

# EFEKTIVITAS PETIDIN 25 MG INTRAVENA UNTUK MENCEGAH MENGGIGIL PASCA ANESTESI UMUM

Erwin Kresnoadi, Hadian Rahman, Wahyu Sulistya Affarah  
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

## ABSTRACT

**Background** : Post anesthesia complication can be caused by various factors, shivering is quite frequently encountered complications during recovering time. Risks that may happen is increasing of metabolism and make post operative pain worst. This study proves petidine can be used as an alternative to prevent shivering after general anesthesia.

**Methods** : This research includes phase II clinical trials, the sample selection by Quota Sampling of patients are being prepared for elective surgery with general anesthesia, aged 20-40 years, ASA I-II, all patients who meet the criteria for inclusion in the sample until the required number met, willing to volunteer. Randomization was done at the end of the operation. Patients were divided into two groups, P and S. Severity of shivering were recorded and assessed.

**Results** : Characteristics of patients five minutes before induction did not significant differences. Measurement of systolic blood pressure and heart rate immediately after extubation showed significant differences. Duration of shivering in saline group occurred in almost the same when compared with the treatment group, because after the shivering, the patient is given immediate intervention of meperidine of 25mg for the treatment of shivering occurred, especially given to people who experience shivering with 2<sup>nd</sup>, 3<sup>d</sup>, or 4<sup>th</sup> degree. For patients shivered first degree was given meperidine administration intervention. Duration of shivering in the control group took place in almost the same time.

**Conclusion** : Pethidine had a good effectiveness in preventing the occurrence of shivering after general anesthesia.

**Keywords**: Pethidine, shivering after general anesthesia.

## LATAR BELAKANG MASALAH

Penyulit yang terjadi pasca anestesi dapat ditimbulkan oleh berbagai faktor yaitu tindakan pembedahan, tindakan anestesi atau faktor penderita itu sendiri. Salah satu penyulit yang cukup sering dijumpai selama pemulihan yaitu menggigil. Angka kejadian menggigil selama pemulihan anestesi ini antara 5% hingga 65%. Menggigil menimbulkan keadaan yang tidak nyaman bagi pasien, selain itu menggigil juga menimbulkan risiko. Risiko utama yang terjadi pada pasien menggigil ialah peningkatan proses metabolisme (dapat mencapai 400%) dan memperberat nyeri pasca operasi. Aktivitas otot yang meningkat akan meningkatkan konsumsi oksigen dan peningkatan produksi karbondioksida. Hal ini

akan dapat berbahaya bagi pasien dengan kondisi fisik yang tidak optimal, pasien dengan penyakit paru obstruktif menahun yang berat, atau pasien dengan gangguan kerja pada jantung. Asidosis laktat dan asidosis respiratorik dapat terjadi bila ventilasi dan kerja dari jantung tidak meningkat secara proporsional, karena itu menggigil harus segera dicegah atau diatasi.

Cara yang dapat dilakukan untuk mencegah atau mengatasi menggigil pasca operasi antara lain dengan menjaga suhu tubuh tetap normal selama tindakan pembedahan,<sup>10,11</sup> atau memberikan obat-obatan. Penggunaan obat-obatan merupakan cara yang sering dilakukan untuk mengatasi kejadian menggigil pasca operasi. Penghangatan secara aktif terhadap pasien

yaitu suatu cara yang dapat digunakan, meskipun hasilnya tidak selalu efektif karena menggigil pasca anestesi tidak selalu terjadi pada pusat pengaturan suhu, oleh karena *core temperature* tidak selalu rendah pada pasien yang mulai mengalami menggigil selama masa pemulihan dari tindakan anestesi.

Meperidin dianjurkan untuk mengatasi kejadian menggigil pasca anestesi. Efek anti menggigil dari meperidine pada reseptor- $\kappa$  dari reseptor opioid. Meperidin dosis kecil (10 - 25 mg) sering digunakan sebagai terapi menggigil pasca anestesi pada orang dewasa dan 0,2mg/kgBB – 0,5 mg/kgBB untuk pasien anak-anak. Dosis yang dibutuhkan untuk pencegahan terhadap menggigil 0,5 mg/kgBB dapat menurunkan angka kejadian menggigil 32 % - 80%. Meperidin mempunyai efek samping spesifik yaitu sedasi, euforia, pruritus dan bias menyebabkan rasa mual dan muntah pasca operasi. Selain itu juga kejadian depresi pernafasan cukup tinggi.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini termasuk eksperimental murni uji klinis tahap II yang dilakukan secara acak tersamar ganda, dengan tujuan mengetahui efektivitas petidin 25 mg intra vena untuk mencegah menggigil pasca anestesi umum. Cara pemilihan sampel dilakukan dengan cara *Quota Sampling* terhadap semua penderita yang dipersiapkan untuk operasi elektif dengan General Anestesi, usia 20 – 40 tahun, ASA I-II, dimana semua penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam sampel sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi, bersedia

menjadi sukarelawan. Total sampel adalah 48 orang dibagi menjadi 2 kelompok:

- Kelompok I (kontrol) = 24 orang
- Kelompok II (perlakuan) = 24 orang.

Semua penderita dipuasakan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Pada saat masuk ke kamar operasi, tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung (LJ) dan saturasi oksigen ( $\text{SaO}_2$ ) diukur 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi. dan semua penderita akan diberikan premedikasi fentanil 1  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$  intra vena 2 menit sebelum induksi. Induksi dilakukan dengan menggunakan propofol 2 mg/kgBB. Setelah refleks bulu mata hilang, diberikan atrakurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakheal. Rumatan anestesi dengan menggunakan sevoflurane 1 vol%,  $\text{N}_2\text{O}$  50% dan  $\text{O}_2$  50% serta ketolorak 30 mg. Atrakurium intermiten diberikan dengan dosis 0,2 mg/kgBB.

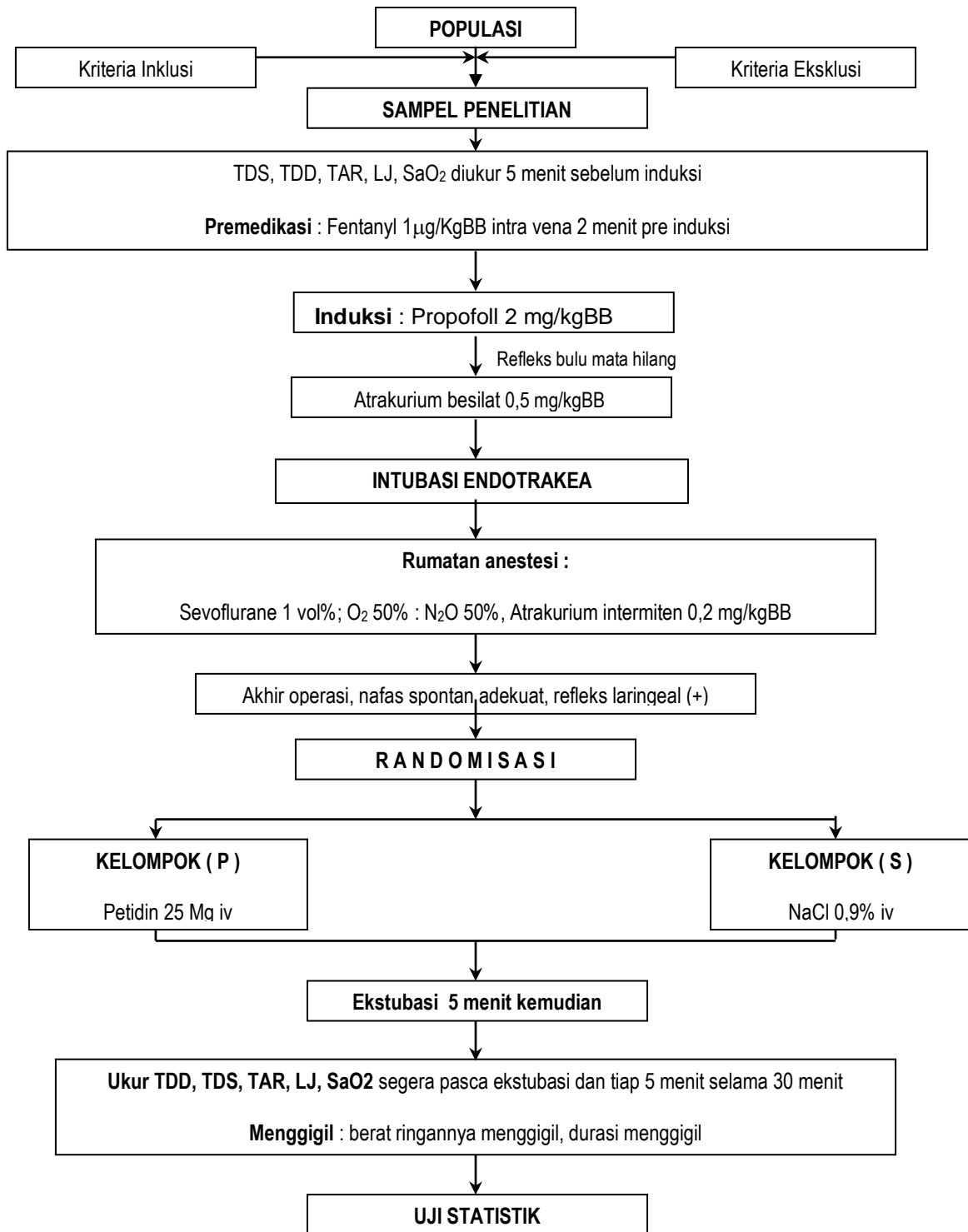
Randomisasi dilakukan pada akhir operasi. Obat anestesi inhalasi dihentikan pada akhir operasi. Penderita dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok P dan S. Kelompok P mendapatkan Petidin 25 mg intra vena dan kelompok S mendapatkan NaCl 0,9% intra vena yang diberikan setelah nafas spontan adekuat dan refleks laringeal kembali ada. Ekstubasi dilakukan 5 menit setelah perlakuan. TDS, TDD, TAR, LJ,  $\text{SaO}_2$  dan suhu tubuh diukur dan dicatat segera setelah dilakukan ekstubasi. TDS, TDD, TAR, LJ dan  $\text{SaO}_2$  diukur terus menerus setiap lima menit selama 30 menit. Pasca ekstubasi, penderita diberikan oksigen

6L/menit dengan menggunakan sungkup muka.

Data-data yang dicatat untuk perhitungan statistik yang termasuk tersebut meliputi data demografi dasar, status fisik, tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen, suhu tubuh, skor menggigil, dan durasi menggigil. Data yang diperoleh dicatat dalam suatu lembar penelitian khusus yang telah disediakan satu lembar untuk setiap penderita dan dipisahkan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Data diolah, dianalisis dan dinyatakan dalam nilai rerata  $\pm$  simpang

baku ( $mean \pm SD$ ). Uji statistik disini untuk membandingkan 2 kelompok. Untuk data nominal meliputi variabel tingkat pendidikan, status ASA, jenis kelamin menggunakan uji *Mann Whitney*. Untuk data numerik yang meliputi variabel umur, tinggi badan, berat badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, laju jantung, laju nafas dengan menggunakan *independent t-test* dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik.

## Kerangka Kerja Penelitian



## HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian pada 48 orang penderita laki-laki dan perempuan yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok S (kontrol) 24 penderita mendapat injeksi NaCl 0,9% sebanyak 2,5 cc yang diberikan secara intravena dan kelompok P (perlakuan) 24 penderita mendapatkan injeksi petidin 25 mg secara intra vena yang diberikan setelah nafas spontan adekuat dan refleks laringeal

kembali ada. Ekstubasi dilakukan 5 menit setelah perlakuan. TDS, TDD, TAR, LJ, SaO<sub>2</sub> dan suhu tubuh diukur dan dicatat segera setelah dilakukan ekstubasi. TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO<sub>2</sub> diukur terus menerus setiap lima menit selama 30 menit. Pasca ekstubasi, penderita diberikan oksigen 6L/menit dengan menggunakan sungkup muka. Berat ringannya menggigil dicatat, dan dinilai pula lamanya menggigil.

Tabel 1. Karakteristik kedua kelompok perlakuan.

| Variabel          | Kelompok P<br>( n = 24 ) | Kelompok S<br>( n = 24 ) | p       |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Umur (tahun)      | 27,92 ± 9,03             | 28,83 ± 8,14             | 0,242*  |
| Jenis kelamin     |                          |                          |         |
| Perempuan         | 14                       | 13                       | 0,295** |
| Laki-laki         | 10                       | 11                       |         |
| Berat badan (kg)  | 58,08 ± 5,66             | 59,75 ± 4,63             | 0,473*  |
| Tinggi badan (cm) | 152,13 ± 8,36            | 154,13 ± 6,76            | 0,782*  |
| Status fisik      |                          |                          |         |
| ASA I             | 10                       | 11                       | 0,385** |
| ASA II            | 14                       | 13                       |         |

Sumber : data Primer

\* = uji statistik menggunakan *t-test*

\*\* = uji statistik menggunakan *Mann Whitney*

Untuk karakteristik penderita dan distribusi antara kedua kelompok tidak berbeda

**Tabel 2.** Jenis operasi dan lama operasi.

Sumber : data Primer

\* = uji statistik menggunakan *t-test*

\*\* = uji statistik menggunakan *Mann Whitney*

Untuk karakteristik penderita dan distribusi antara kedua kelompok tidak berbeda.

Tabel 3. Data karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi.

| Variabel                | Kelompok P<br>( n = 24 ) | Kelompok S<br>( n = 24 ) | p     |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| TD Diastolik            | 73,13 ± 9,42             | 74,73 ± 9,23             | 0,569 |
| TD Sistolik             | 122,92 ± 11,12           | 122,03 ± 9,90            | 0,457 |
| T A R                   | 79,38 ± 11,55            | 78,64 ± 8,41             | 0,387 |
| Laju jantung            | 73,92 ± 6,89             | 75,48 ± 1,53             | 0,129 |
| Saturasi O <sub>2</sub> | 98,58 ± 1,21             | 98,09 ± 1,27             | 0,642 |

Keterangan : TAR = tekanan arteri rerata.

Sumber : data Primer

uji statistik menggunakan *t-test*

Untuk karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi antara kedua kelompok tidak berbeda.

Atas dasar hasil uji statistik yang dilakukan pada data dasar subyek penelitian dan karakteristik klinis penderita lima menit

sebelum induksi pada kedua kelompok perlakuan dengan hasil menunjukkan perbedaan tidak bermakna, maka kedua kelompok dapat dikatakan homogen dan semuanya layak untuk diperbandingkan.

Tabel 4. Perbandingan TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO<sub>2</sub> kedua kelompok perlakuan.

| Variabel<br>Waktu   | Kelompok P     | Kelompok S     | p*           |
|---------------------|----------------|----------------|--------------|
| <b>TD Diastolik</b> |                |                |              |
| 5' pra induksi      | 75,13 ± 9,42   | 73,33 ± 8,93   | 0,936        |
| 0' pasca ekstubasi  | 75,42 ± 4,64   | 76,88 ± 5,48   | 0,455        |
| 5' pasca ekstubasi  | 72,29 ± 6,42   | 71,88 ± 5,28   | 0,838        |
| 10' pasca ekstubasi | 71,25 ± 4,48   | 70,83 ± 4,58   | 0,818        |
| 15' pasca ekstubasi | 71,04 ± 4,66   | 72,50 ± 4,66   | 0,429        |
| 20' pasca ekstubasi | 70,42 ± 4,40   | 72,71 ± 4,42   | 0,200        |
| 25' pasca ekstubasi | 73,13 ± 8,18   | 75,21 ± 5,61   | 0,362        |
| 30' pasca ekstubasi | 75,00 ± 8,08   | 73,13 ± 4,85   | 0,371        |
| <b>TD Sistolik</b>  |                |                |              |
| 5' pra induksi      | 122,92 ± 11,12 | 123,33 ± 10,90 | 0,896        |
| 0' pasca ekstubasi  | 124,58 ± 8,33  | 132,92 ± 6,06  | <b>0,001</b> |
| 5' pasca ekstubasi  | 127,71 ± 11,03 | 126,25 ± 9,58  | 0,615        |
| 10' pasca ekstubasi | 127,08 ± 12,85 | 123,75 ± 8,50  | 0,269        |
| 15' pasca ekstubasi | 125,21 ± 11,56 | 123,75 ± 9,00  | 0,629        |
| 20' pasca ekstubasi | 124,79 ± 9,61  | 123,54 ± 9,03  | 0,650        |
| 25' pasca ekstubasi | 123,54 ± 9,15  | 124,79 ± 9,03  | 0,651        |
| 30' pasca ekstubasi | 125,00 ± 9,78  | 126,04 ± 8,60  | 0,710        |

Tabel 4. Perbandingan TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO<sub>2</sub> kedua kelompok perlakuan(lanjutan)

| Variabel<br>Waktu             | Kelompok P    | Kelompok S    | p*           |
|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>T A R</b>                  |               |               |              |
| 5' pra induksi                | 79,38 ± 11,55 | 76,46 ± 9,15  | 0,303        |
| 0' pasca ekstubasi            | 83,96 ± 11,79 | 88,13 ± 4,62  | 0,109        |
| 5' pasca ekstubasi            | 83,96 ± 9,67  | 86,04 ± 11,89 | 0,460        |
| 10' pasca ekstubasi           | 85,21 ± 12,81 | 86,04 ± 11,70 | 0,791        |
| 15' pasca ekstubasi           | 84,79 ± 12,20 | 85,63 ± 10,14 | 0,781        |
| 20' pasca ekstubasi           | 80,42 ± 6,90  | 78,33 ± 6,37  | 0,288        |
| 25' pasca ekstubasi           | 79,38 ± 8,12  | 78,54 ± 6,51  | 0,718        |
| 30' pasca ekstubasi           | 84,17 ± 11,77 | 81,25 ± 5,76  | 0,253        |
| <b>Laju jantung</b>           |               |               |              |
| 5' pra induksi                | 73,92 ± 6,89  | 76,58 ± 6,45  | 0,322        |
| 0' pasca ekstubasi            | 78,21 ± 5,39  | 88,25 ± 11,45 | <b>0,002</b> |
| 5' pasca ekstubasi            | 80,67 ± 7,19  | 78,42 ± 8,54  | 0,416        |
| 10' pasca ekstubasi           | 79,63 ± 7,28  | 81,71 ± 10,17 | 0,458        |
| 15' pasca ekstubasi           | 80,96 ± 7,99  | 81,38 ± 8,38  | 0,869        |
| 20' pasca ekstubasi           | 80,25 ± 7,74  | 77,63 ± 9,72  | 0,331        |
| 25' pasca ekstubasi           | 79,71 ± 7,11  | 80,04 ± 11,13 | 0,904        |
| 30' pasca ekstubasi           | 79,08 ± 8,02  | 79,33 ± 9,38  | 0,927        |
| <b>Saturasi O<sub>2</sub></b> |               |               |              |
| 5' pra induksi                | 98,58 ± 1,21  | 98,79 ± 1,02  | 0,513        |
| 0' pasca ekstubasi            | 98,46 ± 0,98  | 98,58 ± 1,06  | 0,678        |
| 5' pasca ekstubasi            | 98,33 ± 1,01  | 98,13 ± 0,95  | 0,473        |
| 10' pasca ekstubasi           | 98,58 ± 1,21  | 98,67 ± 1,05  | 0,783        |
| 15' pasca ekstubasi           | 98,58 ± 1,21  | 98,21 ± 0,83  | 0,217        |
| 20' pasca ekstubasi           | 98,21 ± 0,83  | 98,58 ± 1,21  | 0,217        |
| 25' pasca ekstubasi           | 98,67 ± 1,05  | 98,21 ± 0,83  | 0,133        |
| 30' pasca ekstubasi           | 98,58 ± 1,21  | 98,21 ± 0,83  | 0,217        |

Keterangan : TAR = tekanan arteri rerata.

Sumber : data Primer

uji statistik menggunakan *t-test*

Dari **Tabel 4** diatas dapat dilihat bahwa pada terdapat perbedaan bermakna tekanan darah diastolik, tekanan darah sistolik,

tekanan arteri rerata dan laju jantung pada saat setelah ekstubasi antara kelompok petidin dengan kelompok salin ( $p < 0,05$ ).

Tabel 5. Perbedaan suhu tubuh ketiga kelompok perlakuan

| Suhu tubuh               | Kelompok P<br>( n = 24 ) | Kelompok S<br>( n = 24 ) | p     |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Segera setelah intubasi  | 36,88 ± 0,89             | 36,73 ± 0,84             | 0,471 |
| Akhir operasi            | 35,56 ± 0,44             | 34,70 ± 0,80             | 0,568 |
| 15 menit pasca ekstubasi | 36,17 ± 0,42             | 35,08 ± 0,41             | 0,408 |

Dari **Tabel 5** diatas tidak didapatkan perbedaan suhu tubuh yang bermakna pada kelompok ketamin dibandingkan dengan

kelompok salin pada akhir operasi dan 15 menit pasca ekstubasi ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 6.Kejadian, derajat dan durasi menggigil ketiga kelompok perlakuan.**

| Variabel           | Kelompok P<br>( n = 24 ) | Kelompok S<br>( n = 24 ) | p            |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Kejadian menggigil | 2                        | 13                       | <b>0,007</b> |
| Derajat menggigil  |                          |                          | <b>0,026</b> |
| 0                  | 19                       | 11                       |              |
| 1                  | 4                        | 3                        |              |
| 2                  | 1                        | 6                        |              |
| 3                  | -                        | 2                        |              |
| 4                  | -                        | 2                        |              |
| Durasi menggigil   | 91,00 ± 10,15            | 95,00 ± 3,69             | 0,296        |

Dari **Tabel 6** diatas dapat dilihat bahwa kejadian menggigil dan derajat menggigil pada kelompok petidinn dan kelompok salin menunjukkan hasil berbeda yang bermakna

( $p < 0,05$ ). Untuk durasi menggigil menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna untuk kedua kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 7.Efek samping pemberian obat pada ketiga kelompok perlakuan.**

| Efek Samping             | Kelompok M<br>( n = 24 ) | Kelompok S<br>( n =24 ) | p            |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|
| Pruritus                 | 0                        | 0                       |              |
| Mual                     | 5                        | 0                       | <b>0,006</b> |
| Depresi nafas dan sedasi | 2                        | 0                       | <b>0,002</b> |

Dari **Tabel 7** diatas terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping obat yang timbul pada

kelompok Petidin dibandingkan pada kelompok salin ( $p < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 48 orang penderita laki-laki dan perempuan yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok S (kontrol) 24 penderita mendapat injeksi NaCl 0,9% sebanyak 2,5 cc yang diberikan secara intravena dan kelompok P (perlakuan) 24

penderita mendapatkan petidin 25 mg secara intra vena yang diberikan setelah nafas spontan adekuat dan refleks laringeal kembali ada. Ekstubasi dilakukan 5 menit setelah perlakuan. TDS, TDD, TAR, LJ, SaO<sub>2</sub> dan suhu tubuh diukur dan dicatat segera setelah dilakukan ekstubasi. TDS, TDD,

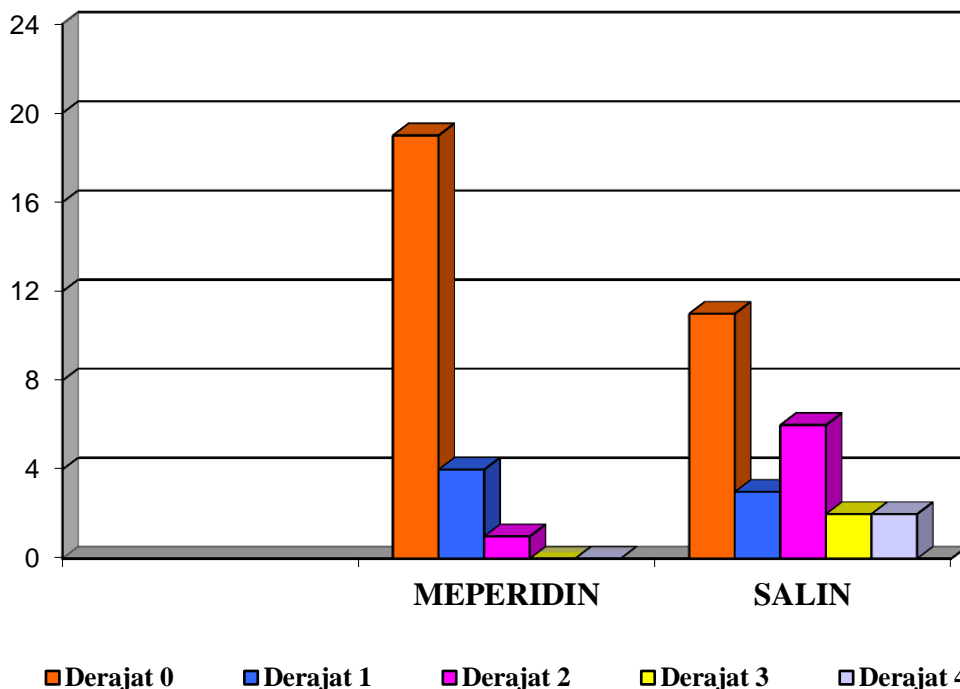


TAR, LJ dan SaO<sub>2</sub> diukur terus menerus setiap lima menit selama 30 menit. Pasca ekstubasi, penderita diberikan oksigen 6L/menit dengan menggunakan sungkup muka. Berat ringannya menggigil dicatat, dan dinilai pula lamanya menggigil.

Dari data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, jenis operasi, lama operasi dan status fisik penderita serta karakteristik klinis penderita lima menit sebelum induksi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok perlakuan. Dengan demikian dapat dikatakan homogen dan layak untuk diperbandingkan.

Hasil pengukuran tekanan darah sistolik dan laju jantung segera setelah ekstubasi menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok petidin dengan kelompok

salin. Pada penelitian ini, durasi menggigil pada kelompok salin terjadi dalam waktu hampir sama jika dibandingkan dengan kelompok petidin. Hal ini dikarenakan setelah terjadi menggigil, pada penderita langsung diberikan intervensi berupa pemberian meperidin dosis 25 mg untuk terapi menggigil yang terjadi, terutama diberikan pada penderita yang mengalami menggigil dengan derajat 2, 3 atau 4. Untuk penderita menggigil derajat 1 tidak diberikan intervensi pemberian meperidin. Oleh sebab itu durasi menggigil pada kelompok kontrol berlangsung dalam waktu hampir sama. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian petidin cukup efektif dalam mengurangi kejadian menggigil pasca anestesi umum, selain untuk mengurangi terjadinya nyeri pasca pembedahan.



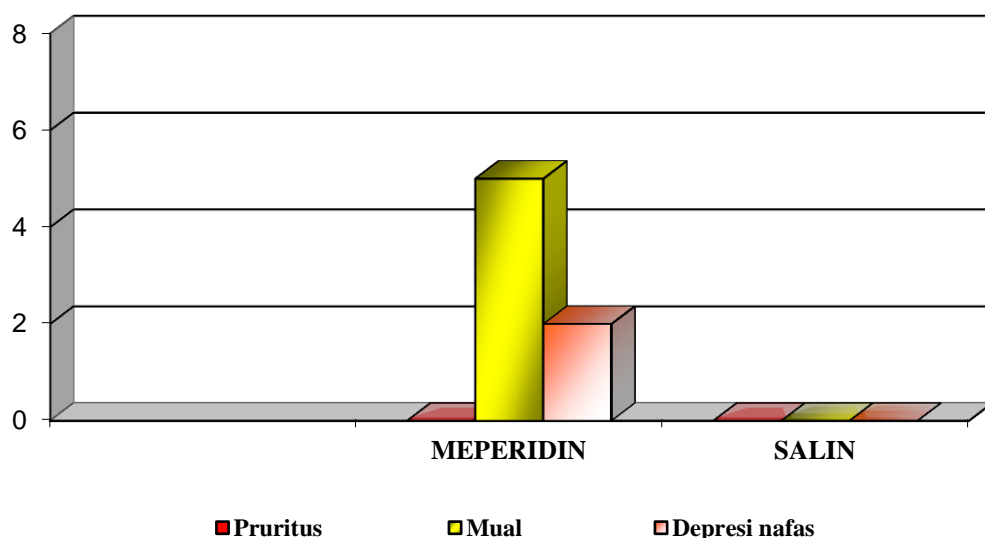
Grafik 1. Perbandingan kejadian dan derajat menggigil dari kedua kelompok perlakuan

Pada penelitian ini menunjukkan efek samping obat yang timbul akibat pemberian

meperidin lebih tinggi dibandingkan pemberian salin. Tidak ditemukan efek

samping pruritus di kedua kelompok perlakuan. Pada kelompok meperidin, terdapat 5 pasien mengalami kejadian mual dan 2 orang pasien yang mengalami

kejadian depresi nafas. Hal ini menunjukkan berbeda bermakna jika dibandingkan kelompok salin (**Grafik 2**).



**Grafik 2. Efek samping obat pada kedua kelompok perlakuan**

## KESIMPULAN

1. Petidin mempunyai efektifitas yang baik dalam mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi umum.

2. Petidin mempunyai efek samping obat yaitu depresi nafas, mual yang lebih tinggi jika dibandingkan salin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Post anesthesia care. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. 4<sup>th</sup>ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2006 : 169 – 72.
- Tsai YC, Chu KS. Anesthetic shivering in parturients. Anesth Analg 2001 ; 93:1288 – 92.
- Schwarzkoft KR, Hoft H, Hartman M, Fritz HG. Treatment of postanesthetic shivering. Anesth Analg 2001 ; 95:257 – 60.
- Piper Sn, Maleck WH, Bolt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DGP. Preventing postanesthetic shivering. Anesth Analg 2000 ; 90:954 – 7.
- Bigatella L. The post anesthesia care unit. In : Davidson JK, Eckhart WT,

Perese DA, eds. Cincinal anesthesia procedures of the massachusetts general hospital, 4<sup>th</sup> ed. Boston : Little Broun and Co, 1993 : 527 – 43.

- Horn EP. Physostigmin prevents post anesthetic shivering as does meperidine or clonidine. Anesthesiology, 1998 ; 88 : 108 – 13.
- Wang JJ, Ho ST, Lu SC, Liu YC. Treating postanesthetic shivering. Anesth Analg 1999 ; 88:686 – 9.
- Behringer EC. Postanesthesia care. In : Longnecker DE., Murphy FL (eds). Introduction to anesthesia. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 : 438-9.
- De Witte J., Sessler. D. Perioperative shivering: Physiology and Pharmacology. American Society of Anesthesiologists 2002; 96 : 467 – 84.
- Rosa G, Pinto G, Orsi P. Control of post anesthetic shivering. Acta

- Anaesthesiologica Scandinavia 1995 ; 39 (1):90–5.
11. Chan AMH, Ng KFJ, Tong EWN, Jan GSK. Control of shivering under general anesthesia. *Can J Anesth* 1999; 46: 253 – 8.
  12. Mathews S., Varghese PK,. Postanesthetic shivering. *Anaesthesia* 2000 ; 57 : 387 – 95.
  13. Bhatnagar S., Kannan TR., Panigrahi M. Pethidine for Post operative shivering. *Anaesthesia and Intensive Care* 2002 ; 32 : 294 – 305.
  14. Thaib MR, Harjanto E, George YWH. Comparative study of the effectiveness of pethidine for prevention of post anesthetic shivering in general anesthesia. *Asean Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery Journal* 1999 ; 3 :108 – 15.
  15. Mathews S., Al Mulia A., Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Pethidine for Postanesthetic shivering. *Anaesthesia* 2002;65 : 578 – 83.
  16. Kramer TH. Opioids in anesthesia practice. In : Longnecker DE., Murphy FL (eds). *Introduction to anesthesia*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 : 100.
  17. Stoelting RK. Opioid agonist and antagonist. In : Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : JB Lippincott Company 1999 : 82 – 4.
  18. Kranke. P, Eberhart. H.L. Pharmacological treatment of perioperative shivering. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 453 – 60.
  19. Candido KD, Collins VJ. Antagonist to narcotics. In : Collins VJ (ed). *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. Baltimore : William & Wilkins, 1996 : 582 –3.
  20. Stoelting RK. Alpha and beta adrenergic receptor antagonists. In : Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : JB Lippincott Company 1999 : 294 – 305.
  21. Akinci. B, Basgul. E, Aypar. U. Pharmacological modulation of shivering. *Br. J. Anaesth.* 1997; 613 – 7.
  22. Miller.R.D. *Anesthesia*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. 240 – 4
  23. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 144 – 64.
  24. Madiyono B, Moeslicjan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 260 - 9.
  25. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 67 – 77.