

Perbedaan Waktu Pulih Sadar Anestesi Umum Sevofluran dengan Premedikasi Midazolam dan tanpa Premedikasi Midazolam

Purwoko, Ardana Tri Arianto, Djoko Tjahyo Nugroho
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sebelas Maret Surakarta/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

Abstrak

Pemberian premedikasi midazolam memberikan efek sedasi yang panjang sehingga menimbulkan pulih sadar yang lebih lama. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan waktu pulih sadar anestesi umum sevofluran dengan dan tanpa premedikasi midazolam. Penelitian ini merupakan *double blind randomized control trial* pada 36 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan dilakukan di kamar instalasi bedah sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan September–Oktober 2017. Sampel dilakukan operasi dengan anestesi umum inhalasi sevofluran. Sampel dibagi menjadi kelompok yang mendapatkan premedikasi midazolam 0,05 mg/kgBB i.v (kelompok A) dan tanpa premedikasi midazolam (kelompok B). Setelah selesai operasi, waktu pulih sadar dicatat menggunakan *score Aldrete*. Analisis statistik dilakukan menggunakan *independent t-test* ($\alpha=0,05$ dan $p<0,05$). Waktu pulih sadar pada kelompok midazolam rerata $1381,00\pm 237,80$ detik, sedangkan pada kelompok kontrol rerata $597,89\pm 179,89$ detik ($=0,000$). Perbedaan rerata waktu pulih sadar antara kelompok premedikasi midazolam dan kontrol adalah $783,11$ ($640,28-925,94$) detik. Waktu pulih sadar pada kelompok midazolam rerata $1381,00\pm 237,80$ detik, sedangkan pada kelompok kontrol rerata $597,89\pm 179,89$ detik. Perbedaan selisih rerata waktu pulih sadar antara midazolam dan kontrol adalah $783,11$ ($640,28-925,94$) detik. Terdapat perbedaan bermakna waktu pulih sadar antara kelompok midazolam dan kelompok kontrol. Simpulan, premedikasi midazolam pada anestesi umum sevofluran efektif dalam memperpanjang waktu pulih sadar.

Kata kunci: Midazolam, premedikasi, sevofluran, waktu pulih sadar

Recovery Time Differences in Sevoflurane General Anesthesia with Midazolam and without Midazolam Premedication

Abstract

Midazolam premedication reduces anxiety, and anterograde partial amnesia provides anesthesia induction and reduces unwanted changes in postoperative behavior. Midazolam has a prolonged sedative effect leading to a longer recovery time. The researcher was interested in investigating recovery time differences between sevoflurane general anesthetic with midazolam and without midazolam premedication. This study was a double-blind, randomized controlled trial on 36 samples that met the inclusion criteria and was conducted at the Central Surgical Unit of RSUD Dr. Moewardi Surakarta. The sample was planned to undergo surgery under the general anesthetic sevoflurane inhalation. The sample was divided into two groups: one group received midazolam premedication 0.05 mg/kg i.v (group A) and a control group without midazolam premedication (group B). After surgery, recovery time was recorded using the Aldrete score. The statistical analysis used an independent t-test ($\alpha=0.05$ and $p<0.05$). The mean recovery time in the group premedicated with midazolam was 1381.00 ± 237.80 seconds, while in the control group, it was 597.89 ± 179.89 seconds, $p=0.000$ ($p<0.05$). The difference in the mean recovery time between the midazolam premedication group and the control group was 783.11 ($640.28-925.94$) seconds. There was a significant difference in recovery time between groups with midazolam and without midazolam premedication. This study showed that midazolam premedication to sevoflurane general anesthetic was effective in prolonging recovery time ($p=0.000$).

Keywords: Midazolam, premedication, recovery time, sevoflurane

Korespondensi: Purwoko, dr., SpAn., KAKV, KAO, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jalan Kolonel Sutarto No. 123 Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, Tlpn. 0271-639262, Email: purwokoanest@gmail.com

Pendahuluan

Anestesi dengan rumatan agen inhalasi merupakan teknik yang banyak dipilih pada anestesi umum. Teknik anestesi umum dengan rumatan inhalasi memberikan tiga kebutuhan anestesi umum dengan derajat yang bervariasi, yakni efek analgesik, hipnotik-sedatif, dan relaksasi otot.¹ Pulih sadar dari anestesi umum dipengaruhi oleh banyak faktor seperti faktor pasien, faktor anestesi, durasi operasi dan stimulasi dengan indikator pemulihan, yaitu stabilnya tekanan darah, fungsi respirasi adekuat, dan tingkat saturasi oksigen yang adekuat.² Pasien akan menetap di *post anesthesia care unit* (PACU) sampai sepenuhnya pulih dari agen anestesi.

Penyebab utama pulih sadar yang tertunda adalah residu efek obat anestesi. Pulih sadar yang terganggu dapat timbul karena potensiasi efek obat anestesi dengan medikasi yang diberikan sebelum operasi. Proses pulih sadar yang tertunda merupakan salah satu kejadian yang tidak diharapkan dalam anestesi.³ Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor, yaitu faktor pasien, masalah dalam pembedahan dan anestesi, serta faktor obat-obatan.

Salah satu hal penting untuk mencegah kejadian yang tidak diharapkan dalam prosedur anestesi adalah premedikasi dan persiapan pasien. Premedikasi digunakan sebelum pemberian agen anestesi dengan tujuan membuat proses anestesi lebih aman dan nyaman untuk pasien. Pasien yang akan menjalani operasi dapat memiliki tingkat kecemasan dan ketakutan. Insidens kecemasan pada pasien yang menunggu operasi sangat signifikan, yaitu sebesar 60–80%.⁴

Salah satu obat yang sering diberikan kepada pasien yang akan dioperasi sebagai premedikasi adalah benzodiazepin.⁴ Manfaat premedikasi midazolam termasuk mengurangi kecemasan, amnesia parsial anterograde, memfasilitasi induksi anestesi, dan mengurangi perubahan sikap pascaoperatif yang tidak diinginkan. Premedikasi dengan injeksi fentanil subkutan ditambah dengan midazolam pada tikus percobaan sebelum anestesi dengan sevofluran dapat

mempersingkat fase induksi dan mengurangi efek samping pasca-anestesi pada laju nadi dan suhu tubuh⁵.

Penggunaan midazolam ternyata lebih menguntungkan bila dibanding dengan benzodiazepin lain karena *onset* yang cepat, durasi yang pendek, larut dalam air, dan waktu kadaluarsa yang panjang. Obat ini efektif sebagai premedikasi karena efek hipnotik dan sedatif.⁶

Di sisi lain, teknik anestesi yang memakai kombinasi antara anestesi intravena sebagai obat induksi dan anestesi inhalasi sebagai rumatan cukup mudah serta aman digunakan.⁷ Penelitian terhadap 90 pasien anak (usia 1–10 tahun) yang akan menjalani operasi elektif *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kelas I atau II dengan durasi <2 jam di bawah pengaruh anestesi umum sevofluran, menunjukkan hasil bahwa waktu pulih sadar pada kelompok midazolam 0,5 mg/kgBB (9,11±2,11 menit) lebih cepat dibanding dengan kelompok deksmedetomidin 4 µg/kgBB (11,02±3,27 menit) dengan nilai *p* sebesar 0,002.⁸ Penelitian lain terhadap 27 anak pasien klinik gigi (usia 4–6 tahun) menyatakan bahwa pemberian tambahan inhalasi sevofluran mengurangi angka kejadian anak menangis pada saat diinjeksi anestesi lokal.⁹

Saat ini penggunaan benzodiazepin, khususnya midazolam sering digunakan sebagai premedikasi, tetapi memiliki efek sedasi yang panjang sehingga menimbulkan pulih sadar yang lebih lama. Sevofluran saat ini masih menjadi obat induksi pilihan.¹ Penelitian sebelumnya menyatakan waktu ekstubasi dan waktu tinggal pasien di *recovery room* secara signifikan lebih lama pada kelompok isofluran dibanding dengan sevofluran.¹⁰ Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan waktu pulih sadar anestesi umum sevofluran dengan dan tanpa premedikasi midazolam.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan *double blind randomized control trial* untuk membandingkan perbedaan waktu pulih sadar penggunaan dan

tanpa penggunaan premedikasi midazolam (i.v. 0,05 mg/kgBB) pada anestesi umum dengan inhalasi sevofluran. Populasi penelitian adalah pasien yang menjalani pembedahan elektif dengan anestesi umum inhalasi di Instalasi Bedah Sentral RSUD Dr. Moewardi.

Subjek penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien pembedahan elektif dengan status fisik ASA kelas I dan II, wanita atau pria usia 17–50 tahun, indeks massa tubuh (IMT) 18,5–24,9 kg/m², tanda vital dalam batas normal, operasi elektif dengan durasi 1–2 jam. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah kontraindikasi pemberian midazolam, kelainan jantung berat (hipertensi tidak terkontrol, hipertensi akut, dan gangguan koroner yang berat), hamil, pasien dengan gangguan kesadaran, dan riwayat gangguan penyalahgunaan obat-obatan NAPZA atau gangguan psikiatrik.

Kriteria pengeluaran penelitian ini adalah syok akibat perdarahan dalam jumlah banyak, alergi terhadap obat yang digunakan dalam penelitian ini, pasien yang tidak dapat diekstubasi karena hemodinamik tidak stabil selama operasi, dan lama operasi >2 jam.

Penentuan besar sampel dengan mempertimbangkan dua kelompok perlakuan dan antisipasi subjek penelitian yang *drop out*, didapatkan hasil minimal 10 subjek per kelompok atau 20 subjek penelitian secara total. Penelitian dilakukan di kamar instalasi bedah sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai bulan September–Oktober 2017 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi.

Prosedur penelitian dimulai dengan mendapat persetujuan pasien ikut dalam penelitian (*inform consent*). Selanjutnya, data pasien pembedahan elektif dengan bius total inhalasi sevofluran dikumpulkan dan diamati secara prospektif lalu diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi. Selanjutnya, dilakukan pencatatan usia, jenis kelamin, berat badan, diagnosis penyakit dasar, riwayat penyakit, dan tanggal dilakukan operasi.

Operasi dilakukan dengan teknik anestesi umum, intubasi oral, dan respirasi kontrol

secara standar. Di ruang operasi pasien diminta bantuan relawan melakukan randomisasi untuk menentukan pasien yang mendapatkan premedikasi midazolam 0,05 mg/kgBB i.v (kelompok A) dan tanpa premedikasi midazolam (kelompok B). Induksi dengan menggunakan fentanil 2 µg/kgBB, propofol 1–2 mg/kgBB titrasi sampai pasien tertidur.

Setelah jalan napas dan ventilasi terkuasai diberikan pelumpuh otot atrakurium 0,5 mg/kgBB. Intubasi dengan ukuran ETT yang sesuai dan kemudian dipertahankan dengan sevofluran 2 vol% dan kombinasi oksigen dan N₂O dengan fraksi 50%. Bolus fentanil 25–50 µg diberikan bila terjadi peningkatan denyut jantung atau tekanan darah lebih dari 20% nilai basal. Ukur kedalaman anestesi dengan IoC meter pada indeks 40–60.

Selama operasi dan pascaoperasi kejadian hipotensi, bradikardia, penurunan saturasi, pruritus, mual, dan muntah dicatat. Setelah selesai operasi dilakukan ekstubasi dalam dan mencatat waktu pulih sadar setelah agen anestesi umum sevofluran dimatikan sampai pasien sadar penuh yang diukur kedalaman anestesi dengan IoC indeks 90–99.

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program komputer. Statistik parametris yang digunakan untuk menguji hipotesis komparatif rerata dua sampel adalah dengan uji t. Uji t tersebut dilakukan dengan taraf kepercayaan 95%, $\alpha = 0,05$ dan $p < 0,05$.

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 38 sampel pasien di kamar instalasi bedah sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Agustus–Oktober 2018, dari 38 subjek tersebut terdapat 2 pasien yang *drop out* karena durasi operasi yang lebih dari 2 jam sehingga subjek penggunaan premedikasi midazolam (i.v. 0,05 mg/kgBB) dan tanpa premedikasi midazolam pada anestesi umum dengan inhalasi sevofluran tiap-tiap kelompok adalah 18 pasien. Penelitian ini dilakukan pada pasien pembedahan elektif dengan status fisik ASA I dan II yang telah sesuai dengan kriteria didapatkan hasil sebagaimana tertera pada

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		Total (n=36)	Nilai P
	Midazolam (n=18)	Kontrol (n=18)		
Jenis kelamin				0,494*
Laki-laki	12	10	22	
Perempuan	6	8	14	
Usia (tahun)				0,080**
<20	1	2	3	
20-30	2	4	6	
31-40	2	5	7	
41-50	7	4	11	
51-60	4	2	6	
>60	2	1	3	
Berat badan (kg)	53,72±8,23	57,56±7,23	55,64±7,88	0,147***
Tinggi badan (cm)	156,39±7,88	159,61±7,00	158,00±7,53	0,203***
IMT				0,407**
Kurang	1	1	2	
Normal	16	14	30	
Berlebih	1	3	4	

Keterangan: Uji *chi square* (Kategori Nominal) *) Uji Mann Whitney (Kategori Ordinal) ***) *Independent t test* (Numerik distribusi normal)

Tabel 1.

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, dan IMT tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p > 0,05$; Tabel 1). Selanjutnya, data penelitian dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk dan didapatkan bahwa kelompok midazolam

($p = 0,997$) dan kelompok kontrol ($p = 0,560$) memiliki data yang berdistribusi normal ($p > 0,05$) sehingga analisis statistik yang digunakan adalah *independen sampel t test*. *Independent sample t test* dilakukan untuk membandingkan perbedaan waktu pulih sadar antara penggunaan premedikasi midazolam (i.v. 0,05 mg/kgBB) dan tanpa

Tabel 2 Hemodinamik Sesaat Setelah Ekstubasi Dalam

Karakteristik	Kelompok		Total (n=36)	Nilai p
	Midazolam (n=18)	Kontrol (n=18)		
Tekanan darah (mmHg)				
Sistole	115,50±10,07	112,67±10,57	114,08±10,27	0,416
Diastole	69,17±6,19	69,17±6,60	69,17±6,30	1,000
Laju nadi (x/menit)	74,67±6,32	72,61±7,82	73,64±7,09	0,392

premedikasi midazolam pada anestesi umum dengan inhalasi sevofluran. Waktu pulih sadar kelompok Midazolam (1381 ± 237 detik) lebih panjang dibanding dengan kelompok kontrol ($597,89 \pm 179,89$ detik) dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tekanan darah sistole, diastole, dan laju nadi antara kelompok dengan Midazolam dan tanpa Midazolam tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$; Tabel 2).

Pembahasan

Kedua kelompok perlakuan yang dilakukan pada 36 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, didapatkan bahwa sebaran data kedua kelompok perlakuan tersebut homogen baik dari jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, dan IMT sehingga layak dilakukan penelitian terhadap kelompok-kelompok tersebut. Tabel hemodinamik sesaat setelah ekstubasi dalam (Tabel 3) menjelaskan bahwa dari nilai tekanan darah sistole, diastole, dan laju nadi sesaat setelah dilakukan ekstubasi dalam pada kedua kelompok tersebut berbeda, tetapi tidak signifikan.

Benzodiazepin sering diberikan sebagai premedikasi kepada pasien yang akan dioperasi.¹¹ Pemberian fentanil dan midazolam sebelum induksi gas dengan sevofluran akan mengurangi penggunaan gas sevofluran serta mempunyai keuntungan mempercepat sedasi dan mengurangi gejolak hemodinamik pada saat induksi dengan sevofluran.⁵ Dibanding dengan induksi tunggal sevofluran, waktu yang diperlukan untuk induksi pasien lebih cepat dengan injeksi fentanil dan midazolam. Secara farmakoekonomi, pemberian fentanil dan midazolam sebelum induksi dengan sevofluran lebih menguntungkan karena mengurangi kebutuhan MAC sevofluran dan waktu induksi lebih cepat.

Midazolam merupakan premedikasi yang paling sering dipakai pada anestesi pasien pediatri. Premedikasi ini dapat menurunkan kecemasan saat pasien berpisah dengan orangtua, amnesia anterograde parsial, memperlancar induksi anestesi, dan menurunnya perubahan perilaku yang

tidak diinginkan pascaoperasi.⁴ Penggunaan Midazolam per oral terbukti berhubungan dengan pulih sadar tertunda setelah anestesia.¹²

Penelitian serupa juga dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian midazolam oral praoperasi terhadap waktu sadar dari anestesi, waktu pemulihan, dan *bispectral index* (BIS) intraoperasi selama anestesi sevofluran/ N_2O pada pasien pediatri. Sebanyak 52 pasien, berusia 1–10 tahun dan ASA I–II dimasukkan dalam studi prospektif *double-blinded*. Hasil penelitian dinyatakan bahwa secara statistik terdapat perbedaan antarkelompok, baik pada waktu sadar, konsentrasi sevofluran atau N_2O saat sadar, waktu untuk keluar dari PACU, waktu untuk keluar dari rumah sakit, maupun pada pengukuran BIS I dan BIS E. Rerata waktu sadar pada kelompok plasebo ($2,4 \pm 0,7$ menit) lebih rendah dibanding dengan kelompok premedikasi midazolam 0,5 mg/kgBB ($2,6 \pm 1,0$ menit). Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan waktu pulih sadar antara kelompok midazolam dan kelompok kontrol (pemberian premedikasi midazolam dalam memperlama waktu pulih sadar).¹¹

Benzodiazepin berikatan pada reseptor yang sama di sistem saraf pusat dengan barbiturat, namun pada lokasi reseptor yang berbeda. Benzodiazepin mengikat reseptor $GABA_A$ meningkatkan frekuensi pembukaan saluran ion klorida.¹ Midazolam, sevofluran, dan propofol bekerja pada reseptor yang sama, yaitu reseptor kompleks $GABA_A$.¹³

Inhalasi anestesi sevofluran mempunyai efek depresi sistem saraf pusat melalui aksinya pada ion *channel* yang mengatur perilaku dari sistem saraf. Inhalasi anestesi dapat menyebabkan anestesi dengan cara meningkatkan fungsi inhibisi dari kanal ion dan menghambat eksitatori kanal ion. Peningkatan fungsi inhibisi menyebabkan hiperpolarisasi neuron. Hiperpolarisasi terjadi ketika klorida masuk ke neuron melalui reseptor $GABA_A$ atau melalui reseptor *glycine*, atau saat terjadi keluarnya kalium dari neuron melalui kanal ion kalium. Hambatan dari fungsi eksitatori kanal ion mencegah depolarisasi

neuron dengan cara menghambat aliran dari kutub positif ke neuron. Midazolam bekerja dengan cara aktivasi reseptor kompleks GABA_A dan peningkatan aliran klorida melalui GABA sehingga menyebabkan hiperpolarisasi neuron dan penurunan eksitabilitas. Terdapat tempat ikatan spesifik dari benzodiazepin pada reseptor GABA_A yang dulu disebut sebagai reseptor benzodiazepin. Midazolam juga mempunyai afinitas terhadap reseptor GABA_A 2 kali lebih dibanding dengan diazepam.¹³

Mekanisme kerja propofol dengan cara potensiasi aliran klorida melalui reseptor kompleks GABA_A. Midazolam berpengaruh terhadap farmakokinetik dari propofol. Dengan konsentrasi sedatif midazolam maka 200 mcg/mL, maka konsentrasi propofol dalam darah meningkat 25%. Midazolam mengurangi metabolik klirens propofol dari 1,94 L/menit menjadi 1,61 L/menit, klirens distribusi cepat dari 2,86 L/menit menjadi 1,52 L/menit, dan klirens distribusi lambat dari 0,95 L/menit menjadi 0,73 L/menit. Ekstraksi rasio propofol dari 0,79 menjadi 0,92 menunjukkan bahwa metabolik klirens propofol tidak terpengaruh oleh inhibisi enzim, tetapi dipengaruhi oleh perubahan perfusi hepar.¹³

Propofol berpengaruh terhadap farmakokinetik midazolam. Dengan konsentrasi sedatif propofol dalam plasma, maka konsentrasi plasma midazolam akan meningkat 27%. Karena terdapat propofol maka midazolam masuk ke dalam kompartemen sentral yang lebih kecil, kemudian midazolam akan didistribusikan ke jaringan perifer dengan cara yang lebih lambat. Temuan ini sesuai dengan interaksi farmakokinetik lain antara hipnotik dan opiat saat dikombinasikan dengan propofol.¹³ Sesuai dengan penelitian ini maka pemberian midazolam yang dikombinasikan dengan sevofluran dan propofol akan menyebabkan waktu pulih sadar yang lebih lama.

Waktu paruh pada pemberian midazolam intravena pada dewasa sehat 1,8 sampai 6,4 jam (rerata 3 jam). Waktu paruh meningkat pada pasien tua dan gangguan fungsi hati. Adapun efek samping midazolam dapat meliputi sedasi, gangguan kognitif, ketergantungan,

dan sindrom *withdrawal*. Reaksi paradoksikal seperti agitasi dan gerakan involunter telah dilaporkan pada anak dan lansia. Pada dosis tinggi, midazolam menyebabkan depresi napas.⁶

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 36 pasien yang menjalani pembedahan elektif dengan anestesi umum inhalasi di Instalasi Bedah Sentral RSUD Dr. Moewardi, dapat disimpulkan bahwa waktu pulih sadar premedikasi midazolam lebih lama dibanding dengan tanpa premedikasi midazolam.

Daftar Pustaka

1. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, penyunting. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. Edisi ke-5. New York: McGraw-Hill; 2013.
2. Misal US, Joshi SA, Shaikh MM. Delayed recovery from anesthesia: a postgraduate educational review. *Anesth Essays Res.* 2016;10(2):164-72
3. Singhal V, rabhakar H. Delayed emergence. Dalam: prabhakar, penyunting. *Complications in neuroanesthesia*. Amsterdam: Elsevier; 2016. hlm. 15-9.
4. Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2014;52(3):134-42.
5. Cesarovic N, Jirkof P, Rettich A, Nicholls F, Arras M. Combining sevoflurane anesthesia with fentanyl-midazolam or s-ketamine in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2012;51(2):209-18.
6. Reddy SD, Reddy DS. Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication—a pharmacotherapeutic appraisal. *Epilepsia.* 2015;56(6):813-21.
7. Arvianto A, Oktaliansah E, Surahman E. Perbandingan antara sevofluran dan propofol menggunakan total intravenous anesthesia target controlled

- infusion terhadap waktu pulih sadar dan pemulangan pasien pada ekstirpasi fibroadenoma payudara. *JAP*. 2017;5(1):24-31.
8. Prabhu MK, Mehandale SG. Comparison of oral dexmedetomidine versus oral midazolam as premedication to prevent emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in paediatric patients. *Indian J Anaesth*. 2017;61(2):131.
 9. Gomes HSO, Gomes HS, Filho JS, Costa LR, Costa PS. Does sevoflurane add to outpatient procedural sedation in children? a randomised clinical trial. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):1-10.
 10. Barash P, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC, Ortega R. *Clinical anesthesia*. Edisi ke-7. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013.
 11. Brosius KK, Bannister CF. Effect of oral midazolam premedication on the awakening concentration of sevoflurane, recovery times and bispectral index in children. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(5):585-90.
 12. Maeda S, Tomayasu Y, Higuchi H, Ishii-Maruhama M, Yamane A, Yabuki A, dkk. Independent factors affecting recovery time after sedation in patients with intellectual disabilities. *Open Dent J*. 2015;9(1):146-9.
 13. Miller JL, Capino AC, Thomas A, Couloures K, Johnson PN. Sedation and analgesia using medications delivered via the extravascular route in children undergoing laceration repair. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23(2):72-83.