

Proporsi Kejadian *Awareness* selama Anestesi Umum pada Pasien Pediatrik dengan *Monitored Anesthesia Care* (MAC)

Proportion of Awareness during General Anesthesia in Pediatric Patients with Monitored Anesthesia Care (MAC)

Yunita Widyastuti^{✉*}, Fadhilah Zulfa^{**}, Djayanti Sari^{*}

*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

**Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

✉Korespondensi: yunita.widya@ugm.ac.id

ABSTRACT

Background: *Intra-operative awareness can be occurred during anesthesia. The reported incidence of awareness in adult patient with general anesthesia was 0,1%. In pediatric patients were 2,7%, and 5%. Study of intra-operative awareness in pediatric patient with monitored anesthesia care (MAC) has never been conducted in RSUP Dr. Sardjito.*

Objective: *To find out the incidence of awareness of pediatric patients with MAC*

Methods: *Observational study was conducted towards 30 pediatric patients (1-18 years old) with MAC. Depth of anesthesia was monitored with index of consciousness (IoC) and pressure, heart rate, sweating, tears (PRST) Score/Evan's Score. The result was analyzed and categorized based on age, sex, physical status, procedure indication, and anesthesia's medication of patients.*

Result: *Positive awareness in pediatric patients based on IoC score was 63,3%, based on PRST score was 3,33%. The explanation why the results from IOC were high is because the IOC reading can be misleading by nystagmus occurred in patients using ketamine (15 /30 (50%)).*

Conclusion: *The incidence of awareness of pediatric patient with MAC in RSUP Dr. Sardjito is 3,33%. Prevention of awareness is needed so that awareness will not occur anymore in the future.*

Keywords: *anesthesia; index of consciousness; intra-operative awareness; monitored anesthesia care (MAC); pediatric*

ABSTRAK

Latar Belakang: Selama anestesi berlangsung, *awareness* intraoperatif dapat terjadi. Kejadian *awareness* intraoperatif pada pasien dewasa dengan anestesi umum dilaporkan sebesar 0,1%, sedangkan pada pasien pediatrik sebesar 2,7% dan 5%. Penelitian mengenai *awareness* intraoperatif pada pasien pediatrik dengan *monitored anesthesia care* (MAC) belum pernah dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Tujuan: Mengetahui angka kejadian *awareness* selama anestesi umum pada pasien pediatrik dengan MAC

Metode: Studi observasional dilakukan pada 30 pasien pediatrik (usia 1-18 tahun) yang direncanakan akan dilakukan MAC. Kedalaman anestesi dimonitor dengan menggunakan *index of consciousness* (IoC) dan skor *pressure, heart rate, sweating, tears* (PRST)/Skor Evan. Proporsi *awareness* dianalisis dan dikelompokkan dalam kriteria-kriteria seperti usia, jenis kelamin, status fisik, indikasi tindakan yang dilakukan, serta medikasi yang digunakan untuk anestesi.

Hasil: Pasien dengan nilai IoC positif *awareness* sebesar 63,3%, sedangkan pasien dengan skor PRST positif *awareness* sebanyak 3,33%. Penjelasan mengapa hasil dari IoC lebih besar adalah karena nilai pada IoC dapat dipengaruhi oleh nistagmus yang terjadi pada pasien-pasien yang menggunakan ketamin (15/30 (50%)).

Kesimpulan: Kejadian *awareness* intraoperatif pada pasien pediatrik dengan prosedur MAC di RSUP Dr. Sardjito sebanyak 3,33%. Pencegahan *awareness* diperlukan agar *awareness* tidak terjadi lagi di kemudian hari.

Kata Kunci: anestesi; *awareness* intraoperatif; *index of consciousness*; *monitored anesthesia care* (MAC); pediatrik

PENDAHULUAN

Anestesi merupakan prosedur yang dilakukan untuk mematikan rasa, baik rasa nyeri, takut, dan rasa tidak nyaman yang lain sehingga pasien merasa nyaman serta menjaga dan mempertahankan hidup pasien selama masih dalam pengaruh obat anestesi. Tindakan anestesi meliputi pemberian tiga komponen untuk mencapai tujuan anestesi yaitu: analgetik, hipnotik, dan relaksasi.¹ Akan tetapi kondisi sedasi tidak selalu terjadi setelah dokter memberikan hipnotik pada pasien. Terkadang, kesadaran pasien masih ada atau pasien tersadar selama pembedahan. Kondisi ini dinamakan *awareness* intraoperatif.

Davidson mendefinisikan *awareness* sebagai ingatan eksplisit kejadian-kejadian yang terjadi pada saat operasi

dilakukan ketika pasien berada di bawah pengaruh anestesi.² Dampak *awareness* pada pasien dalam beberapa penelitian masih berbeda-beda. Pasien yang mengalami *awareness* mengungkapkan bahwa *awareness* adalah pengalaman yang paling buruk di kehidupan mereka.³ *Awareness* menjadi pengalaman yang membuat trauma pasien yang mengalaminya dan memberikan dampak psikologis terhadap mereka.⁴ Bahkan beberapa pasien menderita gejala yang parah dan menetap seperti *post traumatic stress disorder* (PTSD) yang memengaruhi aktivitas sehari-hari pasien.⁵

Penelitian tentang kejadian *awareness* telah banyak dilakukan oleh pakar-pakar dengan metode yang berbeda-beda. Pada pasien dewasa, kejadian *awareness* pada

pasien yang tidak menggunakan obat yang memblok neuromuskuler adalah 0,1% yang dievaluasi dengan menggunakan metode *interview*.⁶ Kejadian *awareness* pada pelayanan tersebut adalah 0,0065%.⁷ Selain itu, *interview* yang dilakukan pada pasien di China menemukan kejadian *awareness* adalah 0,6%.⁸

Sedasi pada pasien pediatrik juga berbeda dengan sedasi pada pasien dewasa. Sedasi pada pasien pediatrik dilakukan untuk mengurangi nyeri dan kecemasan, serta memodifikasi tingkah lakunya (contoh: imobilisasi) sehingga prosedur pembedahan dapat dilakukan sampai selesai.⁹ Sementara itu, angka kejadian *awareness* pada pasien pediatrik cenderung lebih besar daripada pasien dewasa. Pada tahun 1973, McKie dan Thorpe menemukan 5% pasien pediatrik mengalami *awareness* di Rumah Sakit Anak Royal, Melbourne.¹⁰ Lopez et al mendapatkan kejadian *awareness* pada penelitiannya yang menggunakan metode *interview* mencapai 2,7%.¹¹ Sedangkan, beberapa peneliti lain melaporkan tidak ditemukan *awareness* pada pasien pediatrik dalam penelitian mereka.¹²⁻¹⁴

Evaluasi kejadian *awareness* pada pasien pediatrik lebih sulit dibandingkan pada pasien dewasa. Hal ini dikarenakan keterbatasan metode yang digunakan yang harus menyesuaikan kemampuan kognitif dan memori anak.² Oleh karena itu, metode lain selain *interview* atau kuisioner direkomendasikan untuk mengevaluasi *awareness* pada pasien pediatrik.

Penelitian ini mengevaluasi *awareness* dengan menggunakan metode subjektif dan objektif. Metode objektif yang digunakan adalah dengan menggunakan *IoC-view monitor*, yang menilai kedalaman anestesi berdasarkan

gelombang otak (elektroensefalogram), kemudian diproses dan memperlihatkan angka antara 0-100. Sedangkan metode subjektif yang digunakan adalah dengan indikator klinis, skor *pressure*, *heart rate*, *sweating*, *tears* (PRST), yang memberikan nilai untuk perubahan respon kesadaran dan hemodinamik selama operasi.

Monitored anesthesia care (MAC) adalah prosedur anestesi rutin yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta pada pasien pediatrik. Beberapa pasien dapat mengalami *awareness*, tetapi penelitian mengenai kejadian *awareness* pada pasien pediatrik belum pernah dilakukan di RSUP Dr Sardjito.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian *awareness* pada pasien pediatrik dengan MAC.

METODE

Penelitian ini merupakan studi prospektif observasi *cross-sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito. Sebanyak 31 pasien pediatrik yang akan menjalankan MAC secara konsekutif direkrut sebagai subjek penelitian dan diberikan penjelasan untuk mendapatkan persetujuan tindakan kedokteran mengenai penelitian ini. Akan tetapi 1 pasien masuk dalam kriteria putus uji karena tindakan yang terlalu cepat sehingga tidak memungkinkan untuk pengambilan data. Subjek merupakan laki-laki dan perempuan, berusia 1-18 tahun, dan dengan status fisik ASA I-II sebelum operasi. Pasien dengan hipotermia, hipoglikemia, atrofi korteks serebri, epilepsi, dan iskemi serebri dalam rekam medis dieksklusi.

IoC-view monitor menilai kedalaman anestesi berdasarkan elektroensefalogram (EEG) dari tiga permukaan elektroda yang dipasang di dahi pasien. IoC

memproses beberapa parameter yang terekam dan kemudian mengombinasikannya menjadi satu indeks tunggal dengan analisis matematis yang dinamakan dinamika simbolik.^{15, 16} Indeks ini dimunculkan dalam bentuk angka antara 0-100 dimana angka 0 mengindikasikan EEG iso-elektrik dan 100 menunjukkan kesadaran penuh. Sedasi yang merupakan tujuan dari MAC ditunjukkan pada angka di bawah 80. Sehingga nilai yang lebih besar dari 80 menunjukkan terjadinya kondisi *awareness* pada pasien MAC.

Skor ini pertama kali diperkenalkan oleh Evans dan Davies pada tahun 1984. Skor ini mengukur respon autonom dari stimulus bedah yang dimunculkan sebagai perubahan hemodinamik (tekanan darah sistolik, denyut jantung, keringat, dan air mata). Parameter kontrol dihitung sebelum induksi anestesi. Nilai terendah total skor adalah

0 dan tertinggi adalah 9, dimana skor lebih dari 3 menunjukkan terjadinya kondisi *awareness* (Tabel 1).

Sebelum MAC dimulai oleh ahli anestesi, indeks dasar IoC dan skor PRST dicatat sebagai parameter kontrol. Pasien disedasi menggunakan obat-obatan anestesi, kemudian selama operasi berlangsung indeks IoC dan skor PRST dicatat secara kontinu untuk mendeteksi *awareness*. Pasien dengan *awareness* dicatat sebagai *awareness* positif.

Proporsi *awareness* positif berdasarkan indeks IoC, skor PRST, dan keduanya dianalisis pada masing-masing variabel dengan menggunakan *chi square*, nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna. Setiap indikator kemudian dikategorisasi berdasarkan usia, jenis kelamin, status fisik, indikasi tindakan, dan obat anestesi yang digunakan.

Tabel 1. Skor PRST

| Indeks | Kondisi | Nilai |
|------------------------|---|-------|
| Tekanan darah sistolik | < kontrol + 15 | 0 |
| | < kontrol + 30 | 1 |
| | > kontrol + 30 | 2 |
| Denyut jantung | < kontrol + 15 | 0 |
| | < kontrol + 30 | 1 |
| | > kontrol + 30 | 2 |
| Keringat | Tidak ada | 0 |
| | Kulit lembab | 1 |
| | Tetes keringat terlihat | 2 |
| Air mata | Tidak ada air mata berlebihan pada mata terbuka | 0 |
| | Air mata berlebihan pada mata terbuka | 1 |
| | Air mata mengalir | 2 |

HASIL

Sebanyak 31 pasien pediatrik direkrut sebagai subjek penelitian ini. Satu orang pasien masuk dalam kriteria putus uji karena durasi tindakan yang terlalu cepat sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan pengambilan data. Sebanyak 30 pasien lainnya dilakukan pemantauan selama prosedur MAC dilakukan.

Karakteristik demografi subjek terdapat dalam Tabel 2. Mayoritas subjek berusia 7-12 tahun, perempuan, dilakukan MAC atas indikasi kemoterapi dan pungsi sumsum tulang, dan mendapat midazolam-ketamin sebagai obat anestesi. Seluruh subjek penelitian berada dalam kondisi status fisik ASA II saat sebelum prosedur MAC dilakukan.

Tabel 2. Demografi sampel penelitian

| Variabel | Kategori | % (Σ) |
|-------------------------|---------------------------------|------------|
| Usia (tahun) | 1-4 : Balita | 23,33 (7) |
| | 5-6 : Usia prasekolah | 23,33 (7) |
| | 7-12 : Usia sekolah | 36,67 (11) |
| | 13-18 : Remaja | 16,67 (5) |
| Jenis Kelamin | Laki – Laki | 46,7 (14) |
| | Perempuan | 53,3 (16) |
| Status Fisik | ASA I | 0 (0) |
| | ASA II | 100 (3) |
| Tindakan yang dilakukan | Pungsi Lumbal | 6,7 (2) |
| | Injeksi Methotrexate/kemoterapi | 46,7 (14) |
| | Pungsi Sumsum tulang | 46,7 (14) |
| Medikasi yang digunakan | Fentanyl-Propofol | 3,3 (1) |
| | Midazolam-ketamin | 43,3 (13) |
| | Ketamin-Propofol | 33,3 (10) |
| | Midazolam-Fentanyl-Ketamin | 10 (3) |
| | Midazolam-Ketamin-Propofol | 6,7 (2) |
| | Ketamin | 3,3 (1) |

Tabel 3. Proporsi kejadian *awareness*

| IoC >80 % (Σ) | Skor PRST>3 % (Σ) | IoC >80 dan Skor PRST >3 % (Σ) |
|------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 63,33 (19) | 3,33 (1) | 3,33 (1) |

Proporsi kejadian *awareness* (Tabel 3) pada 30 pasien adalah: 63,33% (indeks IoC positif), 3,33% (skor PRST positif), dan 3,33% (positif pada kedua indikator).

Kejadian *awareness* pada penelitian ini berdasarkan indeks IoC mayoritas terjadi pada pasien usia 5-12 tahun namun secara

statistik tidak bermakna. Angka kejadian pada pasien laki-laki lebih tinggi daripada pasien perempuan walaupun secara statistik tidak bermakna. *Awareness* lebih banyak terjadi pada pasien yang dilakukan kemoterapi dan pungsi sumsum tulang, selain itu, pasien yang mendapat midazolam-ketamin memiliki angka kejadian *awareness* lebih tinggi

daripada obat anestesi lain, walaupun perbedaannya tidak bermakna (Tabel 4).

Akan tetapi, beberapa karakteristik ini berbeda pada pasien yang positif *awareness* dengan skor PRST. Pasien ini

adalah laki-laki, dengan indikasi kemoterapi, mendapat midazolam-ketamin sebagai obat anestesi, dalam status fisik ASA II, tetapi dalam kategori usia balita.

Tabel 4. Distribusi proporsi kejadian *awareness*

| Variabel | Kategori | IoC >80 % (Σ) | Skor PRST>3 % (Σ) | <i>P value</i> |
|-------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|----------------|
| Usia (tahun) | 1-4 : Balita | 13,33 (4) | 3,33 (1) | 0.35 |
| | 5-6 : Usia prasekolah | 20 (6) | 0 (0) | |
| | 7-12 : Usia sekolah | 20 (6) | 0 (0) | |
| | 13-18 : Remaja | 10 (3) | 0 (0) | |
| Jenis Kelamin | Laki – Laki | 33,33(10) | 3,33 (1) | 0.48 |
| | Perempuan | 30 (9) | 0 (0) | |
| Status Fisik | ASA I | 0 (0) | 0 (0) | 1.00 |
| | ASA II | 63,33 (19) | 3,33 (1) | |
| Tindakan yang dilakukan | Pungsi Lumbal | 3,33 (1) | 0 (0) | 0.57 |
| | Injeksi Methotrexate/kemoterapi | 30 (9) | 3,33 (1) | |
| | Pungsi Sumsum tulang (BMP) | 30 (9) | 0 (0) | |
| Medikasi yang digunakan | Fentanyl-Propofol | 0 (0) | 0 (0) | 0.87 |
| | Midazolam-ketamin | 30 (9) | 3,33 (1) | |
| | Ketamin-Propofol | 13,33 (4) | 0 (0) | |
| | Midazolam-Fentanyl-Ketamin | 10 (3) | 0 (0) | |
| | Midazolam-Ketamin-Propofol | 6,67 (2) | 0 (0) | |
| | Ketamin | 3,33 (1) | 0 (0) | |

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, *awareness* didefinisikan sebagai kejadian sadar di bawah pengaruh MAC yang dinilai berdasarkan indeks angka pada monitor IoC>80 dan nilai >3 pada skor PRST.

Kejadian *awareness* pada penelitian ini adalah 3,33%. Proporsi kejadian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian lain yang dilakukan oleh Bonke et al, Kalff et al, Rich et al, dan Lopez et al.¹¹⁻¹⁴

Pada penelitian ini ditemukan terdapat ketidaksesuaian kejadian *awareness* yang terdeteksi oleh indeks IoC dan skor PRST. Fenomena ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu pembacaan IoC yang kurang tepat karena nistagmus yang mengganggu pola EEG pada pasien yang menggunakan ketamin, dan beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa indeks Bispektral secara persisten tinggi karena anestesi disosiatif pada pasien dengan ketamin.¹⁷ Pada penelitian ini, ketamin digunakan sebagai salah satu regimen obat anestesi pada 50% pasien.

Faktor yang memengaruhi skor PRST adalah konsistensinya dalam mendeteksi perubahan hemodinamik terhadap seluruh pasien, terutama dengan durasi observasi yang singkat. Beberapa pasien mungkin sadar walaupun tidak ada perubahan hemodinamik sebagai respon dari stimulus nyeri, begitupun pula perubahan hemodinamik tidak dapat selalu menunjukkan bahwa pasien tersebut dalam kondisi sadar.^{18, 19}

Ada beberapa faktor dapat memengaruhi hasil pengukuran indeks IoC. Indeks IoC secara kontinu menilai kedalaman anestesi. Akan tetapi, *artifact* pada EEG dapat muncul pada beberapa pembacaan. *Artifact* dapat disebabkan karena buruknya kontak elektroda terhadap kulit (impedansi tinggi), kekuatan atau aktivitas otot, gerakan badan dan kepala, gerakan mata yang terus menerus, kesalahan dalam penempatan sensor, dan gangguan elektik berlebihan.²⁰

Ketamin, obat anestesi yang paling sering digunakan dalam prosedur MAC memengaruhi tingginya angka IoC yang tebaca. Ketamin merupakan agen anestesi yang memiliki efek disosiatif. Efek ini disebabkan karena mekanismenya yang mengganggu transmisi sinyal sensoris ke korteks serebri dan mengganggu komunikasi antara berbagai bagian dalam sistem saraf pusat.²¹ Ketamin menyebabkan perubahan sinyal pada alat monitor yang menggunakan EEG sehingga monitor tersebut tidak dapat memperlihatkan status kesadaran pasien secara akurat.²²

Hasil penelitian ini tidak menunjukan perbedaan yang bermakna angka kejadian *awareness* pada usia muda, jenis kelamin perempuan dan pada tindakan diagnosis yang berbeda (injeksi *intrathecal* vs. pungsi sumsum tulang (BMP) serta penggunaan regimen obat

yang berbeda. Menurut penelitian sebelumnya faktor risiko *awareness* adalah usia muda, jenis kelamin perempuan, menggunakan *total intravenous anesthesia* (TIVA), penggunaan pelumpuh otot, resistensi obat, riwayat sulit intubasi, dan riwayat mengalami *awareness* sebelumnya.^{23, 24} Pada dua penelitian *cohort* di Swiss dan Australia pada 410 dan 864 anak, masing-masing didapatkan angka kejadian *awareness* sekitar 1%, yang lebih tinggi dibandingkan pasien dewasa.²⁵

Dengan melihat angka kejadian *awareness* yang cukup tinggi pada pasien anak yang menjalani MAC ini perlu dilakukan tindakan pencegahan dengan memodifikasi faktor-faktor risiko yang bisa dimodifikasi dan menggunakan monitoring yang lebih tepat untuk mendeteksi *awareness*.

Terdapat celah ketidaksesuaian yang lebar antara besarnya kejadian yang terdeteksi dengan indeks IoC dan dengan skor PRST. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukannya indikator yang ideal untuk mendeteksi *awareness* pada MAC karena keterbatasan dari kedua indikator pada penelitian ini. Selain itu, penelitian selanjutnya menggunakan subjek yang lebih banyak juga diperlukan untuk mengevaluasi faktor risiko, penyebab, dan pencegahan *awareness* sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan anestesi di rumah sakit.

KESIMPULAN

Kejadian *awareness* intraoperatif pada penelitian ini didefinisikan berdasarkan skor PRST dan indeks IoC. Proporsi kejadian *awareness* pada pasien pediatrik dengan MAC sebesar 3,33%. Angka kejadian ini menunjukkan bahwa pencegahan *awareness* intraoperatif diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mangku G, Senapathi TGA. Buku Ajar Ilmu Anestesia dan Reanimasi. Wiyarna IM, Sujana IBG, Sinardja K, Budiarta IG, editors. Jakarta: Indeks; 2010
2. Davidson AJ. Awareness, dreaming and unconscious memory formation during anaesthesia in children. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(3):415-29
3. Pomfrett CJD. Heart rate variability, BIS, and depth of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82(5):659-62
4. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology.* 2007;106(1):26-32
5. Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg.* 2010;110(3):823-8
6. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000;355(9205):707-11
7. Ross KG, Hilmi I. The Incidence of Intraoperative Awareness during Nine-year Period at Tertiary Medical Center. *ASA Annu Meet* 2009;A621
8. Xu L, Wu AS, Yue Y. The Incidence of Intra-operative Awareness during General Anesthesia in China: A Multicenter Observational Study. *Acta Anesth Scand.* 2009;53(873-82)
9. Cote CJ, Wilson S. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *American Academy of Pediatrics.* 2016;138(1):e20161212
10. McKie BD, Thorpe GA. Awareness and Dreaming during Anaesthesia in Paediatric Hospital. *Anaesth Intensive Care.* 1973;1:407-14
11. Lopez Z, Habre W, Laurencon M, Haller G, Van-der-Linden M, Iselin-Chaves IA. Intra-operative awareness in children: the value of an interview adapted to their cognitive abilities. *Anaesthesia.* 2007;62(8):778-89
12. Bonke B, Dam M, Kleff J, Slijper P. Implicit Memory Tested in Children during Inhalation Anaesthesia. *Anaesthesia.* 1992;47(9):747-9
13. Kalff A, Bonke B, Wolters G, Manger F. Implicit Memory of Stimuli Presented during Inhalation Anesthesia in Children. *Psychol Rep.* 1995;77(2):371-5
14. Rich J, Yaster M, Brandt J. Anterograde and Retrograde Memory in Children Anesthetized with Propofol. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21(4):535-46
15. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors (Basel).* 2010;10(12):10896-935
16. Litvan H, Cotaimich P, Revuelta M, Galan J, Fernandez JA, Campos JM. Comparison of the Index of Consciousness (IoC) and the Auditory Evoked Potentials Index (AAI) during secoflurane induction of general anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology.* 2006;23:21
17. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(11):779-83

18. Hug C. Does Opioid "Anesthesia" Exist? *Anesthesiology*. 1990;73(1):1-4
19. Kaul H, Bharti N. Monitoring Depth of Anaesthesia. *Indian J Anesth*. 2002;46(4):323-32
20. IoC-View English Manual: Morpheus Medical; 2015 [Available from: <http://www.morpheus-medical.com/index.php?id=4354>]
21. Absalom A. Dissociative anesthetics. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Edisi ke- 1. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. hal. 1-6
22. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):69-79
23. Blussé-van-Oud-Alblas HJ, van-Dijk M, Liu C, Tibboel D, Klein J, Weber F. Intraoperative awareness during paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;102(1):104-10
24. Orser BA, Mazer CD, Baker AJ. Awareness during anesthesia. *Canadian Medical Association Journal*. 2008;178(2):185-8
25. Ottevaere JA. Awareness During Anesthesia. Dalam: Duke J, editor. *Anesthesia Secrets*. Edisi ke- 2. Philadelphia: Hanley & Belfas; 2006. hal. 166-7