

**PERBANDINGAN EFEK SEDASI KETAMIN MIDAZOLAM
DENGAN KETAMIN PROPOFOL BERDASARKAN
BISPECTRAL INDEX SCORE PADA PROSEDUR *BONE
MARROW PUNCTURE* PASIEN LEUKIMIA ANAK**

TESIS

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif**



Oleh:

Dr. Aldiar

NIM 0402721621003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2021**

**PERBANDINGAN EFEK SEDASI KETAMIN MIDAZOLAM DENGAN
KETAMIN PROPOFOL BERDASARKAN *BISPECTRAL INDEX SCORE*
PADA PROSEDUR *BONE MARROW PUNCTURE*
PASIEN LEUKIMIA ANAK**

Oleh :
dr. Aldiar
NIM 0402721621003

TESIS
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Telah disetujui oleh pembimbing

Palembang, Januari 2021

Pembimbing I
dr. Fredi Heru Irwanto, Sp.An, KAKV
NIP. 197607022010121001

Pembimbing II
dr. Andi Marlita, Sp.An, KIC
NIP. 197604012006041012

Pembimbing III
Dr.dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd.ked
NIP. 197306131999031001

Mengetahui,
Kepala Bagian

Ketua Program Studi

Dr. Rose Mafana, dr., Sp.An., KNA, KAO, MARS
NIP: 196411151995032001

Zulkifli, dr., Sp.An., KIC, Mkes., MARS
NIP: 196503301995031001

Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Dr. Radirati Umi Parta, dr., SpPD-KR, MKes
NIP. 19720717008012007

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, Tesis ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiritanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini, tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan oleh orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2021

Yang membuat pernyataan



Aldiar

NIM. 0402721621003

**PERBANDINGAN EFEK SEDASI KETAMIN-MIDAZOLAM DENGAN
KETAMIN-PROPOFOL BERDASARKAN *BISPECTRAL INDEX SCORE*
PADA PROSEDUR *BONE MARROW PUNCTURE* PASIEN LEUKEMIA
ANAK**

Abstrak

Aldiar, Fredi Heru Irwanto, Andi Miarta, Irfannuddin
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
FK Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Bone Marrow Puncture* (BMP) merupakan salah satu tindakan invasif yang berhubungan dengan nyeri dan kecemasan. Kombinasi ketamin-midazolam dan ketamin-propofol merupakan kombinasi sedasi efektif dengan efek samping minimal. Penelitian ini akan meneliti perbandingan efek kombinasi ketamin-midazolam dan ketamine-propofol terhadap kedalaman sedasi berdasarkan BIS pada pasien leukemia anak yang menjalani BMP.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis acak berpembanding secara tersamar tunggal. Populasi terjangkau adalah semua pasien anak dengan diagnosis leukemia yang menjalani BMP di RSMH dan dilakukan sedasi. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diperoleh besar sampel masing-masing kelompok 25, sehingga keseluruhan sampel 50 orang. Pengambilan sampel dilakukan secara randomisasi blok.

Hasil: Penelitian ini menemukan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin, usia, berat badan antara kelompok ketamine-midazolam dan ketamine-propofol ([$p=1.000$], [$p=0.845$], dan [$p=0.147$] secara berturut-turut). Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan rerata MAP ($p=0.592$), saturasi oksigen ($p=0.164$), heart rate ($p=0.098$), dan respiratory rate ($p=0.252$) sebelum intervensi antara kedua kelompok. Nilai BIS kedua kelompok memiliki perbedaan signifikan sebelum dan sesudah intervensi dimana kedua kelompok dapat menurunkan BIS hingga mencapai nilai optimal sedasi <60 ($p < 0,05$). Ditemukan tidak terdapat perbedaan BIS sebelum intervensi pada kedua kelompok ($p=0.385$). Pada penelitian ini, ditemukan bahwa hipersalivasi terjadi lebih banyak pada kelompok kombinasi ketamine-midazolam.

Kesimpulan: Kombinasi ketamine-midazolam dan ketamine-propofol sama baiknya untuk sedasi ditunjukkan dengan penurunan rerata nilai BIS pada pasien yang menjalani BMP.

Kata Kunci: Bone-Marrow Puncture, Bispectral-Index Score, Ketamine, Midazolam, Propofol

COMPARISON EFFECTS OF KETAMIN-MIDAZOLAM SEDATION AND KETAMIN-PROPOFOL BASED ON BISPECTRAL INDEX SCORE ON BONE MARROW PUNCTURE PROCEDURE OF LEUKEMIA PATIENTS

ABSTRACT

Aldiar, Fredi Heru Irwanto, Andi Miarta, Irfannuddin
Anesthesiology and Intensive Therapy Department
Medical Faculty Sriwijaya University Palembang

Background: Bone Marrow Puncture (BMP) is an invasive procedure associated with pain and anxiety. The ketamine-midazolam and ketamine-propofol combination is an effective sedation combination with minimal side effects. This study will examine the comparison of the effects of the combination of ketamine-midazolam and ketamine-propofol on sedation depth based on BIS in pediatric leukemia patients undergoing BMP.

Methods: This study was a randomized controlled trial that was done single-blindedly. The population was all pediatric patients diagnosed with leukemia who underwent BMP at RSMH and performed sedation. The research sample is population that meets the inclusion and exclusion criteria. The sample size for each group was 25, with 50 Subjects in total. Sampling was done by block randomization.

Results: This study found no differences in sex, age, and body weight between the two groups ([$p=1.000$], [$p=0.845$], and [$p=0.147$], respectively). In this study, there was no difference in mean MAP ($p=0.592$), oxygen saturation ($p=0.164$), heart rate ($p=0.098$), and respiratory rate ($p=0.252$) before intervention between the two groups. BIS value of the two groups had significant difference before and after the intervention where the two groups could reduce BIS to reach the optimal value of sedation <60 ($p < 0.05$) There was no difference in BIS before intervention in the two groups ($p=0.385$). In this study, it was found that hypersalivation occurred more frequently in the ketamine-midazolam combination group.

Conclusion: The combination of ketamine-midazolam and ketamine-propofol is equally good for sedation as indicated by a decrease in the mean value of BIS in patients undergoing BMP.

Keywords: Bone-Marrow Puncture, Bispectral-Index Score, Ketamine, Midazolam, Propofol

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang telah memberikan hikmat dan petunjuk-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah akhir yang merupakan salah satu syarat kelengkapan dalam pendidikan spesialis program studi Anestesiologi dan Terapi Intensif.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada :

1. Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE selaku Rektor Universitas Sriwijaya Palembang, yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. H. Syarif Husin, M. S., beserta staf atas tersedianya semua fasilitas yang penulis perlukan selama pendidikan.
3. Bambang Eko Sunaryanto, dr., Sp.KJ, MARS, Direktur Utama RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta staf yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk bekerja di lingkungan RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam rangka menempuh pendidikan dokter spesialis anestesiologi dan terapi intensif.
4. H. Abla Ghanie, dr. Sp.THT-KL(K), FICS Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif.
5. Hj. Endang Melati Maas, dr., SpAn, KIC., KAP. yang telah berdedikasi mendirikan Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
6. Rizal Zainal, dr., SpAn, KMN., Kepala Staff Medik/Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang banyak memberikan bimbingan selama pendidikan dan masukan dalam penyusunan tesis ini.

7. Rose Mafiana Dr., dr., SpAn., KNA., KAO., MARS., Kepala Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan bimbingan, kesempatan, nasihat, ilmu pengetahuan serta motivasi yang sangat berguna bagi penulis selama menyelesaikan tesis ini dan selama menjalankan proses pendidikan di Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif;
8. H. Zulkifli, dr., SpAn., KIC., MKes., MARS, Koordinator Program Studi dan Pendidikan Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan arahan, nasihat, ilmu pengetahuan serta motivasi yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan dan dalam penyusunan tesis ini sampai selesai.
9. Agustina Br Haloho, dr., Sp.An (K), M.kes, sebagai Kepala Instalasi Intensive Care Unit (ICU) RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, yang ikut serta memberikan arahan, motivasi dan ilmu pengetahuan yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan
10. Fredi Heru Irwanto, dr, Sp An, KAKV sebagai dosen pembimbing I (satu) yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya yang sangat padat untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan hingga tesis ini selesai.
11. Andi Miarta, dr, Sp.An, KIC, sebagai dosen pembimbing II (dua) yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan hingga tesis ini selesai.
12. Dr. Irfannuddin, dr, Sp.KO., M.Pd.ked sebagai dosen pembimbing III (tiga) yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya selama penyusunan proposal sampai tesis ini selesai.
13. Seluruh staf pengajar Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, Yusni Puspita, dr., SpAn., KIC., KAKV., MKes., Ibnu Umar, dr., SpAn., Mayang

Indah, dr., SpAn(K), Aidyl Fitryansah, dr., SpAn., Ferryansah Gunawan, dr., SpAn., Dewi Maharani, dr., SpAn., yang telah memberikan bimbingan, dukungan, pengetahuan, motivasi dan nasihat serta meletakkan dasar-dasar anestesiologi selama mengikuti pendidikan;

14. Teman-teman seangkatan saat residen anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, Terima kasih untuk kebersamaan, saling bantu, dan dukungan dalam suka dan duka.
15. Semua rekan sejawat residen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang.

Akhirnya kami ucapkan terima kasih kepada pasien rumah sakit, pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama menjalani pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Sembah sujud dan bakti serta ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Bapak dan Ibu yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, memberikan kasih sayang, semangat dan doa kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih yang luar biasa saya persembahkan kepada istriku tercinta dr. Dwi Jaya Sari dan kedua anak saya Arshan Gibran Anandi dan Arkhan Giandra Anandi atas kesetiaan dan kesabarannya dalam suka dan duka mendampingi dan menyertai perjuangan saya menyelesaikan pendidikan di program studi anestesiologi dan terapi intensif.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, karena itu saran dan kritik dari semua pihak untuk perbaikan sangat penulis harapkan. Akhirnya penulis berharap semoga karya tulis ilmiah akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin

Palembang, Januari 2020

Aldiar
NIM. 0402721621003

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Praktis.....	8
1.4.2 Manfaat Akademis.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sedasi	9

2.1.1 Definisi Sedasi	9
2.1.2 Tingkat Sedasi.....	10
2.1.3 Indikasi dan Kontraindikasi Sedasi.....	11
2.1.4 Kontraindikasi Sedasi	13
2.1.5 Monitoring Sedasi	13
2.2 <i>Bispectral Index Score</i> (BIS)	21
2.3 <i>Bone Marrow Puncture</i> (BMP).....	24
2.3.1 Definisi BMP	24
2.3.2 Cara Pengambilan BMP	25
2.3.3 Indikasi BMP	29
2.3.4 Kontraindikasi BMP	29
2.4 Leukemia.....	30
2.4.1 Definisi Leukemia.....	30
2.4.2 Klasifikasi Leukemia	30
2.4.3 Epidemiologi Leukemia.....	30
2.4.4 Patofisiologi Leukemia	31
2.4.5 Diagnosis Leukemia.....	31
2.5 Farmakologi	32
2.5.1 Dasar-dasar Farmakologi	32
2.5.2 Mekanisme Kerja Obat Sedasi.....	34
2.5.3 Obat Sedasi Intravena	35
2.6 Midazolam	36
2.6.1 Struktur Kimia Midazolam	36

2.6.2	Farmakokinetik Midazolam	36
2.6.3	Farmakodinamik Midazolam	37
2.6.4	Penggunaan Midazolam	40
2.7	Propofol	42
2.7.1	Struktur Kimia Propofol	42
2.7.2	Farmakokinetik Propofol	43
2.7.3	Farmakodinamik Propofol	45
2.7.4	Penggunaan Propofol	49
2.8	Ketamin	52
2.8.1	Struktur Kimia Ketamin	52
2.8.2	Farmakokinetik Ketamin	53
2.8.3	Farmakodinamik Ketamin	54
2.8.4	Penggunaan Ketamin	61
2.9	Kombinasi Ketamin-Midazolam	63
2.10	Kombinasi Ketamin-Propofol	64
2.11	Perbandingan Efek Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol sebagai Sedasi pada BMP	65
2.12	Kerangka Pemikiran	68
2.13	Kerangka Teori	75
2.14	Hipotesis	76
	BAB III METODE PENELITIAN	77
3.1	Jenis Penelitian	77
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	77

3.2.1 Waktu Penelitian	77
3.2.2 Tempat Penelitian.....	77
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	77
3.3.1 Populasi	77
3.3.2 Sampel	78
3.3.3 Teknik Sampling	79
3.3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian	79
3.4 Variabel Penelitian	80
3.5 Definisi Operasional	81
3.6 Cara kerja dan Teknik Pengumpulan Data Penelitian.....	82
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	84
3.8 Kerangka Operasional.....	85
3.9 <i>Dummy Table</i>	86
3.10 Jadwal Kegiatan	87
3.11 Anggaran Dana.....	88
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	89
4.1 Hasil Penelitian	89
4.1.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian	89
4.1.2 Karakteristik Hemodinamik Sebelum Intervensi	92
4.1.3 Bispectral Index Score (BIS) Sebelum Intervensi	94
4.1.4 Efektivitas Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol	95
4.1.4.1 <i>Bispectral Index Score (BIS)</i>	95
4.1.4.2 <i>Mean Arterial Pressure (MAP)</i>	97

4.1.4.3 Saturasi Oksigen (SpO ₂).....	98
4.1.4.4 Heart rate (HR).....	100
4.1.4.5 Respiratory Rate (RR).....	101
4.1.5 Perbandingan Efektivitas antara Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol.....	102
4.1.5.1 <i>Bispectral Index Score</i> (BIS).....	102
4.1.5.2 <i>Mean Arterial Pressure</i> (MAP).....	103
4.1.5.3 Saturasi Oksigen (SpO ₂)	105
4.1.5.4 Heart rate (HR)	107
4.1.5.5 Respiratory Rate (RR)	108
4.1.6 Perbandingan Efek Samping dan Komplikasi antara Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol	110
4.2 Uji Hipotesis	111
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	113
5.1 Simpulan	113
5.2 Saran	114
DAFTAR PUSTAKA	115
LAMPIRAN	125

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tingkat Kedalaman Sedasi	11
Tabel 2.2 Monitoring Pasien dan Peralatan Tambahan yang Dibutuhkan	14
Tabel 2.3 Peralatan Monitoring Berdasarkan Kedalaman Sedasi/Anestesi	15
Tabel 2.4 Kategori tekanan darah dewasa menurut JNC	16
Tabel 2.5 Monitoring Tekanan Darah Invasif dan Noninvasif	17
Tabel 2.6 Bispectral Index system value	22
Tabel 2.7 Penyebab Perbedaan Respon Individu terhadap Obat.....	33
Tabel 2.8 Obat-obatan anestesi umum intravena	35
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	81
Tabel 3.2 Karakteristik Responden	86
Tabel 3.3 Perbandingan Efektifitas Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol.....	86
Tabel 3.4 Perbandingan Efek Samping dan Komplikasi antara Ketamin-Midazolam dan Ketamin-Propofol.....	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Subparameter <i>Bispectral Index Score</i> (BIS).....	23
Gambar 2.2 Jarum BMP.....	25
Gambar 2.3 Cara Melakukan BMP	27
Gambar 2.4 Struktur kimia Midazolam	36
Gambar 2.5 Skema struktur dan fungsi reseptor GABAA	40
Gambar 2.6 Struktur Molekul Propofol	42
Gambar 2.7 Simulasi waktu pemberian kadar propofol.....	44
Gambar 2.8 Stereoisomer ketamin seperti yang diformulasikan.....	53
Gambar 2.9 Kerangka Teori	75
Gambar 3.1 Alur penelitian	85

DAFTAR SINGKATAN

ASA	: <i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS	: <i>Bispectral Index Score</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
CMRO2	: <i>Cerebral Metabolic Rate of Oxygen</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic</i>
EEG	: <i>Elektroensefalografi</i>
ENB	: <i>Elektromagnetik Bronkoskopi</i>
ETT	: <i>Endotrakeal Tube</i>
GA	: <i>General Anestesi</i>
GABAA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid Type A</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IV	: <i>Intravenous</i>
LMA	: <i>Laryngeal Mask Airway</i>
NMDA	: <i>N-metil-d-aspartate</i>
PONV	: <i>Post Operatif Nausea and Vomiting</i>
RSS	: <i>Ramsay Sedation Score</i>
TCI	: <i>Target-Controlled Infusion</i>
TIK	: <i>Tekanan Intrakranial</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Persetujuan	125
Lampiran 2 Formulir penelitian	126
Lampiran 3 <i>Informed Consent</i>	127
Lampiran 4 Data Penelitian.....	130
Lampiran 5 Analisis Data.....	139
Lampiran 6 Biodata Peneliti.....	183

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sedasi adalah penurunan kesadaran dimana terjadi penurunan kecemasan, stres, iritabilitas, atau rangsangan disebabkan oleh pemberian obat-obatan sedatif. Tahun 2002, *The American Society of Anesthesiologist* (ASA) memberikan pedoman praktik untuk non-anestesi yang melakukan sedasi dan analgesia. Prosedur sedasi dapat digunakan pada tindakan medis pasien sulit kooperatif, misalnya pada anak atau pasien dengan anxietas. Prosedur sedasi dapat digunakan pada tindakan medis invasif, misalnya pada bronkoskopi, *Bone Marrow Puncture* (BMP), Panendoskopi dan *Intercostal Catheter*.¹

Bone Marrow Puncture (BMP) merupakan salah satu tindakan invasif yang berhubungan dengan nyeri dan kecemasan. Prosedur ini sering dilakukan pada anak dengan leukemia dan gangguan neoplastik lainnya selama diagnosis, pengobatan dan *follow up* penyakit. Selama prosedur ini, anak-anak sering mengalami ketakutan dan kecemasan yang sangat besar, hal ini menyebabkan trauma bagi pasien maupun orang tua.^{2,3} Manajemen nyeri dan stres yang buruk dapat mengganggu pengobatan dan meningkatkan risiko depresi dan gangguan psikologis jangka panjang pada anak.⁴ Teknik manajemen nyeri dan distress yang optimal pada anak-anak yang memerlukan prosedur berulang sangat bervariasi meliputi sedasi, anestesi umum, dan terapi psikologis seperti teknik distraksi, hipnoterapi, dan relaksasi.⁵

Jumlah prosedur diagnostik atau terapeutik seperti *Bone Marrow Puncture* (BMP) makin meningkat secara eksponensial selama beberapa dekade terakhir.⁶ Sedasi prosedural merupakan strategi penting dalam BMP dengan memberikan obat penenang atau analgesik untuk menekan tingkat kesadaran pasien dengan sengaja. Sedasi prosedural memungkinkan pasien untuk mentolerir prosedur yang tidak menyenangkan sambil mempertahankan kontrol jalan napas, oksigenasi, dan sirkulasi secara mandiri. Penggunaan sedasi prosedural merupakan cara yang aman dan tepat untuk memfasilitasi manajemen nyeri dan kecemasan selama prosedur intervensi atau diagnostik, termasuk keadaan darurat, untuk semua kelompok umur.^{7,8}

Obat sedasi prosedural yang ideal harus memiliki sifat sedatif, analgesik, dan amnestik serta onset yang cepat dan durasi tindakan yang singkat untuk memungkinkan pemulihan yang aman dan cepat, tidak menimbulkan rasa sakit saat diberikan, tidak menyebabkan efek samping yang signifikan dan dapat mempertahankan homeostasis kardiopulmoner.^{9,10} Penilaian kedalaman sedasi secara objektif dapat menggunakan alat *Bispectral Index Score* (BIS) yang memberikan prediksi terbaik terhadap derajat kesadaran pasien. BIS adalah metode elektroensefalografi noninvasif yang memperlihatkan perubahan aktivitas listrik otak, yang dapat memantau keadaan hipnosis pasien selama sedasi dan anestesi.^{11,12}

Lima kelas obat sedasi prosedural dan analgesia adalah sedatif-hipnotik, analgesik, sedatif disosiatif, obat inhalasi, dan antagonis. Obat sedasi prosedural yang paling banyak digunakan adalah hipnotik sedatif, termasuk benzodiazepin (Midazolam, Diazepam), barbiturat (Pentobarbital, Metohexital, Tiopental), dan

beberapa obat dalam kelas farmakologisnya sendiri (Hidrat kloral, Etomidat, Propofol). Dua teknik populer lainnya adalah sedasi disosiatif (ketamin) dan sedasi inhalasi (nitrous oxide saja atau dikombinasikan dengan blok saraf regional atau opioid).⁶

Ketamin adalah satu-satunya obat anestesi disosiatif yang saat ini digunakan secara klinis. Ketamin tidak menekan sirkulasi serta respirasi, memiliki rentang keamanan tinggi, sederhana cara penggunaannya, dan juga murah, sehingga populer untuk tindakan sedasi.¹³ Ketamin mempunyai potensi efek samping seperti halusinasi tidak menyenangkan, hipersalivasi, peningkatan tekanan intrakranial dan juga intraokuler, serta waktu pulih relatif lama. Efek samping ketamin dapat dikurangi dengan cara mengombinasikannya dengan obat lain, seperti propofol ataupun midazolam sehingga mengurangi dosis ketamin yang digunakan.¹⁴ Berdasarkan penelitian Ozdemir et al., pada tahun 2004 dilaporkan bahwa ketamin/midazolam intravena, oral, dan rektal sama efektifnya untuk prosedur invasif pada anak-anak dengan keganasan.¹⁵

Dalam penggunaan klinis rutin, ketamin biasanya diberikan secara kombinasi dengan midazolam, untuk mengurangi fenomena halusinasi dan mimpi.¹⁶ Midazolam memiliki profil keamanan yang kuat dalam menginduksi sedasi minimal atau sedang. Untuk prosedur yang menyakitkan, midazolam harus dikombinasikan dengan analgesia. Namun, kombinasi opioid dan midazolam yang poten dapat menyebabkan sedasi dalam dan obstruksi jalan napas.¹ Penelitian terbaru menunjukkan penggunaan rutin midazolam yang dikombinasikan dengan ketamin tidak secara efektif mengurangi munculnya fenomena halusinasi dan

mimpi. Kombinasi midazolam dengan ketamin untuk sedasi prosedural, secara signifikan meningkatkan risiko efek samping buruk terhadap pernapasan, namun, terjadi penurunan kejadian muntah selama periode pemulihan.¹⁷ Sebagai tambahan, ketamin yang dikombinasikan dengan midazolam juga telah terbukti menjadi obat yang baik untuk sedasi prosedural pada pasien agresif, pasien cacat mental atau pasien autistik.¹⁶

Penelitian yang dilakukan Wathen et al., pada tahun 2000 melaporkan hasil tidak terdapat perbedaan waktu sedasi antara ketamin tunggal dosis 1 mg/kg intravena ($78 \pm 60,100$ menit) dengan kombinasi ketamin 1 mg/kg intravena dan midazolam 0.1 mg/kg intravena ($75 \pm 60,95$ menit). Fenomena mimpi buruk, halusinasi, dan agitasi parah terjadi pada kelompok ketamin sebesar 7,1% sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok ketamin-midazolam sebesar 6,2% dengan laju perubahan sebesar 0,8. Efek samping muntah juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok ketamin tunggal (7,0%) dibandingkan kelompok kombinasi ketamin-midazolam (3,6%) dengan perbedaan laju sebesar 3,4.¹⁷

Penelitian lain yang dilakukan Nesheli pada tahun 2014 pada pasien anak yang dilakukan *Bone Marrow Aspiration* (BMA) melaporkan adanya perbedaan signifikan kedalaman sedasi antara midazolam oral dosis 0.2 mg/kg dengan kombinasi midazolam oral 0.2 mg/kg - ketamine oral 5 mg/kg ($p = 0,000$). Kedalaman sedasi pada kelompok dengan kombinasi midazolam dan ketamin didapatkan lebih besar dibandingkan kelompok midazolam tunggal.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Khatavkhar et al., pada tahun 2016 mendapatkan hasil adanya perbedaan signifikan skor sedasi antara midazolam oral dosis 0.5mg/kg (2,7

$\pm 0,47$) dengan kombinasi midazolam oral 0.25mg/kg dan ketamin oral 3 mg/kg ($3,6 \pm 0,56$) dengan nilai probabilitas $<0,001$.¹⁹

Selain dikombinasikan dengan midazolam, ketamin juga biasanya diberikan secara kombinasi dengan propofol. Kombinasi ketamin - propofol berfungsi untuk memberikan efek analgesik dan sedasi lebih baik tanpa terjadi miokardial dan depresi pernapasan. Propofol mempunyai sifat antiemetik serta amnesia, namun sangat sedikit sifat analgesia. Depresi napas, gangguan kognitif sementara, dan nyeri pada tempat penyuntikan merupakan beberapa efek samping dari propofol.²⁰ Kombinasi ketamin - propofol memberikan sedasi yang efektif, terlihat dari tingkat kepuasan yang tinggi pada anak-anak yang membutuhkan sedasi prosedural dan analgesia untuk aspirasi sumsum tulang. Selain itu, didapatkan pemulihan yang cepat dan tidak ada komplikasi yang signifikan secara klinis.²¹

Penelitian yang dilakukan Anggorotomo dkk pada tahun 2015 melaporkan bahwa *Bispectral Index Score* (BIS) pada kelompok kombinasi Propofol 1mg/kgBB – Ketamin 0,5mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok kombinasi Propofol 1mg/kgBB – Fentanyl 1 μ g/kgBB pada sebagian besar waktu pengukuran dengan perbedaan sangat bermakna ($p < 0,01$).²² Pada penelitian Andolfatto dkk tahun 2012 didapatkan kedalaman sedasi terlihat lebih konsisten pada kelompok kombinasi ketamin-propofol dibanding kelompok propofol saja.²³

Penelitian Phillips et al., pada tahun 2010 melaporkan kelompok kombinasi propofol-ketamin memiliki perbedaan skor BIS awal dan tujuan sedasi yang lebih kecil dibandingkan propofol saja ($18,78 \pm 10$ versus $34,64 \pm 11$). Kombinasi propofol dan ketamin menghasilkan efek samping hipotensi yang lebih sedikit,

sedasi lebih baik, dan meningkatkan kenyamanan dan keamanan pasien dibandingkan dengan propofol saja.²⁴ Penelitian lain yang dilakukan Nowroozi et al., di tahun 2019 menunjukkan *Bispectral Index Score* (BIS) pada kelompok kombinasi Ketamin 0,5mg/kgBB - Propofol 0,5mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok kombinasi Ketamin 0,5 mg/kgBB – Thiopental 50 – 75 mg pada sebagian besar waktu pengukuran.²⁵

Penelitian Shah et al., pada tahun 2010 menunjukkan hasil apabila dibandingkan dengan ketamin saja, kombinasi ketamin dan propofol menghasilkan pemulihan yang sedikit lebih cepat, kejadian muntah yang lebih sedikit, skor kepuasan yang lebih tinggi, namun kemanjuran serta komplikasi jalan napas serupa.²⁶ Sebagai tambahan, penelitian yang dilakukan Phillips et al., pada tahun 2010 melaporkan bahwa dibandingkan dengan propofol saja, kombinasi ketamine-propofol menunjukkan kejadian hipotensi yang lebih sedikit dan meningkatkan kenyamanan dan keamanan pasien. Namun, kejadian depresi pernafasan tidak terjadi pada kedua kelompok.²⁴

Penelitian Dal et al., pada tahun 2014 menunjukkan bahwa kombinasi ketamin-midazolam dan ketamin-propofol memadai dan efektif untuk meredakan kecemasan dan mengurangi kejadian hipertensi dan takikardia. Selain itu, tidak ada efek samping seperti hipoksia, dan hipotensi.²⁷ Penelitian lain yang dilakukan Adekola et al., tahun 2018 pada pasien anak dengan keganasan yang dilakukan prosedur *Bone Marrow Aspiration* didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan kejadian hipoksia ($p = 0,800$) dan skor nyeri ($p = 0,400$) antara kombinasi ketamine-propofol dan ketamine-midazolam ($p = 0,800$). Saturasi oksigen kedua kelompok

menurun menjadi 83% (kelompok ketamin-propofol) dan 88% (kelompok ketamin-midazolam). Halusinasi lebih sering terjadi pada kelompok ketamin-propofol [4 (6,7%)] dibandingkan kelompok ketamin-midazolam [0 (0%)] ($P = 0,05$).²⁸

Sehingga dapat diperoleh gambaran latar belakang situasi dan kondisi :

Bone Marrow Puncture (BMP) merupakan salah satu tindakan invasif yang sering dilakukan pada anak serta berhubungan dengan nyeri dan kecemasan Manajemen sedasi yang buruk dapat menimbulkan gangguan psikologis jangka panjang. Kombinasi ketamin-midazolam dan ketamin-propofol merupakan kombinasi sedasi efektif dengan efek samping minimal Penelitian membandingkan kombinasi ketamin-midazolam dan ketamin-propofol terhadap kedalaman sedasi berdasarkan *Bispectral Index Score* sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai perbandingan efek kombinasi ketamine-midazolam dengan ketamin-propofol terhadap kedalaman sedasi berdasarkan *Bispectral Index Score (BIS)* pada pasien leukimia yang menjalani BMP

1.2 Identifikasi Masalah

Dari uraian di atas dapat diidentifikasi masalah penelitian apakah terdapat perbedaan efek kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol terhadap kedalaman sedasi berdasarkan *Bispectral Index Score (BIS)* pasien leukimia anak yang menjalani BMP di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbandingan efek dan komplikasi antara kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol sebagai sedasi berdasarkan *Bispectral Index Score (BIS)* pada pasien Leukimia anak yang menjalani prosedur BMP di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis perbandingan kedalaman sedasi *Bispectral Index Score* (BIS) antara kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol sebagai sedasi pasien menjalani BMP
- 2) Menganalisis perbandingan pola hemodinamik antara kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol sebagai sedasi pasien menjalani BMP
- 3) Menganalisis perbandingan risiko apneu antara kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol sebagai sedasi pasien menjalani BMP

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan pedoman dalam sedasi pada pasien anak yang menjalani di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Akademis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah bagi peneliti yang bermanfaat mengenai efek kombinasi ketamin-midazolam dengan ketamin-propofol terhadap kedalaman sedasi pada pasien leukimia anak yang menjalani BMP di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang dan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan multi senter.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gross JB, Bailey PL, Connis RT, Cote CJ, David FG, Epstein BS, et al. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96(4):1004–17.
2. Iannalfi A, Bernini G, Caprilli S, Lippi A, Tucci F, Messeri A. Painful procedures in children with cancer: Comparison of moderate sedation and general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):933–8.
3. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Faughnan LG, Hankins GM, Smeltzer MP, Pui CH. Prospective Randomized Crossover Evaluation of Three Anesthetic Regimens for Painful Procedures in Children with Cancer. *J Pediatr*. 2013;162(1):137–41.
4. Crock C, Olsson C, Phillips R, Chalkiadis G, Sawyer S, Ashley D, et al. General anaesthesia or conscious sedation for painful procedures in childhood cancer: The family's perspective. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):253–7.
5. Hain RD, Campbell C. Invasive procedures carried out in conscious children: contrast between North American and European paediatric oncology centres. *Arch Dis Child*. 2001;85(1):12–5.
6. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006;367(9512):766–80.
7. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, MacE SE, Silvers SM, et al. Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2014;63(2):247-258.e18.

8. Sheta S. Procedural sedation analgesia. *Saudi J Anaesth.* 2010;4(1):11.
9. Evered LM. Procedural sedation and analgesia for paediatric patients in the emergency department. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2003;8(8):503–7.
10. Benzoni T, Casce. Procedural sedation. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) NLM; 2019.
11. Chattopadhyay U, Mallik S, Ghosh S, Bhattacharya S, Bisai S, Biswas H. Comparison between propofol and dexmedetomidine on depth of anesthesia: A prospective randomized trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30(4):550–4.
12. Kelley SD. Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index Using the Bispectral index TM During Anesthesia. 2nd ed. Director. USA: Covidien; 2010.
13. Bahn EL, Holt KR. Procedural sedation and analgesia: A review and new concepts. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23(2):503–17.
14. Yuce HH, Kucuk A, Altay N, Bilgic T, Karahan MA, Buyukfirat E, et al. Propofol-ketamine combination has favorable impact on orientation times and pain scores compared to propofol in dilatation and curettage. A randomized trial. *Acta Medica Mediterr.* 2013;29(3):539–44.
15. Ozdemir D, Kayserili E, Arslanoglu S, Gulez P, Vergin C. Ketamine and midazolam for invasive procedures in children with malignancy: A comparison of routes of intravenous, oral, and rectal administration. *J Trop Pediatr.* 2004;50(4):224–8.

16. Tobias JD, Leder M. Procedural sedation: A review of sedative obatts, monitoring, and management of complications. *Saudi J Anaesth.* 2011;5(4):395–410.
17. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med.* 2000;36(6):579–88.
18. Mahmoudi NH. Comparison Effect of Midazolam Alone and Midazolam Combined with Ketamine in Bone Marrow Aspiration Pain in Children. *Iran J Pediatr Hematol Oncol [Internet].* 2015;5(3):131–7.
19. Khatavkar SS, Deshpande TP, Zayed S, Misal MZ, Kate P. Comparison of oral Midazolam with Ketamine versus oral Midazolam as a premedication in children. *Int J Pharm Chem Anal.* 2016;3(2):66.
20. Nejati A, Moharari RS, Ashraf H, Labaf A, Golshani K. Ketamine/Propofol versus midazolam/fentanyl for procedural sedation and analgesia in the emergency department: A randomized, prospective, double-blind trial. *Acad Emerg Med.* 2011;18(8):800–6.
21. Da Silva PSL, De Aguiar VE, Waisberg DR, Passos RMA, Park MVF. Use of Ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases. *Pediatr Int.* 2011;53(1):62–7.
22. Anggorotomo W, Kadarsah RK, Oktaliansah E. Anestesiologi Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung S, Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran D, Sakit Hasan

- Sadikin Bandung R. Jurnal Anestesi Perioperatif Perbandingan Kebutuhan Propofol dan Lama Bangun antara Kombinasi Propofol-Ketamin dan Propofol-Fentanil pada Pasien yang Dilakukan Kuretase yang Diukur dengan Bispectral Index (BIS) Comparison of Propofol Requirements and Emer. 2015;3(3):180–8.
23. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Stackhouse S, Moadebi S, et al. Ketamine-propofol combination (Ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: A randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2012;59(6):504–512.e2.
24. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, Johnson J, Halpin J. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: Clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):349–55.
25. Nowroozi A, Kianipour H, Taleby H, Yazdi B. Comparison of Ketamine Propofol and Ketamine-Thiopental on Bispectral Index Values during Monitored Anesthesia Care (MAC) in Minor Traumatic Orthopedic Surgery; A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma*. 2019;7(2):118–23.
26. Shah A, Mosdossy G, McLeod S, Lehnhardt K, Peddle M, Rieder M. A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2011;57(5):425–33.

27. Dal T, Sazak H, Tunç M, Şahin Ş, Yılmaz A. A comparison of ketamine midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration: A prospective, singleblind, randomized study. *J Thorac Dis.* 2014;6(6):742-51.
28. Adekola O, Temiye E, Asiyanbi G, Akanmu N, Desalu I. Ketamine-propofol versus ketamine-midazolam for procedural sedation and analgesia in children with hematological malignancies: a randomized, open-labeled, cross-over trial. *Res Opin Anesth Intensive Care.* 2018;5(3).
29. Panchabhai TS, Mehta AC. Historical perspectives of bronchoscopy: Connecting the dots. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):631–41.
30. Puente EG, Antor MA, Bergese SD. Patient Monitoring, Equipment, and Intravenous Fluid. In: Urman RD, Kaye AD, editors. *Moderate and Deep Sedation in Clinical Practice.* 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2012. p. 57–76.
31. Fleeger E, Constance S. Monitoring for Procedural Sedation. In: Tobias JD, Cravero JP, editors. *Procedural Sedation for Infants, Children, and Adolescents.* 1st ed. American Academy of Pediatrics Section on Anesthesiology and Pain Medicine; 2015. p. 43–57.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and. 2012;(November).
33. Chang B, Raker R, Garcia PS. Bispectral Index Monitoring and Intraoperative Awareness. *Anaesth Tutor Week [Internet].* 2019;(416):1–9.

34. Galante D, Melchionda M. The introduction of bispectral index (BIS) in anesthesia practice. *Anaesthesia, Pain Intensive Care*. 2012;16(3):230–1.
35. Health Quality Ontario. Bispectral index monitor: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]*. 2004;4(9):1–70.
36. Nunes RR, Martins I, Chaves M, César J, Alencar G. Bispectral Index and Other Processed Parameters of Electroencephalogram: an Update. *Brazilian J Anesthesiol*. 2012;62(2):285–6.
37. Alkaiissi A, Tarayra T, Nazzal A. The Clinical Effectiveness of the Bispectral Index (BIS) To Reduce the Risk of Awareness for Elective Surgical Patients Undergoing General Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double Blind, Controlled Trial. *J Biomed Sci*. 2017;06(02):1–17.
38. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1757–63.
39. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(1):20–6.
40. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: A prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(22):3664–9.
41. Osmon S, Maryse M. Bronchoscopy. In: Shiffren A, Lin T, editors. *The*

- Washington Manual Subspecialty Consult-Pulmonary Medicine Subspecialty Consult. 1st ed. Washington, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 28–34.
42. Stanzel F, Haussinger K. Fluorescence Bronchoscopy. In: Beamis J, Mehta A, Mathur P, editors. *Interventional Pulmonary Medicine*. 1st ed. New York USA.: , Marcel Dekker Inc; 2004. p. 355–84.
43. McKenzie S. *Text Book of Hematology*. 2nd editio. Baltimore: William & Wilkins; 1996. 309–417 p.
44. Launder T, Lawnicki L, Perkins M. Introduction to Leukemia and the Acute Leukemias. In: Harmening D, editor. *Clinical Hematology and Fundamental of Hemostatis*. 4th ed. Philadelphia: Davis Company; 2002. p. 272–357.
45. Wirawan S. Diagnosis Keganasan Darah dan Sumsum Tulang. In: Suryaatmadja, editor. *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*. Jakarta: Bagian Patologi FKUI; 2003. p. 129–50.
46. Kemenkes RI. *Pedoman Penemuan Dini Kanker pada Anak*. Kementerian Kesehatan RI. 2011. 1–49 p.
47. Adilistya T. Patofisiologi dan Diagnosis Infiltrasi Leukemia Limfoblastik Akut ke Sistem Saraf Pusat. *Yars Med J*. 2017;25(2):115.
48. Grigoropoulos NF, Petter R, Van T, Veer MB, Scott MA, Follows GA. Leukaemia update. Part 1: Diagnosis and management. *BMJ*. 2013;346(7902):29–32.
49. Fischbach F, Dunning M. *Manual Laboratory and Diagnostic Test*. 9th ed.

Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.; 2009.

50. Kaye A, Julie G, Adam M. Pharmacology Principles. In: Urman R, Alan D, editors. Moderate and Deep Sedation in Clinical Practice. 1st ed. Cambridge University Press; 2002. p. 8–21.
51. Miner JR, Krauss B. Procedural Sedation and Analgesia Research: State of the Art. *Acad Emerg Med*. 2007;14(2):170–8.
52. Butterworth J, David C, Joh D, 2018;p.250-266 Butterworth JF, David CM JDIADM& MCAE ke-6. A& L 2018; p. 30.-325. Pharmacological Principles. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6th ed. Appleton & Lange; 2018. p. 250–66.
53. Mycek, Mary J, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi Ulasan Bergambar edisi 2. Jakarta : Buku kedokteran EGC. 2003; 89-94
54. Butterworth J, David C, John D. Intravenous Anesthetic. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6th ed. Appleton & Lange; 2018. p. 304–25.
55. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous Anesthetics. In: Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2018. p. 354–69.
56. Dilli D, Dallar Y, Sorgui NH. Intravenous ketamine plus midazolam vs. intravenous ketamine for sedation in lumbar puncture: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* [Internet]. 2008;45(11):899–904.
57. Bajwa SS, Bajwa S, Kaur J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J Anaesth*. 2010;4(2):72.

58. Yusuf A. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil. In: Jusuf A, editor. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Kanker Paru Bukan Sel Kecil di Indonesia. 1st ed. Jakarta: PDPI & POI; 2015. p. 1–15.
59. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*. 2000;90(4):858–62.
60. Wang Z, Hu Z, Dai T. The comparison of propofol and midazolam for bronchoscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12229.
61. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med*. 2008;26(9):985–1028.
62. Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med [Internet]*. 2011;57(2):109–114.e2.
63. Becker H, Marsh B. History of Rigid Bronchoscopy. In: Bollinger C, Mathur P, editors. *Intervention Bronchoscopy*. Basil Karger; 2000. p. 2–15.
64. Morse Z, Hons B, Dip G, Dent C, Kaizu M. BIS monitoring during midazolam and midazolam-ketamine. 2002;420–4.
65. Belen FB, Kocak U, Albayrak M, Kaya Z, Gursel T. Diagnostic value of neopterin during neutropenic fever and determination of disease activity in childhood leukemias. *Dis Markers*. 2012;33(1):11–8.
66. Hashemi F, Sedghi M, Karimi M. The impact of educating parents of leukaemic children on the healthy siblings' quality of life. *J Pak Med Assoc*.

2013;63(2):249–52.

67. De Souza Fernandez T, Fonseca Alvarenga T, Almeida Antônio De Kós E, Lamim Lovatel V, Tavares RDC, Da Costa ES, et al. Aberrant Expression of EZH2 in Pediatric Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Potential Biomarker of Leukemic Evolution. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-9.
68. Yazıcıoğlu B, Kaya Z, Ergun SG, Perçin F, Koçak Ü, Yenicesu İ, et al. Folat ilişkili gen polimorfizmlerinin akut lenfoblastik lösemili türk Çocuklarında Yüksek doz metotreksat ilişkili toksisite ve prognoz Üzerine etkisi. *Turkish J Hematol.* 2017;34(2):143–50.
69. Rathmell JP, Rosow CE. Intravenous sedatives and hypnotics chapter 5 intravenous sedatives and hypnotics: Midazolam. p 174-7 In: Stoleting pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5th ed. 2015 p. 174-7
70. Rathmell JP, Rosow CE. Intravenous sedatives and hypnotics chapter 5 intravenous sedatives and hypnotics: Propofol. p 160-1 In: Stoleting pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5th ed. 2015 p. 160-1
71. Gelen SA, Sarper N, Demirsoy U, Zengin E, Cakmak E. The efficacy and safety of procedural sedoanalgesia with midazolam and ketamin in pediatric hematology. *Turk J Hematol.* 2015;32:351-4
72. Karapinar B, Yilmaz D, Demirag K, Kantar M. Sedation with intravenous ketamine and midazolam for painful procedures in children. *Pediatrics International.* 2006;48:146-151.