhi perbedaan distribusi obat pasien anak dan dewasa antara lain adalah permeabilitas membran, ikatan plasma protein, dan total cairan tubuh. Bila dihubungkan dengan metabolisme, maka terdapat perbedaan fase 1 dan fase 2 metabolisme, dimana pada pasien anak, proses ini belum sepenuhnya matur. Organ yang belum matang pada pasien anak juga akan mempengaruhi ekskresi obat-obatan.<sup>56,57</sup>

Anak-anak usia 1-8 tahun memiliki *total body water* sekitar 80% menyebabkan volume distribusi yang besar. Pada akhirnya hal ini menyebabkan dosis yang dibutuhkan juga lebih besar dibandingkan dengan dosis dewasa. Sawar darah otak pada pasien anak juga belum matang sehingga lebih mudah dipenetrasi oleh obat-obatan.<sup>56</sup>

Protein plasma, dalam hal ini semisal albumin, globulin, dan  $\alpha$ 1-antitripsin, pada pasien anak lebih rendah. Selain jumlah yang rendah, begitu pula dengan kemampuan mengikatnya tidak sebanyak dan sekuat pada orang dewasa. Hal ini akan meningkatkan fraksi obat bebas pada obat-obat dengan volume distribusi besar.<sup>56,57</sup> Resiko untuk terjadinya toksisitas maupun efek samping meningkat khususnya pada obat-obatan dengan rentang indeks terapeutik sempit.

Klirens obat di ginjal relatif lebih meningkat pada anak. Hal ini disebabkan ukuran ginjal yang relatif besar dibandingkan ukuran tubuh anak. Klirens ginjal pada neonatus awalnya rendah karena imaturitas organ, namun seiring usia, klirens semakin meningkat, bahkan sedikit lebih besar daripada usia dewasa.<sup>56,57</sup>

Klonidin sendiri memiliki sifat lipofilik. Klonidin yang masuk ke dalam darah 20-40% terikat dengan plasma protein, terutama albumin. Metabolisme klonidin sendiri masih belum sepenuhnya dipahami, kemungkinan adanya metabolisme oleh CYP2D6, dan obat yang dimetabolisme <50% di hepar menjadi metabolit inaktif. Eliminasi dalam bentuk utuh sebanyak 50% di urine dan 20% di feses.

Memperhatikan hal tersebut di atas, maka tidak efektifnya klonidin 2 mcg/kgbb dalam penelitian ini sangat mungkin dipengaruhi oleh dosis yang kurang untuk mengkompensasi volume distribusi yang besar dan klirens yang lebih meningkat pada usia anak-anak. Akan tetapi, dosis 2 mcg/kgbb ini masih cukup aman tanpa menyebabkan efek samping walaupun metabolisme oleh liver cenderung belum matur dan kemampuan mengikat protein plasma yang masih rendah.

Situasi ruang pulih kamar operasi mata Kirana sendiri adalah kamar pulih dengan 6 tempat tidur, monitor, dan tenaga terlatih. Disana tidak hanya pasien anak-anak, tetapi juga pasien dewasa, sehingga kondisinya cukup sibuk dan bising. Kondisi ruang pulih yang sibuk seperti ini juga dapat memicu terjadinya timbulnya ED pada pasien anak pasca menjalani pembiusan. Kebanyakan penelitian yang meneliti efektivitas klonidin dalam mencegah ED sendiri umumnya memberikan klonidin sebagai premedikasi atau dikombinasi dengan teknik pembiusan lain seperti blok perifer maupun neuraksial. Suatu *systematic review* yang dilakukan oleh Ydemann dkk hanya mendapatkan 2 penelitian yang melibatkan klonidin pada pasien anak dan salah satunya tidak efektif.<sup>25</sup> Penelitian ini adalah oleh Lankinen dengan menggunakan klonidin 1,5mcg/kgbb dibandingkan dengan tropisetron 0,1 mg/kgbb.

#### *Perbandingan Waktu Pulih dan Waktu Pindah*

Pemberian klonidin intravena diprediksi akan memperpanjang waktu pulih pasien dan waktu pindah pasien. Hal ini disebabkan karena klonidin bersifat lipofilik dan dapat menembus sawar darah otak, memiliki sifat sedasi dan analgesia. Sedasi oleh karena klonidin disebabkan penurunan aktivitas simpatis secara sentral.

Dari hasil penelitian, didapatkan bahwa waktu pulih pasien yang diberikan klonidin 2 mcg/kgbb sekitar 6 menit.

Waktu yang diperlukan oleh pasien untuk pindah dari ruang pulih ke ruang perawatan pada penelitian ini juga tidak bermakna jauh, yaitu 28 dan 29 menit untuk kelompok klonidin dan kontrol.

Waktu pindah dan waktu pulih yang tidak terlalu berbeda jauh antara kelompok klonidin dengan kelompok kontrol mungkin disebabkan karena karakteristik kedua kelompok yang relatif sama karena dilakukan metode randomisasi secara uji acak tersamar ganda. Pemberian klonidin, yang diharapkan akan menyebabkan waktu pulih dan pindah lebih lama, tidak terjadi pada penelitian ini, mungkin disebabkan berkurangnya kebutuhan obat-obatan anestesia pada kelompok klonidin. Pemberian klonidin menurunkan kebutuhan obat-obatan anestesia hingga 40-60%<sup>35</sup>. Dengan kebutuhan obat anestesia yang menurun, diharapkan, tidak terjadi pemanjangan waktu pulih<sup>52</sup>.

Dari suatu *systematic review*, didapatkan bahwa waktu pulih, termasuk waktu membuka mata, ekstubasi, dan kesadaran yang penuh pada pasien yang diberikan klonidin tidak signifikan dibandingkan dengan yang diberikan plasebo.<sup>48</sup>

Sedangkan pasien yang tiba di ruang pulih dalam kondisi agitasi sehingga harus diberikan *rescue dose* propofol membuat pasien dalam grup kontrol memiliki waktu pindah yang relatif sama dengan kelompok klonidin. Kondisi ED dihubungkan dengan waktu pindah yang sedikit lebih lama.<sup>20</sup>

#### *Perbandingan Derajat Nyeri*

Semua jalur persarafan nyeri dan nosisepsi sudah berkembang dan berfungsi sejak neonatus. Tetapi, molekul, neurotransmitter, dan reseptor mengekspresikan secara berbeda-beda sesuai perkembangan usia sehingga setiap usia umur berbeda pula cara meresponsnya terhadap nyeri<sup>47</sup>. Jalur inhibisi pada korda spinalis juga kurang matur. Persepsi pasien anak terhadap rangsang nyeri dan kurang nyeri berbeda-beda. Ambang nyeri setiap pasien berbeda-beda sesuai perkembangan usia. Untuk itu, penting untuk selalu menyertakan orangtua dalam pelayanan terhadap pasien anak.<sup>47</sup>

Klonidin dipercaya memiliki efek analgesik melalui efek sentral dan digunakan sebagai adjuvan pada beberapa intervensi nyeri sehingga menurunkan kebutuhan opioid intra maupun pascaoperasi. Dari hasil analisis statistik, tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam skala nyeri pasien baik kelompok kontrol maupun kelompok klonidin. Penggunaan fentanyl intraoperatif kedua kelompok juga tidak terlalu bermakna, dimana kelompok kontrol memerlukan rata-rata fentanyl 0,8 mcg/kgbb/jam, dibandingkan kelompok kontrol dengan kebutuhan fentanyl 1 mcg/kgbb/jam.

#### *Perbandingan Efek Samping Bradikardia dan Hipotensi*

Efek samping dari pemberian klonidin adalah hipotensi dan bradikardia. Hipotensi dan bradikardia terjadi karena adanya efek pengurangan norepinefrin di celah sinaps dan penurunan aktivitas ismpatis yang bekerja baik secara perifer maupun sentral sehingga terjadi penurunan tekanan darah dan laju nadi.

Dalam beberapa penelitian yang telah dilakukan, hampir seluruhnya menyebutkan tidak adanya kejadian efek samping yang bermakna. Klonidin relatif aman pada pemberian dosis 1-3 mcg/kgbb dan menunjukkan stabilitas hemodinamik dan penurunan kebutuhan obat anestesi lainnya<sup>24</sup>.

Tidak dicatat tentang kapan terjadinya hipotensi dan bradikardia, serta adanya kemungkinan *oculocardiac reflex*. Kejadian ini mungkin juga terjadi karena proses induksi dengan menggunakan sevofluran 8v% dan aliran udara segar tinggi karena diketahui bahwa agen

anestesi inhalasi menurunkan fungsi kardiovaskuler dan menurunkan MAP, SVR, kontraktilitas, aktivitas simpatis, dan refleksi baroreseptor yang bergantung pada dosis.

#### *Keterbatasan Penelitian*

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, yaitu masih bervariasinya jenis operasi mata, mulai dari yang bersifat diagnostik, operasi yang melibatkan banyak tindakan, sampai dengan operasi yang kompleks dan rekonstruksi. Akibatnya, terdapat perbedaan durasi anestesia dan derajat nyeri yang berbeda-beda.

Pada penelitian ini juga tidak dicatat atau diteliti tentang skala PAB pada anak yang akan menjalani operasi, sehingga tidak dapat dibandingkan dengan keluaran derajat agitasi pasien. Dapat pula dipertimbangkan untuk pemberian premedikasi medikamentosa pada subjek.

Petunjuk teknis pemberian klonidin (cara pengenceran, lama bolus obat) juga tidak dijelaskan dalam cara kerja dan alur penelitian sehingga menyebabkan ketidakseragaman dalam pemberian obat. Sebaiknya pula dalam alur dan cara kerja penelitian disertakan tentang kapan terjadinya hipotensi dan bradikardia, apakah setelah pemberian klonidin atau kejadian intraoperatif lainnya antara lain *oculocardiac reflex*.

#### *Konflik Kepentingan*

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini. Penelitian ini tidak mendapat sponsor atau bantuan dari pihak manapun.

#### **Simpulan**

Pemberian klonidin 2 mcg/kgbb yang diberikan saat induksi tidak terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menurunkan kejadian ED pada pasien anak yang menjalani operasi mata dengan angka kejadian ED pada kelompok pasien yang mendapat klonidin 2 mcg/kgbb sebesar 29,6% berbanding dengan angka 31,5%. Tidak ada perbedaan waktu pulih dan waktu pindah antara kedua kelompok, tidak ada perbedaan derajat nyeri pasien anak yang menjalani operasi mata.

#### **Saran**

Penelitian serupa dapat dilakukan dengan menghilangkan faktor-faktor perancu seperti jenis operasi mata yang lebih spesifik dan penilaian dengan skor PAB sebelum dimulainya induksi. Penelitian serupa dilakukan dengan memperjelas cara kerja, proses pemberian obat, dan alur

penelitian. Dapat dilakukan pula penelitian serupa dengan dosis klonidin yang lebih besar hingga 3 mcg/kgbb, dan atau klonidin diberikan menjelang akhir operasi

### Daftar Referensi

1. Mason KP. Paediatric emergence delirium: A comprehensive review and interpretation of the literature. *Brit J of Anaesth* 2017; 118(3): 335-43.
2. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin in Anaesth*. 2014; 27(3): 309-15.
3. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg*. 2002; 94(6): 1675-76.
4. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Pediatr Anaesth*. 2006; 16: 54-9.
5. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anaesth Analg*. 2003; 96(6): 1625-30.
6. Desfriadi J. Efektivitas magnesium sulfat dalam mencegah *emergence agitation* pada anak yang menjalani anestesia dengan sevoflurane (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia 2018.
7. Aktara B, Emergence Agitation pascaoperatif pada pasien anak yang menjalani anestesi umum inhalasi di RSUPN Cipto Mangunkusumo (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia 2014.
8. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishiguro Y, Nakata Y. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in Pediatric Patients. *Anaesth Analg*. 2000;9: 563-6.
9. Pardede DKB. Efektivitas propofol dosis 0,5mg/kg di akhir anestesia untuk menurunkan kejadian *emergence agitation* pasien anak yang menjalani anestesia umum inhalasi (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia 2018.
10. Smith HAB, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: an emerging frontier in the management of critically ill children. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 729-50.
11. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21: 1190-222.



12. Viswanath O, Kerner B, Jean Y, Soto R, Rosen G. Emergence delirium : a narrative review. *J Anesthesiol Clin Sci*. 2015;4: 1–9. Bondok R, Ali R. Magnesium sulfat reduces sevoflurane-induced emergence agitation in pediatric patients. *Ain-Shams J Anesthesiol*. 2014; 7(3): 282–8.
13. Khan K, Hayes I, Buggy D. Pharmacology of anaesthetic agents II : inhalational anaesthetic agents. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014;14: 106–11.
14. Brosnan R, Thiesen R. Increased NMDA receptor inhibition at an increased sevoflurane MAC. *Anesthesiology*. 2012; 12:9.
15. Gomes D, Guatimosim C, Gomez R, Leite M, Vieira L, Prado M, dkk. Effect of halothane on the release of [Ca<sup>2+</sup>] in the dorsal root ganglion neurons. *Neuroreport*. 2004; 15(7):1187–90.
16. Kindler C, Eilers H, Donohoe P, Ozer S, Bickler P. Volatile anesthetics increase intracellular calcium in cerebrocortical and hippocampal neurons. *Anesthesiology*. 1999;90: 1137–45.
17. Ramlan AAW. Efek sevofluran terhadap delirium emergens pada anak tikus sprague dawley. (disertasi). Jakarta: Universitas Indonesia 2018.
18. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anaesth Analg*. 2004;99: 1648-50.
19. Jain S, Sethi S, Ghai B, Ram J. Effect of dexmedetomidine on emergence agitation using desfluran in pediatric cataract surgery. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(1): 28-34.
20. Lin Y, Shen W, Liu Y, Wang Q, Chen Q, Fang Z, Chi W, Gan X. Visual preconditioning reduces emergence delirium in children undergoing ophthalmic surgery: a randomised controlled trial. *Brit J Anaesth*. 2018. 121(2): 476-82.
21. Beringer RM, Greenwood R, Kilpatrick N. Development and validation of the pediatric anesthesia behaviour score – an objective measure of behaviour during induction of anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(2): 196-200.
22. NIH Public Access. Prediction of preoperative anxiety in children: who is most accurate?. In: *Anaesth Analg*. 2009;108(6): 1777–82.
23. Lee CA. Paediatric emergence delirium: an approach to diagnosis and management in the postanesthesia care unit. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs*. 2018; 4:1.

24. Ghai B, Ram J, Chauhan S, Wig J. Effects of clonidine on recovery after sevoflurane anaesthesia in children undergoing cataract surgery. In: *Anaesth Intensive Care* 2010; 38(3):530-537.
25. Ydemann M, Nielsen BN, Henneberg S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Lauritsen T et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (prevent agitation): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018; 2(1):15-24.
26. Pickard A, Davies PA, Birnie K, Beringer R. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative 2-adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Brit J Anaesth*. 2014; 112(6):982-90.
27. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepine: A meta analysis of published studies. In: *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54(4):397-402.
28. Johr M. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(5): 325-6.
29. Mohkamkar M, Farhoudi F, Alam-Sahebpour A, Mousavi SA, Khani S, Shahmohammadi S. Postanesthetic emergence agitation in pediatric patients under general anesthesia. *Iran J Pediatr*. 2014(24): 184-90.
30. Ramsay J, Peatross C. Vasodilators. In: Flood P, Rathmell JP, Shafer S. *Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2015.p.504-5.
31. Miller S. Sympatholytics. In: Flood P, Rathmell JP, Shafer S. *Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Wolters Kluwer. 2015.p.478.
32. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Adjuncts to Anesthesia. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick J. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* 5<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill. 2013.p.287-8.
33. Cote CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. In: *A Practice of Anesthesia for Infants and Children* 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2009.p.89-146.
34. Cohen IT, Motoyama EK. Induction, Maintenance, and Recovery. In: Davis PJ, Cladis FP. *Smith's Anesthesia for Infants and Children* 9<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017.p.365-94.

35. Basker S, Singh G, Jacob R. Clonidine in pediatrics – a review. *Indian J Anaesth.* 2009;53(3); 270-80.
36. Moore AD, Angheliescu DL. Emergence delirium in pediatric anesthesia. In: *Paediatr Drugs.* 2017;19(1): 11-2.
37. Nair S, Wolf A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. In: *Brit J Anaesth.* 2018; 18(1):30-3.
38. Weldon BC. Emergence Agitation. In: Atlee JL. *Complications in Anesthesia 2<sup>nd</sup> Ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 2007.p.685-7.
39. Taenzer A, Cravero J. The Post Anesthesia Care Unit and Beyond. In: Cote CJ, Lerman J, Todres ID. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children 4<sup>th</sup> Ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 2009.p.1009-21.
40. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Pediatr Anaesth.* 2011; 9: 187-202.
41. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonist. *Anesthesiol Clin* 2017; 35(2): 233-45.
42. Bonhomme V, Maquet P, Phillips C, Plenevaux A, Hans P, Luxen A, et al. The effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in volunteers. *Anesth Analg.* 2008; 106(3): 899-909.
43. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical application. *Anesth Prog.* 2015; 62(1): 31-8.
44. Santiago AEQ, Issy AM, Sakata RK. Effects of preoperative intravenous clonidine in patients undergoing cataract surgery: a double-blind, randomized trial. *J Ophthalmol* 2014;2: 1-5.
45. Hu A, Wu S, Long Y. Effect of clonidine on intraocular pressure following cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(12): 15913-9.
46. Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, Merry AF. World health organisation-world federation of societies of anesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia. *Can J Anesth.* 2018; 65(6): 698-708.
47. Nair S, Neil MJE. Paediatric pain: physiology, assessment and pharmacology. *Anaesthesia tutorial of the week.* 2013

48. Munoz MCS, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017;38: 140-153
49. Reduque LL, Verghese ST. Paediatric emergence delirium. *Brit. J Anesth.* 2013; 13(2): 39-41.
50. Wong DDL, Bailey CR. Emergence delirium in children. *Anaesthesia.* 2015;70(4); 375-392
51. Silva LM, Braz LG, Modolo NSP. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr.* 2008;84(2): 107-113
52. Veeralakshmanan P, Adshead S, Rowland R. Clonidine and Anaesthesia. [www.Wfsahq.org](http://www.Wfsahq.org). 17 Desember 2019
53. Burke CN, Voepel-Lewis T, Hadden S, DeGrandis M, Skotcher S, D'Agostino R. Parental presence on emergence: effect on postanesthesia agitation and parent satisfaction. *J Perianesth Nurs.* 2009;24(4):216-221.
54. Lankinen U, Avela R, Tarkkila. Prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg.* 2006;102(5);1383-1386.
55. Mahri I. Perbandingan efektivitas premedikasi antara deksmedetomidin dengan midazolam intranasal untuk pencegahan emergence delirium pada anak yang menjalani operasi mata (tesis) Jakarta: Universitas Indonesia 2019.
56. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanism for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1); 53-72.
57. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3); 295-404.