

Perbandingan Capaian Kedalaman Anestesi dengan Konduksi Ketamin dan Fentanil pada Anestesi Umum di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Burhanuddin, Zafrullah Khany Jasa, Rahmi

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala
RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Indonesia

Abstrak

Kedalaman anestesi yang memadai untuk mencegah komplikasi intraoperatif, termasuk intraoperative awareness. Ketamin dan merupakan obat koinduksi yang umum digunakan, namun keduanya memiliki profil hemodinamik dan efek terhadap kedalaman anestesi yang berbeda. Penelitian ini bertujuan membandingkan efek koinduksi ketamin dan fentanil terhadap kedalaman anestesi dan stabilitas hemodinamik menggunakan *bispectral index score* (BIS). Penelitian merupakan uji klinis acak tersamar tunggal terhadap 44 pasien yang menjalani anestesi umum di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh periode April–Mei 2025. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu ketamin 0,5kg/BB (n=22) dan fentanil 2 µg/kgBB (n=22). Parameter BIS, tekanan darah diastol, sistol laju jantung, laju napas dan SpO₂ diukur pada menit ke-0, 5, 10, 15, dan 20 pascainduksi. Hasil menunjukkan bahwa ketamin menurunkan BIS lebih cepat dan lebih dalam, dengan perbedaan bermakna signifikan pada menit ke-5 (p=0,002), 15 dan 20 (p<0,001). Ketamin juga mempertahankan tekanan darah lebih stabil, sedangkan fentanil meningkatkan laju jantung lebih tinggi pada menit ke-10 (p=0,032). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada laju napas dan SpO₂. Ketamin lebih unggul dalam mencapai kedalaman anestesi yang cepat dan stabil secara hemodinamik, dibanding dengan fentanil.

Kata kunci: *Bispectral index score*; fentanil; hemodinamik; kedalaman anestesi; ketamin

Comparison of Anesthetic Depth Attainment Between Ketamine and Fentanyl Co-Induction in General Anesthesia at Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh

Abstract

Adequate anesthetic depth is essential to prevent intraoperative complications, including intraoperative awareness. Ketamine and fentanyl are commonly used co-induction agents, each with distinct hemodynamic profiles and effects on anesthetic depth. This study aimed to compare the effects of ketamine and fentanyl co-induction on anesthetic depth and hemodynamic stability using the Bispectral Index Score (BIS). A single-blind randomized clinical trial was conducted involving 44 patients undergoing general anesthesia at Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh from April to May 2025. Subjects were randomly allocated into two groups: ketamine 0.5 mg/kg (n=22) and fentanyl 2 µg/kg (n=22). BIS values, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation were recorded at 0, 5, 10, 15, and 20 minutes post-induction. Results demonstrated that ketamine achieved a faster and deeper reduction in BIS, with statistically significant differences at 5 minutes (p=0.002), and at 15 and 20 minutes (p<0.001). Ketamine also maintained more stable blood pressure, while fentanyl was associated with a higher heart rate at 10 minutes post-induction (p=0.032). No significant differences were found in respiratory rate or oxygen saturation. Overall, ketamine showed superior performance in achieving rapid anesthetic depth with better hemodynamic stability compared to fentanyl.

Keywords: Anesthetic depth; bispectral index score; fentanyl; hemodynamics; ketamine

Korespondensi: Burhanuddin, dr., SpAn-TI., Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Indonesia, E-mail: burhanbirda@gmail.com

Pendahuluan

Pembedahan adalah tindakan operatif invasif yang melibatkan sayatan kulit atau pemasukan instrumen ke dalam tubuh, menimbulkan cedera jaringan dan memicu respons stres perioperatif berupa perubahan neurohormonal, imun, dan metabolik.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) tindakan operasi terus meningkat signifikan, diperkirakan setiap tahunnya ada sekitar 165 juta operasi dilakukan secara global. Di Indonesia pada tahun 2020 tercatat sekitar 1,2 juta tindakan bedah.²

Anestesi umum merupakan teknik yang menyebabkan perubahan keadaan fisiologis reversibel seperti kehilangan kesadaran, analgesia, imobilitas, dan amnesia.³ Teknik ini umum digunakan pada operasi mayor dan prosedur *life saving* di berbagai regio tubuh. Laporan terbaru *Royal College of Anaesthetists* melalui *NAP7 Activity Survey* memperkirakan sekitar 2,71 juta kasus anestesi per tahun di Inggris.⁴

Istilah *depth of anesthesia* mengacu pada sejauh mana agen anestesi umum membius sistem saraf pusat berdasarkan konsentrasi dan kekuatan spesifik pada saat obat diberikan. Tingkat *depth of anesthesia* berperan penting dalam menentukan kemungkinan timbulnya komplikasi selama pembedahan. Pemantauan tingkat anestesi dilakukan untuk mencegah terjadinya kesadaran tidak disengaja selama prosedur. Kejadian *intraoperative awareness* dapat menimbulkan rasa takut yang mendalam serta berpotensi menyebabkan gangguan emosional dan psikologis jangka panjang.^{5,6}

Bispectral index score (BIS) adalah metode monitoring kedalaman anestesi yang mengukur aktifitas elektroensefalografi (EEG) melalui ensor elektroda di daerah fronto-temporal, membantu mengatur dosis anestesi yang optimal dan meminimalkan risiko efek samping.⁷ *Bispectral index score* berguna untuk mengurangi risiko dari sadar dan pulih, mengatur dosis anestesi secara individu yang diperlukan pasien, meminimalkan terlalu rendah atau terlalu besarnya dosis, mengarahkan supaya lebih cepat sadar, dan

memprediksi secara kuat level dari hipnosis dan kemungkinan pulih kembali. Cara kerja BIS dengan meletakkan suatu sensor 4 elektroda di daerah fronto temporal, lalu dihubungkan ke monitor *bispectral* sehingga akan tampak gambaran baku EEG, *BIS number*, dan *BIS trend*.⁷

Ketamin merupakan obat anestesi intravena yang memiliki efek hipnosis, analgesia dan amnesia sekaligus dengan onset kerja cepat dan efek minimal pada respirasi.⁸ Dosis subanestesi ketamin efektif menjaga kestabilan hemodinamik dan dapat menggantikan opioid dengan efek samping lebih rendah, sehingga cocok untuk prosedur bedah singkat.⁹ Sementara itu, fentanil adalah analgesik kuat yang sering digunakan dalam induksi anestesi, meskipun dapat menimbulkan efek.

Fentanil rutin digunakan sebagai koinduksi anestesi umum di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, namun belum ada penelitian yang membandingkan kedalaman anestesi antara ketamin dan fentanil dengan menggunakan *bispectral index score* (BIS). Penelitian ini bertujuan membandingkan efek koinduksi ketamin dan fentanil terhadap kedalaman anestesi pada pasien pembedahan.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar tunggal (*randomized controlled trial single-blind*) yang dilaksanakan di Instalasi Bedah Sentral RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh periode April-Mei 2025. Penelitian melibatkan pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum. Sampel diambil secara *purposive sampling* dari populasi rerata 180 pasien per bulan, dengan total sampel sebanyak 44 pasien berdasarkan perhitungan rumus Slovin (dengan tingkat kesalahan 15%).

Kriteria inklusi mencakup pasien berusia 18–60 tahun dengan status ASA I–II yang menjalani pembedahan elektif. Kriteria eksklusi meliputi riwayat alergi terhadap ketamin atau fentanil, penyakit neurologis atau psikiatri tertentu, serta kondisi yang memerlukan penggunaan vasokonstriktor

intraoperatif.

Setelah mendapatkan persetujuan etik dan *informed consent*, subjek secara acak dibagi ke dalam dua kelompok. Kelompok pertama menerima koinduksi ketamin 0,5 mg/kgBB intravena, sedangkan kelompok kedua menerima fentanil 2 µg/kgBB intravena. Induksi anestesi pada kedua kelompok dilakukan dengan dengan propofol 2 mg/kgBB dan atrakurium 0,5 mg/kgBB untuk memfasilitasi intubasi endotrakeal.

Selama prosedur, pasien dimonitor menggunakan monitor BIS, tensimeter non-invasif, oksimetri nadi (SpO₂), serta stetoskop. Kedalaman anestesi dinilai dengan BIS, sedangkan tanda vital berupa tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi napas, dan saturasi oksigen dicatat sebelum pemberian obat adjuvan induksi, segera setelah induksi, serta setiap 5 menit hingga 20 menit pascainduksi.

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan inferensial. Untuk data berdistribusi normal, digunakan uji-t tidak berpasangan, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh (058/ETIK-RSUDZA/2025).

Hasil

Penelitian ini melibatkan 44 subjek yang terbagi rata ke dalam kelompok ketamin ($n=22$) dan fentanil ($n=22$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik dasar kedua kelompok, mencakup usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan indeks massa tubuh ($p > 0,05$) (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok memiliki kondisi awal yang sebanding sehingga perbedaan hasil dapat lebih diyakini disebabkan oleh intervensi yang diberikan.

Hasil analisis menunjukkan perbedaan kedalaman anestesi yang bermakna antara kelompok ketamin dan fentanil pada beberapa titik waktu selama tindakan. Secara umum, kelompok ketamin menunjukkan tingkat sedasi yang lebih dalam dibandingkan kelompok fentanil, terutama setelah induksi awal. Perbedaan ini menjadi signifikan mulai menit ke-5 dan semakin nyata pada menit ke-15 dan ke-20, yang menandakan bahwa efek anestesi ketamin lebih stabil dan kuat dalam mempertahankan kedalaman anestesi dibandingkan fentanil. Temuan ini menunjukkan bahwa ketamin memberikan kontrol anestesi yang lebih efektif dalam jangka waktu intraoperatif dibandingkan

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Ketamin (n=22)		Fentanil (n=22)		Nilai p
	n	%	n	%	
Usia (<i>mean</i> ±SD), tahun	35,18±8,42		31,77±6,75		0,222 ^b
Jenis kelamin, n (%)					0,091 ^a
Laki-laki	11	50	12	54,5	
Perempuan	11	50	10	45,5	
Berat badan (kg)	58,32±12,00		63,23±10,98		0,671 ^b
Tinggi badan (cm)	162,27±5,62		163,95±5,17		0,234 ^b
IMT, n (%)					1,734 ^a
Berat badan kurang	2	9,1	3	13,6	
Berat badan normal	13	59,1	10	45,5	
Kelebihan berat badan	5	22,7	9	40,9	
Obesitas	2	9,1	0	0	

^aUji *chi-square*; ^bUji-t tidak berpasangan; IMT= indeks massa tubuh

Tabel 2 Perbandingan Ketamin dan Fentanil Terhadap BIS

	Co-Induksi Ketamin	Co-Induksi Fentanil	Nilai p
BIS 0 menit	91,77±1,378	91,86±1,246	0,820
BIS 5 menit	66,00±3,086	69,73±4,289	0,002
BIS 10 menit	54,27±3,667	56,09±5,013	0,177
BIS 15 menit	45,55±2,956	52,09±3,544	0,000
BIS 20 menit	45,55±3,377	52,18±4,436	0,000

Tabel 3 Perbandingan Ketamin dan Fentanil Terhadap RR dan SpO₂

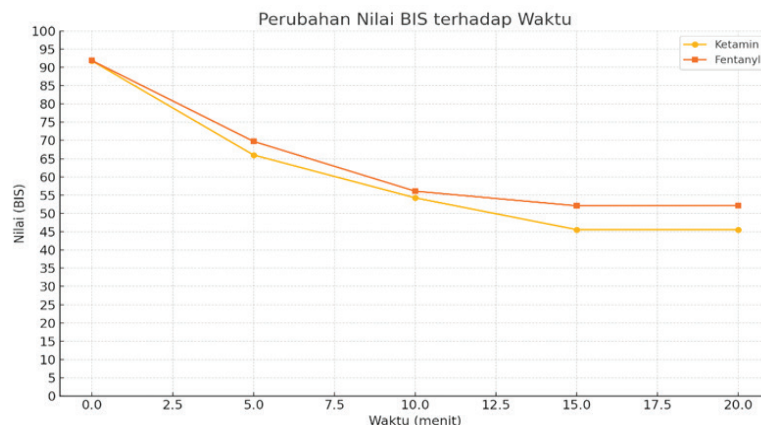
Variabel	Co-Induksi Ketamin	Co-Induksi Fentanil	Nilai p
RR 0 menit	18,32±1,3	18,45±1,2	0,7
RR 5 menit	13,27±9,8	13,27±9,8	1,0
RR 10 menit	13,27±9,8	13,27±9,8	1,0
RR 15 menit	13,27±9,8	13,27±9,8	1,0
RR 20 menit	13,27±9,85	13,27±9,85	1,000
SpO ₂ 0 menit	99,32±780	99,09±1,151	0,729
SpO ₂ 5 menit	99,32±780	99,09±1,151	0,729
SpO ₂ 10 menit	99,32±780	99,09±1,151	0,729
SpO ₂ 15 menit	99,32±780	99,09±1,151	0,729
SpO ₂ 20 menit	99,32±780	99,09±1,151	0,729

SpO₂=saturasi oksigen perifer; RR=respiratory rate

dengan fentanil (Tabel 2).

Gambar menunjukkan tren penurunan nilai BIS pada kedua kelompok, baik ketamin maupun fentanil, seiring dengan bertambahnya waktu anestesi. Pada awal pengukuran (menit ke-0), kedua kelompok memiliki nilai BIS yang hampir sama, menandakan tingkat kesadaran yang setara sebelum induksi. Namun, pada

menit-menit berikutnya, kelompok ketamin menunjukkan penurunan nilai BIS yang lebih cepat dan lebih rendah dibandingkan kelompok fentanil. Hal ini mengindikasikan bahwa ketamin menghasilkan tingkat kedalaman anestesi yang lebih besar dan stabil selama periode observasi. Secara umum, grafik memperlihatkan bahwa efek sedatif ketamin



Gambar Perbandingan Tingkat Kesadaran (BIS) terhadap Co-induksi dengan Ketamin dan Fentanil

Tabel 4 Perbandingan Ketamin dan Fentanil Terhadap Tekanan Darah Sistol Diastol

Variabel	Co-Induksi Ketamin	Co-Induksi Fentanil	Nilai p
TDS 0 menit	115,50±1,9	121,09±2,3	0,071
TDS 5 menit	124,68±1,4	117,09±2,1	0,005
TDS 10 menit	121,95±1,9	122,23±2,4	0,931
TDS 15 menit	117,05±2,4	116,95±2,2	0,978
TDS 20 menit	119,41±2,4	118,91±2,7	0,893
TDD 0 menit	69,05± 16	66,68±1,5	0,297
TDD 5 menit	73,59±1,2	69,09±1,1	0,013
TDD 10 menit	66,50±1,3	66,00±1,8	0,826
TDD 15 menit	69,36±2,6	66,32±1,4	0,309
TDD 20 menit	71,59±1,7	70,18±1,3	0,535

TDS= tekanan darah sistol; TDD=tekanan darah diastol

lebih kuat dibanding dengan fentanil, terutama setelah menit ke-5 hingga menit ke-20. Hasil uji Mann-Whitney U terhadap nilai saturasi oksigen (SpO₂) dan laju napas menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada semua titik waktu pengamatan (0, 5, 10, 15, dan 20 menit), dengan seluruh nilai $p > 0,05$ (Tabel 3).

Sebaliknya, pada parameter hemodinamik, terdapat perbedaan bermakna yang signifikan. Peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok ketamin pada menit ke-5 menunjukkan adanya respons stimulasi kardiovaskular yang bersifat sementara, yang kemudian kembali stabil pada menit-menit berikutnya (Tabel 4).

Pengamatan terhadap denyut jantung menunjukkan perbedaan signifikan pada menit ke-10, di mana kelompok fentanil memiliki rerata frekuensi jantung yang lebih tinggi dibanding dengan ketamin (Tabel 5). Meskipun demikian, variasi ini bersifat sementara dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada waktu pengamatan.

Pembahasan

Homogenitas karakteristik dasar antara kelompok ketamin dan fentanil memungkinkan perbandingan hasil yang valid tanpa pengaruh bias dari faktor karakteristik demografis. Hal ini penting dalam uji klinis acak karena memastikan bahwa perbedaan pada parameter fisiologis lebih besar kemungkinannya disebabkan oleh intervensi, bukan oleh perbedaan karakteristik awal subjek.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketamin mampu mempertahankan tekanan darah yang lebih stabil dibanding dengan fentanil, terutama pada menit ke-5 pasca induksi. Hal ini sejalan dengan efek simpatomimetik ketamin yang bekerja dengan menghambat *reuptake* norepinefrin dan merangsang pelepasan katekolamin, sehingga meningkatkan curah jantung (*cardiac output*) dan resistensi vaskular sistemik (*systemic vascular resistance*).¹² Sebaliknya, fentanil cenderung menurunkan tekanan darah melalui mekanisme depresi pusat vasomotor,

Tabel 5 Perbandingan Ketamin dan Fentanil Terhadap Heart Rate

Denyut Jantung (menit)	Co-induksi Ketamin	Co-Induksi Fentanil	Nilai p
0	71,45±10,271	74,05±8,775	0,373
5	68,77±9,002	73,00±8,153	0,110
10	69,59±9,106	75,68±9,094	0,032
15	69,50±5,853	68,00±5,363	0,381
20	72,55±7,652	69,05±8,335	0,154

bradikardia vagal, serta vasodilatasi perifer akibat pelepasan histamin meskipun dalam kadar minimal.¹³ Denyut jantung pada kelompok ketamin cenderung lebih stabil, sedangkan kelompok fentanil menunjukkan peningkatan denyut jantung pada menit ke-10, yang kemungkinan merupakan kompensasi terhadap penurunan tekanan darah akibat vasodilatasi atau refleksi baroreseptor. Ketamin cenderung mempertahankan kestabilan denyut jantung melalui efek simpatomimetik endogen yang membantu menyeimbangkan respons saraf otonom bahkan dalam kondisi sedasi dalam.¹⁴

Dalam hal kedalaman anestesi, ketamin menghasilkan penurunan BIS yang lebih cepat dan dalam dibanding dengan fentanil. Hal ini sesuai dengan mekanisme kerja ketamin sebagai antagonis no-kompetitif reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) yang menghambat aktivitas glutamat, neurotransmitter eksitatorik utama di otak. Mekanisme ini menimbulkan efek sedasi, amnesia, analgesia, dan disosiasi yang cepat dan kuat.^{15,16} Ketamin juga meningkatkan pelepasan dopamin di korteks prefrontal dan sistem limbik, serta menekan aktivitas area asosiasi kortikal, yang berkontribusi terhadap penurunan tajam nilai BIS.^{17,15} Sebaliknya, fentanil merupakan agonis reseptor μ -opioid yang memberikan efek analgesia kuat tetapi sedasi ringan dan tidak menekan jalur eksitatorik seperti NMDA, sehingga penurunan BIS relatif lebih lambat dan tidak sedalam ketamin.¹⁸

Pada parameter respirasi, tidak terdapat perbedaan bermakna dalam nilai laju napas (RR) dan saturasi oksigen (SpO₂) antara kelompok, ketamin secara umum tidak menimbulkan depresi napas yang signifikan secara klinis sehingga dapat mempertahankan stabilitas respirasi selama fase awal anestesi.¹⁹ Fentanil diketahui dapat menekan pusat pernapasan tergantung dosis, tetapi dalam dosis rendah yang digunakan pada penelitian ini efek tersebut tidak tampak secara klinis signifikan. Oleh karena itu, ketamin dapat dipertimbangkan sebagai koinduksi yang unggul dalam aspek stabilitas respirasi, kestabilan hemodinamik awal, serta

kedalaman anestesi yang lebih cepat dan kuat.¹⁹

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, desain penelitian sebaiknya *double-blind* dengan penyamaan volume sedasi fentanil dan ketamin dalam untuk meminimalkan potensi bias dari peneliti maupun operator. Kedua, ukuran sampel relatif kecil (44 pasien) sehingga kekuatan generalisasi terbatas. Ketiga, durasi observasi hanya 20 menit pascainduksi sehingga tidak mencerminkan stabilitas anestesi intraoperatif secara keseluruhan selama prosedur pembedahan. Keempat, penelitian ini tidak mengevaluasi efek samping spesifik dari tiap-tiap obat, seperti agitasi pada ketamin atau depresi napas pada fentanil. Kelima, tidak dilakukan analisis farmakokinetik atau kadar plasma obat, sehingga interpretasi mekanisme masih terbatas pada parameter klinis.

Simpulan

Pemberian koinduksi ketamin 0,5 mg/kgBB menghasilkan kedalaman anestesi yang lebih cepat dan dalam dibanding dengan fentanil 2 μ g/kgBB, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan nilai BIS yang signifikan. Ketamin juga menunjukkan kestabilan hemodinamik dan respirasi yang lebih baik pada fase awal induksi anestesi sehingga dapat menjadi alternatif koinduksi yang efektif dan aman pada pembedahan dengan anestesi umum.

Daftar Pustaka

1. De Marco G, Simons J, Forsberg L, Douglas T. What makes a medical intervention invasive?. *J Med Ethics*. 2024;50(4):226–33. doi: 10.1136/jme-2023-109301
2. Shaydakov ME, Tuma F. Operative risk. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet] 2023. [dikutip 2 Februari 2025]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532240/>.
3. Smith G, D'Cruz JR, Rondeau B, Goldman J. General Anesthesia for Surgeons. StatPearls. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing. [Internet] 2023. [dikutip 2 Februari 2025]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493199/>.
4. Kane AD, Soar J, Armstrong R, Kursumovic E, Cook T, Davies M, dkk. Patient characteristics, anaesthetic workload and techniques in the UK: an analysis from the 7th national audit project (NAP 7) activity survey. *Anaesthesia*. 2023;78(1):11–22.
5. Laferrière-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richebé P. Depth of anesthesia and nociception monitoring: current state and vision for 2050. *Anesth Analg*. 2024;138(2):295–307. doi: 10.1213/ANE.0000000000006860
6. Bi Y, Huang J, Li M, Li S, Lei H. Monitoring and evaluation of anesthesia depth status data based on neuroscience. *Open Life Sci*. 2023; 18(1):20220719. doi: 10.1515/biol-2022-0719
7. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral index [Internet] 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [dikutip 3 Februari 2025]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539809/>.
8. Hirota K, Lambert DG. Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology. *Neuropharmacology*. 2022;216:109171. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109171
9. Zhou J-s, Peng G-f, Liang W-d, Chen Z, Liu Y-y, Wang B-y, dkk. Recent advances in the study of anesthesia-and analgesia-related mechanisms of S-ketamine. *Front Pharmacol*. 2023;14:1228895. doi: 10.3389/fphar.2023.1228895
10. Beaudrie-Nunn AN, Wieruszewski ED, Woods EJ, Bellolio F, Mara KC, Canterbury EA. Efficacy of analgesic and sub-dissociative dose ketamine for acute pain in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2023;70:133–9. doi: 10.1016/j.ajem.2023.05.026
11. Karunarathna I. Fentanyl: clinical applications and pharmacological considerations [Internet]. Uva Clinical Lab; [dikutip 30 Januari 2025]. Tersedia dari: https://www.researchgate.net/publication/380270478_Fentanyl_Clinical_Applications_and_Pharmacological_Considerations.
12. Delong C, Sharma S. Physiology, peripheral vascular resistance. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [dikutip 5 Januari 2025]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538289/>.
13. Brackley AD, Toney GM. Oxytocin receptor activation rescues opioid-induced respiratory depression by systemic fentanyl in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;378(2):96–107. doi: 10.1124/jpet.121.000535
14. Mostafa M, Hasanin A, Reda B, Elsayad M, Zayed M, Abdelfatah ME. Comparing the hemodynamic effects of ketamine versus fentanyl bolus in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *J Anesth*. 2024;38(6):756–64. doi: 10.1007/s00540-024-03383-9
15. Linassi F, Troyas C, Kreuzer M, Spanò L, Burelli P, Schneider G, dkk. Effect of ketamine on the bispectral index, spectral edge frequency, and surgical pleth index during propofol-remifentanyl anesthesia: an observational prospective trial. *Anesth Analg*. 2025;140(6):1276–85. doi: 10.1213/ANE.0000000000007255
16. Schnetz MP, Reon BJ, Ibinson JW, Kaynar M, Mahajan A, Vogt KM. Bispectral index changes following boluses of commonly used intravenous medications during volatile anesthesia identified from retrospective data. *Anesth Analg*. 2024;138(3):635–44. doi: 10.1213/ANE.0000000000006633
17. Huang Y-P, Lin S-P, Horng H-C, Chang W-K, Tsao C-M. The effect of low-dose ketamine on electroencephalographic spectrum during gynecology surgery under desflurane anesthesia. *J Chin Med Assoc*. 2024;87(10):933–9. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001142
18. McCulloch TJ, Sanders RD. Depth of anaesthesia monitoring: time to reject the index?. *Br J Anaesth*. 2023;131(2):196–9.

doi: 10.1016/j.bja.2023.04.016
19. Elder HJ, Varshneya NB, Walentiny DM,
Beardsley PM. Amphetamines modulate
fentanyl-depressed respiration in a

bidirectional manner. Drug Alcohol
Depend. 2023;243:109740. doi: 10.1016/j.
drugalcdep.2022.109740