

Dosis Efektif Anestesi Kombinasi *Ketamine-xylazine* pada Tikus Pediatri

Evaluation of Effective Dose of Ketamine-Xylazine Combination Anesthesia in Pediatric Rats

Muhammad Luthfi Rahman¹, Titiek Sunartat², Altaff Hendry¹, Teo Qin Yan¹, Dian Maulia Utami¹, Daniel Latief Andre¹, Win Satya Rudramurti¹, Diah Nugrahani Pristihadi^{3*}

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

²Divisi Mikrobiologi Medis, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

³Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding author, Email: diahnu@apps.ipb.ac.id

Naskah diterima: 9 September 2024, direvisi: 8 April 2025, disetujui: 16 Juli 2025

Abstract

Anesthesia effectively eliminates consciousness while also inhibiting stress and pain perception. A typical combination of drugs used to induce anesthesia in research is *Ketamine* and *Xylazine*. While the appropriate combination dose of *Ketamine-Xylazine* for adult rats has been widely reported, there is currently no established reference dose for pediatric rats. This study aims to determine a safe and effective anesthetic dose of the *Ketamine-Xylazine* combination for 3-week-old rats. In this study, 25 rats were divided into five treatment groups: one negative control group and four groups receiving varying doses of *Ketamine* (25, 50, 75, and 100 mg/kg body weight) combined with a fixed dose of *Xylazine* (4 mg/kg body weight). The results indicated that the anesthetic effects were first observed at a *Ketamine* dose of 50 mg/kg body weight. Physiological conditions, including heart rate, respiratory rate, and body temperature, decreased 10 minutes after the anesthetic injection and gradually returned to normal. However, at the highest dose (100 mg/kg BW), there was a significant post-injection mortality rate of 40%. Therefore, the recommended anesthetic dose of *Ketamine-Xylazine* for 3-week-old rats is between 50 and 75 mg/kg body weight, combined with 4 mg/kg body weight of *Xylazine*.

Keywords: dose; ketamine; pediatric; rat; xylazine

Abstrak

Anestesi secara efektif menghilangkan kesadaran bersamaan dengan penghambatan stres dan persepsi nyeri. Kombinasi obat yang umum digunakan untuk menginduksi anestesi pada penelitian adalah *Ketamine* dan *Xylazine*. Meskipun dosis kombinasi *Ketamine-Xylazine* yang tepat untuk tikus dewasa telah banyak dilaporkan, belum ada acuan dosis yang tepat untuk tikus pediatri. Penelitian ini ditujukan untuk mendapatkan dosis anestesi yang efektif dan aman dari kombinasi *Ketamine-Xylazine* untuk tikus berumur 3 minggu. Penelitian menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu satu kontrol negatif dan empat kelompok perlakuan dengan variasi dosis *Ketamine* (25, 50, 75, dan 100 mg/kg BB) dikombinasikan dengan *Xylazine* 4 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan efek anestesi tikus pediatri baru mulai muncul setelah pemberian dosis *Ketamine* 50 mg/Kg BB. Kondisi fisiologis yang meliputi frekuensi jantung, frekuensi napas, dan suhu tubuh mengalami penurunan pada 10 menit setelah injeksi anestesi dan seiring waktu berangsur kembali ke normal. Pada dosis tertinggi (100 mg/kg BB), ditemukan peningkatan mortalitas secara signifikan, yaitu sebanyak 40%. Dosis anestesi *Ketamine-Xylazine* yang disarankan untuk

Etik Hewan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis nomor 166/KEH/SKE/I/2024.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus jantan galur Sprague-Dawley berumur 21 hari. Tikus belum matang kelamin, sehingga dianggap tidak ada perbedaan antara jantan atau betina untuk penelitian ini. Hewan uji berasal dari Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor. Tikus diaklimatisasikan pada kandang yang terbuat dari wadah plastik dengan dimensi $35 \times 25 \times 10$ cm dan ditutup dengan kawat selama 1 minggu. Kandang disimpan di ruangan dengan suhu 22–24 °C dan kelembapan 40%. Kandang diberi pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Dasar kandang dialasi dengan sekam kayu yang diganti setiap 3 hari sekali serta diberi antikutu *deltamethrine*. Pemberian pakan dan minum diberikan secara ad libitum. Tikus diberi antelmintik *mebendazole* sebagai pencegahan infeksi cacing. Sebelum diberi perlakuan, tikus akan dipuaskan selama 18 jam.

Jenis rancangan penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL), dengan jumlah tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor, yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan. Perlakuan dilakukan satu kali untuk setiap tikus. Selama diberi perlakuan, tikus akan diamati dan diambil data mengenai kondisi fisiologis serta waktu onset (waktu mulai timbulnya efek setelah pemberian obat) dan durasi (lama obat menghasilkan suatu efek). Rancangan percobaan disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kelompok Perlakuan.

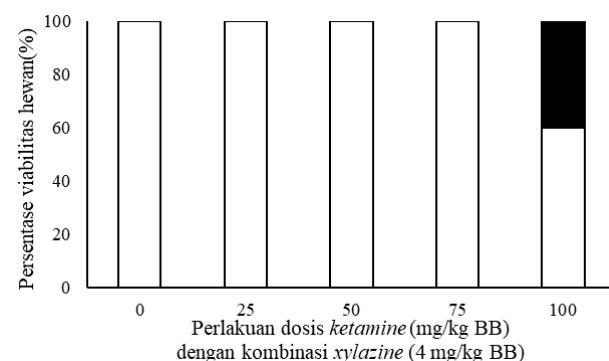
Kelompok Perlakuan	Kombinasi Perlakuan Uji	
	Ketamine (mg/kg BB)	Xylazine (mg/kg BB)
Kontrol Negatif	0	4
Perlakuan 1	25	4
Perlakuan 2	50	4
Perlakuan 3	75	4
Perlakuan 4	100	4

Beberapa kondisi fisiologis yang akan diamati pada penelitian ini adalah denyut jantung, frekuensi napas, dan suhu tubuh. Onset dan durasi dari efek obat dilihat berdasarkan ada tidaknya respons nyeri yang diamati dengan

menekan kaki tikus menggunakan pinset. Hasil pengamatan dianalisis menggunakan bantuan Minitab 16.0. Data diolah menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji Tukey.

Hasil dan Pembahasan

Suatu tanda keamanan kombinasi *Ketamine-Xylazine* sebagai anestetikum tikus adalah tidak adanya efek senyawa tersebut yang dapat mematikan hewan uji. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi *Ketamine* hingga dosis 75 mg/kg BB dengan 4 mg/kg BB *Xylazine* aman digunakan untuk tikus pediatri yang berumur 3 minggu (*juvenile*). Hasil pengujian disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Tingkat keberlangsungan hidup tikus pediatri berumur 3 minggu dengan pemberian kombinasi *Ketamine* berbagai dosis dengan *Xylazine* (4 mg/kg BB). Keterangan: □ jumlah persentase berhasil hidup (*survival rate*) dan ■ jumlah persentase kematian (*death rate*).

Tingkat keberlangsungan hidup tikus pediatri yang diberikan kombinasi *Ketamine-Xylazine* sebagaimana pada Gambar 1 ini dinilai memiliki keamanan yang cukup baik. Kematian tikus pediatri baru ditemukan pada dosis *Ketamine* tertinggi (100 mg/kg BB), yaitu dengan persentase kematian sebesar 40%. Umumnya, kematian ini terjadi setelah tikus tertidur lama dan tidak bangun lagi (*medullary paralysis*).

Pengamatan terhadap onset dan durasi tikus pediatri yang diberikan kombinasi 0–100 mg/kg BB *Ketamine* dengan 4 mg/kg BB *Xylazine* juga dilakukan dalam penelitian ini. Hasil pengujian disajikan pada Tabel 2.

Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan, efek anestesi tikus pediatri baru mulai muncul setelah pemberian 50 mg/kg

Tabel 2. Onset dan durasi anestesi kombinasi *Ketamine* berbagai dosis dengan *Xylazine* (4 mg/kg BB) pada tikus pediatri 3 minggu

Perlakuan Dosis		Rata-rata onset (menit)	Rata-rata durasi (menit)
<i>Ketamine</i> (mg/kg BB)	<i>Xylazine</i> (mg/kg BB)		
0	4	0,00	0,00 ^c
25	4	0,00	0,00 ^c
50	4	3,40±4,88	45,00±33,80 ^b
75	4	5,00±2,00	81,80±14,72 ^a
100	4	3,60±2,70	88,67±10,26 ^a

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan nilai yang berbeda nyata ($p < 0,05$)

BB *Ketamine*. Hal ini dikarenakan pemberian kombinasi sediaan <50 mg/kg BB *Ketamine* dan 4 mg/kg BB *Xylazine* tidak menyebabkan hewan kehilangan rasa nyeri, refleks, dan kesadaran. Perilaku tikus pediatri dengan perlakuan ini berupa penurunan gerak, cenderung berdiam diri, menunjukkan sifat rileks, tetapi tikus tidak mengalami kehilangan kesadaran.

Secara umum, pemberian kombinasi 50–100 mg/kg BB *Ketamine* akan menghasilkan efek dalam waktu 5 menit. Sesaat setelah diberikan kombinasi *Ketamine-Xylazine*, gejala yang ditemukan pada tikus adalah kemunculan gerakan sempoyongan. Onset anestetikum dihitung dari jumlah waktu yang diperlukan obat untuk menghilangkan refleks, respons nyeri, dan kesadaran hewan setelah diberikan sediaan. Onset anestesi tikus pediatri tercepat didapatkan pada dosis 50 mg/kg BB dengan rata-rata 3,4 menit. Meski demikian, tidak terdapat perbedaan yang signifikan onset anestesi perlakuan 50–100 mg/kg BB *Ketamine*.

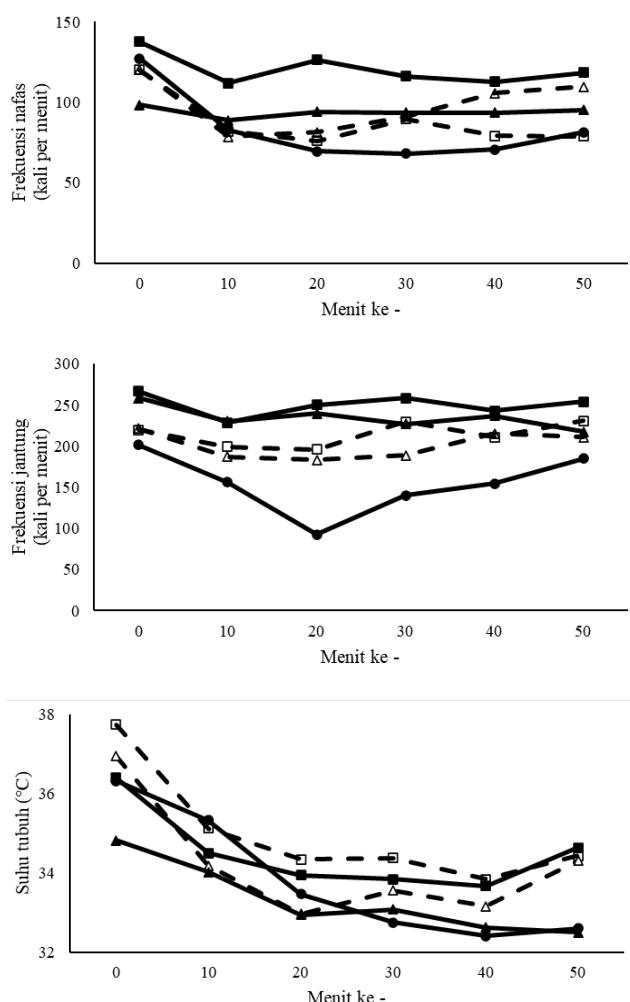
Keadaan anestesi tercapai apabila saraf sensorik tidak dapat diteruskan ke sistem saraf pusat. Untuk mencapai keadaan tersebut, *Ketamine* digunakan sebagai antagonist nonkompetitif pada reseptor N-metil D-aspartat (NMDA), yang memungkinkannya mengurangi sensasi nyeri dan kesadaran selama anestesi. Reseptor NMDA merupakan reseptor kanal kation yang mudah ditembus kalsium tetapi sedikit sulit ditembus oleh natrium dan kalium. Reseptor NMDA merupakan salah satu reseptor ion yang mengikat salah satu asam amino utama dalam asam amino eksitatori yaitu glutamat.

Hal ini menyebabkan terganggunya saraf sensorik ke sistem saraf pusat yang lebih tinggi. Terganggunya saraf sensorik menyebabkan impuls saraf tidak dapat diteruskan ke sistem limbik yang menyebabkan perubahan atau bahkan kehilangan kesadaran (Olcese et al. 2018). Pada saat neonatus, transmisi sinaptik pada sinaps eksitatori sebagian besar dimediasi dengan reseptor NMDA yang memiliki peran penting dalam perkembangan rangkaian neuron (Hou dan Zhang 2017; Camp dan Yuan 2020). Berfungsinya reseptor NMDA sejak masa neonatus menjadikan fokus utama aksi *Ketamine* telah beroperasi secara optimal pada pediatri, sehingga *Ketamine* dapat memberikan efek anestesi yang maksimal.

Selama teranestesi, gejala tikus pediatri yang teramat adalah hilangnya refleks pupil mata, refleks nyeri, berubahnya frekuensi jantung dan napas, serta turunnya suhu tubuh. Durasi kerja obat anestetikum dinilai dari waktu onset obat hingga waktu efek obat hilang. Hilangnya efek anestesi ditandai dengan tikus mengalami urinasi dan kesadarannya pulih kembali beberapa saat kemudian. Penggunaan kombinasi *Ketamine* berbagai dosis dengan 4 mg/kg BB *Xylazine* menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada dosis 50 mg/kg BB *Ketamine* dengan 4 mg/kg BB *Xylazine* ditemukan durasi anestetikum jangka menengah (sekitar 45 menit). Sebaliknya, dosis pemberian yang lebih tinggi untuk tikus pediatri yaitu 75–100 mg/kg BB *Ketamine* dengan 4 mg/kg BB *Xylazine* ditemukan menginduksi efek anestesi yang lebih panjang, yaitu ±80 menit. Konsentrasi anestesi yang tinggi menyebabkan lambatnya metabolisme obat dalam tubuh sehingga memberikan durasi anestesi yang lebih lama (Casella et al. 2020).

Selain onset dan durasi, kondisi fisiologis harus diamati untuk mengetahui efektivitas dan keamanan suatu sediaan anestesi. Gambaran frekuensi jantung, nafas, dan suhu tubuh tikus pediatri yang dianestesi dengan kombinasi *Ketamine* berbagai dosis dan 4 mg/kg BB *Xylazine* disajikan pada Gambar 2.

Secara umum, tikus memiliki rentang normal kondisi fisiologis frekuensi jantung, frekuensi napas, serta suhu tubuh berturut-turut sebesar 260–500 kali per menit, 70–110 kali per menit dan 35,9–37,5 °C (Rogers 2020). Induksi



Gambar 2. Gambaran frekuensi denyut jantung (A), frekuensi nafas (B), dan suhu tubuh (C) tikus pediatri yang diberi kombinasi anestesi *Ketamine* berbagai dosis dan *Xylazine* (4 mg/kg BB). Keterangan: dosis *Ketamine*: —□— 0 mg/kg BB, —■— 25 mg/kg BB, —△— 50 mg/kg BB, —▲— 75 mg/kg BB, dan —●— 100 mg/kg BB.

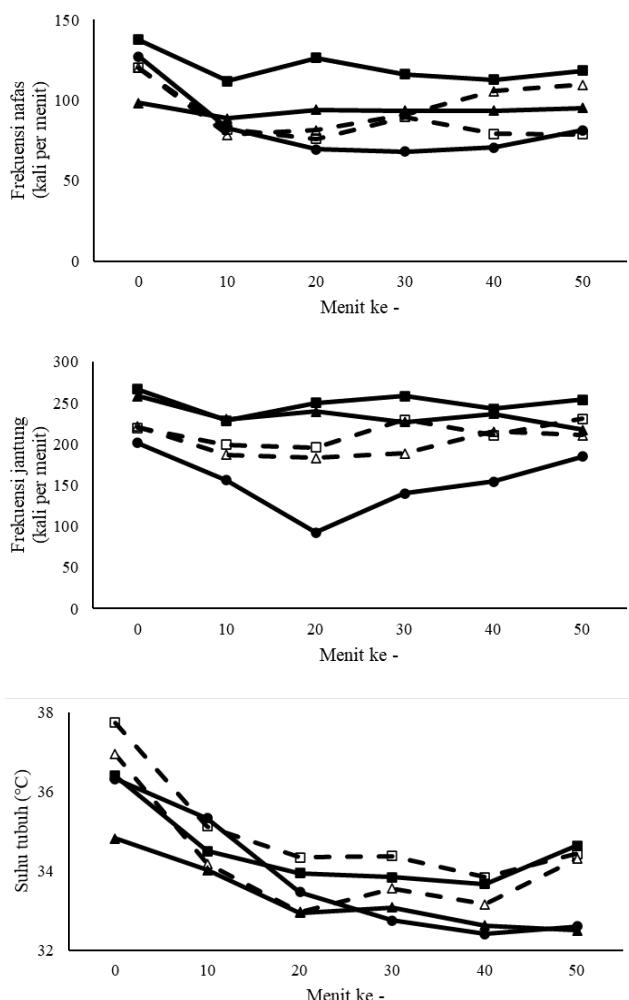
anestesi *Ketamine-Xylazine* pada tikus pediatri menyebabkan penurunan frekuensi napas, denyut jantung, serta suhu tubuh seiring kerja obat.

Ketamine dilaporkan dapat memiliki efek ganda pada denyut jantung, yaitu berupa ionotrofik positif (peningkatan denyut jantung) yang dilanjutkan dengan ionotrofik negatif (penurunan denyut jantung). Efek ionotrofik positif umumnya terjadi di awal induksi anestesi akibat efek simpatomimetik yang menstimulasi sistem saraf pusat dan kemudian meningkatkan frekuensi denyut jantung (Bryant 2010; Huang *et al.* 2020). Bersama mekanisme ini, terjadi peningkatan frekuensi napas untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang lebih tinggi. Efek ketamin sebagai agen ionotrofik positif juga dilaporkan oleh Aripin (2015) pada hewan kucing

yang menunjukkan kenaikan secara berangsur pada frekuensi jantung. Meski demikian, sifat ionotrofik positif ini tidak teramat pada hewan tikus penelitian ini dengan jeda periode pengamatan 5 menit. Ada kemungkinan bahwa efek ini segera muncul pada tikus (<5 menit). Efek ionotrofik negatif (penurun frekuensi jantung) oleh ketamin umumnya ditemukan setelah otot jantung mengalami kelelahan karena peningkatan kerja yang berlebihan. Efek ketamin sebagai agen ionotrofik negatif lebih teramat pada penelitian ini, yaitu mulai dari menit ke-10. Penurunan frekuensi jantung yang disertai penurunan frekuensi napas ini akan terus terjadi akibat penghambatan langsung pada kanal kalsium trans-sarkolema otot jantung oleh *Ketamine* (Djuric *et al.* 2020). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Ketamine-Xylazine* memberikan penghambatan jantung optimal pada menit ke-20 dan mulai menghilang untuk seluruh dosis pada menit ke-40. Penurunan frekuensi napas tikus pediatri pada semua perlakuan juga ditemukan setelah 10 menit pengamatan. Seperti halnya profil frekuensi denyut jantung, frekuensi napas tikus membaik seiring dengan berakhirnya efek anestesi.

Secara tunggal, *Xylazine* memiliki efek yang berbanding terbalik dengan *Ketamine*. *Xylazine* dapat menurunkan denyut jantung, curah jantung, aliran aorta, peningkatan awal tekanan darah, resistensi perifer, dan sistem pernapasan (Baumgartner *et al.* 2010; Megda *et al.* 2022). Kondisi inilah yang menyebabkan penurunan jantung dan nafas pada kelompok kontrol (hanya diberikan 4mg/kg BB *Xylazine*, tanpa diberikan *Ketamine*).

Penggunaan anestesi kombinasi *Ketamine-Xylazine* tidak memiliki pengaruh secara langsung pada suhu tubuh. Meski demikian, penurunan suhu tubuh selama induksi anestesi menggunakan *Ketamine-Xylazine* umum ditemukan. Penurunan tekanan jantung (bradikardia) dan hipotensi yang kuat oleh kombinasi sediaan ini menjadi penyebab kegagalan termoregulasi tubuh untuk mempertahankan suhu (Alemán-Laporte *et al.* 2020). Penurunan suhu tikus pediatri oleh *Ketamin-Xylazine* dimulai menit ke-10, kemudian stabil hingga menit ke-30 (32,5–34,4



Gambar 2. Gambaran frekuensi denyut jantung (A), frekuensi nafas (B), dan suhu tubuh (C) tikus pediatri yang diberi kombinasi anestesi *Ketamine* berbagai dosis dan *Xylazine* (4 mg/kg BB). Keterangan: dosis *Ketamine*: —□— 0 mg/kg BB, —■— 25 mg/kg BB, —△— 50 mg/kg BB, —▲— 75 mg/kg BB, dan —●— 100 mg/kg BB.

anestesi *Ketamine-Xylazine* pada tikus pediatri menyebabkan penurunan frekuensi napas, denyut jantung, serta suhu tubuh seiring kerja obat.

Ketamine dilaporkan dapat memiliki efek ganda pada denyut jantung, yaitu berupa ionotrofik positif (peningkatan denyut jantung) yang dilanjutkan dengan ionotrofik negatif (penurunan denyut jantung). Efek ionotrofik positif umumnya terjadi di awal induksi anestesi akibat efek simpatomimetik yang menstimulasi sistem saraf pusat dan kemudian meningkatkan frekuensi denyut jantung (Bryant 2010; Huang et al. 2020). Bersama mekanisme ini, terjadi peningkatan frekuensi napas untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang lebih tinggi. Efek ketamin sebagai agen ionotrofik positif juga dilaporkan oleh Aripin (2015) pada hewan kucing

yang menunjukkan kenaikan secara berangsur pada frekuensi jantung. Meski demikian, sifat ionotrofik positif ini tidak teramat pada hewan tikus penelitian ini dengan jeda periode pengamatan 5 menit. Ada kemungkinan bahwa efek ini segera muncul pada tikus (<5 menit). Efek ionotrofik negatif (penurun frekuensi jantung) oleh ketamin umumnya ditemukan setelah otot jantung mengalami kelelahan karena peningkatan kerja yang berlebihan. Efek ketamin sebagai agen ionotrofik negatif lebih teramat pada penelitian ini, yaitu mulai dari menit ke-10. Penurunan frekuensi jantung yang disertai penurunan frekuensi nafas ini akan terus terjadi akibat penghambatan langsung pada kanal kalsium trans-sarkolema otot jantung oleh *Ketamine* (Djuric et al. 2020). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Ketamine-Xylazine* memberikan penghambatan jantung optimal pada menit ke-20 dan mulai menghilang untuk seluruh dosis pada menit ke-40. Penurunan frekuensi napas tikus pediatri pada semua perlakuan juga ditemukan setelah 10 menit pengamatan. Seperti halnya profil frekuensi denyut jantung, frekuensi napas tikus membaik seiring dengan berakhirnya efek anestesi.

Secara tunggal, *Xylazine* memiliki efek yang berbanding terbalik dengan *Ketamine*. *Xylazine* dapat menurunkan denyut jantung, curah jantung, aliran aorta, peningkatan awal tekanan darah, resistensi perifer, dan sistem pernapasan (Baumgartner et al. 2010; Megda et al. 2022). Kondisi inilah yang menyebabkan penurunan jantung dan nafas pada kelompok kontrol (hanya diberikan 4mg/kg BB *Xylazine*, tanpa diberikan *Ketamine*).

Penggunaan anestesi kombinasi *Ketamine-Xylazine* tidak memiliki pengaruh secara langsung pada suhu tubuh. Meski demikian, penurunan suhu tubuh selama induksi anestesi menggunakan *Ketamine-Xylazine* umum ditemukan. Penurunan tekanan jantung (bradikardia) dan hipotensi yang kuat oleh kombinasi sediaan ini menjadi penyebab kegagalan termoregulasi tubuh untuk mempertahankan suhu (Alemán-Laporte et al. 2020). Penurunan suhu tikus pediatri oleh *Ketamin-Xylazine* dimulai menit ke-10, kemudian stabil hingga menit ke-30 (32,5–34,4

°C), dan mulai membaik pada menit ke-40. Berdasarkan Gagarinsky *et al.* (2022), penurunan suhu tubuh tikus hingga 32 °C termasuk dalam kategori hipotermia ringan yang dapat pulih kembali, jika suhu berhasil naik tidak lebih dari 35 menit. Termoregulasi juga dipengaruhi oleh rasio masa tubuh dan permukaan tubuh. Hewan pediatri memiliki massa tubuh yang relatif rendah dengan luas permukaan tubuh yang relatif lebih besar dibanding masa tubuhnya, sehingga rasio luas permukaan tubuh terhadap massa-nya menjadi lebih tinggi (Singer 2021). Karenanya, hewan pediatri memiliki pelepasan panas tubuh yang terjadi lebih cepat. Hal inilah yang menyebabkan induksi anestesi pada hewan pediatri menjadi lebih berbahaya. Selain potensi toksikasinya yang lebih tinggi, penekanan sistem cardiovascular yang diimbangi dengan pelepasan panas tubuh yang cepat selama anestesi menyebabkan tingginya kegagalan penstabilan suhu tubuh yang mematikan.

Kematian tikus pediatri terjadi pada pemberian *Ketamine* dengan dosis tinggi (100 mg/kg BB). Dosis ini mampu mendepres sistem sirkulasi (jantung) dan sistem pernapasan (nafas) dengan sangat kuat sebagaimana Orhurhu *et al.* (2023). Rendahnya oksigenasi darah maupun jaringan tubuh dapat menurunkan fungsi organ hingga kematian (Geier dan Geier 2020). Tercatat bahwa 2 dari 5 ekor tikus yang diberikan dosis tersebut mengalami kematian akibat komplikasi hipotermia dan hipoksia yang terjadi.

Ketentuan penggunaan dosis anestesi kombinasi *Ketamine-Xylazine* pada tikus pediatri belum tersedia. Dosis anestesi kombinasi *Ketamine* dan *Xylazine* pada tikus dewasa adalah 40–90 mg/kg BB (Rogers 2020). Pada penelitian Danneman dan Mandrell (1997) menggunakan tikus neonatal (umur 10 hari) dan kombinasi dosis 100 mg/kg BB *Ketamine* dan 10 mg/kg BB *Xylazine* membuktikan tingkat kematian yang tinggi, begitu pula pada penelitian Tsukamoto *et al.* (2017) menggunakan 60 mg/kg BB *Ketamine* dan 6 mg/kg BB *Xylazine* membuktikan terjadinya kematian mendadak pada tikus setelah diinjeksi.

Penelitian ini membuktikan *Ketamine* dengan dosis 50–75 mg/kg BB menjadi dosis yang paling sesuai karena dapat menginduksi anestesi dengan baik. Pada *Ketamine* dosis tinggi,

yaitu 75 mg/kg BB, anestesi dapat digunakan dalam prosedur medis yang membutuhkan waktu jangka panjang seperti laparotomi atau pengangkatan tumor. Sementara pada *Ketamine* dosis rendah, yaitu 50 mg/kg BB, anestesi dapat digunakan untuk operasi dengan waktu yang relatif singkat. *Ketamine* dengan dosis yang tidak mencapai keadaan anestesi, yaitu 25 mg/kg BB, dapat digunakan dengan tujuan sebagai sedasi untuk mempermudah penanganan medis pada tikus.

Kesimpulan

Simpulan dari penelitian ini adalah kombinasi *Ketamine-Xylazine* efektif digunakan untuk anestesi tikus pediatri berumur 3 minggu dengan dosis *Ketamine* 50–75 mg/kg BB dan *Xylazine* 4 mg/kg BB. Hal ini didukung dengan onset dan durasi serta kondisi fisiologis yang masih dalam rentang normal pada tikus pediatri yang teranestesi.

Daftar Pustaka

- Alemán-Laporte, J., Bandini, L.A., García-Gomes, M.S., Zanatto, D.A., Fantoni, D.T., Amador Pereira, M.A., Navaz-Suárez, P.E., Kirsten, T.B., Jimenez, R.R., Alvarado, G., Mori, C. C. (2020). Combination of ketamine and xylazine with opioids and acepromazine in rats: physiological changes and their analgesic effect analysed by ultrasonic vocalization. *Laboratory animals*, 54(2), 171–182.
- Aripin, D.N. (2015). Efektivitas anestetikum kombinasi medetomidin dengan *Ketamine* pada kucing lokal Indonesia. [Skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Ayuso, M., Buyssens, L., Stroe, M., Valenzuela, A., Allegaert, K., Smits, A., Annaert, P., Mulder, A., Carpentier, S., Van Ginneken, C., Van Cruchten, S. (2020). The neonatal and juvenile pig in pediatric drug discovery and development. *Pharmaceutics*, 13(1): 44.
- Baumgartner, C., Bollerhey, M., Ebner, J., Laacke-Singer, L., Schuster, T., Erhardt, W. (2010). Effects of *Ketamine-Xylazine* intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *CJVR*. 74 (3): 200–208.

- Bryant, S. (2010). Anesthesia for veterinary technicians. Wiley-Blackwell, Iowa.
- Camp, C.R., Yuan, H. (2020). GRIN2D/GluN2D NMDA receptor: Unique features and its contribution to pediatric developmental and epileptic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 24: 89–99.
- Cascella, M., Bimonte, S., Di Napoli, R. (2020). Delayed emergence from anesthesia: What we know and how we act. *Local Reg Anesth.* pp. 195–206.
- Danneman, P.J., Mandrell, T.D. (1997). Evaluation of five agents/methods for anesthesia of neonatal rats. *Lab Anim Sci.* 47: 386–395.
- Djuric, M., Kostic, S., Nikolic Turnic, T., Stankovic, S., Skrbic, R., Djuric, D. M., Zivkovic, V., Jakovljevic V., Stevanovic, P. (2020). The comparison of the effects of ketamine and etomidate on cardiodynamics, biochemical and oxidative stress parameters in Wistar male rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 474, 125-134.
- Gagarinskiy, E. L., Averin, A. S., Uteshev, V. K., Sherbakov, P. V., Telpuhov, V. I., Shvirst, N. E., Karpova, Y. A., Gurin, A. E., Varlachev, A. V., Kovtun, A. L., Fesenko, E. E. (2022). Time Limiting Boundaries of Reversible Clinical Death in Rats Subjected to Ultra-Deep Hypothermia. *Annals of cardiac anaesthesia*, 25(1), 41–47. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_189_20.
- Geier, M.R., Geier, D.A. (2020). Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Med Hypotheses.* 140: 109760.
- Ghasemi, A., Jeddi, S., Kashfi, K. (2021). The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI journal.* 20: 1431–1445. doi: 10.17179/excli2021-4072.
- Goyal, V., Bandari, M. (2023). Rodents in drug discovery. In *Rodents and Their Role in Ecology, Medicine and Agriculture*. IntechOpen.
- Huang, M., Watson, J.C., Moralez, G., Cramer, M.N., Hendrix JM, Yoo JK, Crandall CG. (2020). Low-dose Ketamine affects blood pressure, but not muscle sympathetic nerve activity, during progressive central hypovolemia without altering tolerance. *Physiol J.* 598 (24): 5661–5672.
- Hou, G., Zhang, Z.W. (2017). NMDA Receptors regulate the development of neuronal intrinsic excitability through cell-autonomous mechanisms. *Front Cell Neurosci.* 11: 353.
- Kamel, I., Ahmed, M.F, Sethi, A. (2022). Regional anesthesia for orthopedic procedures: What orthopedic surgeons need to know. *World J Orthop.* 13 (1): 11–35. doi: 10.5312/wjo.v13.i1.11
- Katzung, B.G. (2007). Agents used in hyperlipidemia. In *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi ke-10. Mc Graw-Hill, New York.
- Lim, S. Y., Pettit, R. S. (2019). Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(19), 1472-1480.
- Mahmood, M.B. (2022). A comparison between Ketamine-Xylazine and Ketamine-midazolam or all of them to induce balance anesthesia in rabbits. *Iraqi J Vet.* 36 (2): 499–506.
- Megda, T.T., de Sousa, F.G., Miranda, F.G., Barreto MSO, Mattoso CRS, Beier SL. (2022). Echocardiographic assessment of felines sedated with dexmedetomidine or Xylazine associated with butorphanol. *Res Soc Dev.* 11 (12): e559111234902.
- Olcese, U., Lohuis, M.N.L., Pennartz, C.M.A. (2018). Sensory processing across conscious and nonconscious brain states: From single neurons to distributed networks for inferential representation. *Front Syst Neurosci.* 12: 49. doi: 10.3389/fnsys.2018.00049.
- Orhurhu, V.J., Vashisht, R., Claus, L.E., Cohen, S.P. (2023). Ketamine Toxicity. [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet].

- Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541087/>.
- Riccardi, A., Guarino, M., Serra, S., Spampinato, M.D., Vanni, S., Shiffer, D., Voza, A., Fabbri, A., De Iaco, F. (2023). Narrative review: Low-dose *Ketamine* for pain management. *J Clin Med.* 12 (9): 3256. doi: 10.3390/jcm12093256.
- Rogers, K.L. (2020). Guidelines for anesthesia and analgesia in rats. Indiana University Bloomington. [diakses 2024 Juli 1]. <https://lar.indiana.edu/policies-guidelines/Guidelines-for-Anesthesia-and-Analgesia-in-Rats-FINAL.docx>
- Sabrina, S., Sabine, T., Brian, G., Julia, H. (2016). Comparison of physiological parameters and anesthesia specific observations during isoflurane, ketamine-xylazine or medetomidine-midazolam-fentanyl anesthesia in male guinea pigs. *PLoS One.* pp. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0161258.
- Schuetze, S., Manig, A., Ribes, S., Nau, R. (2019). Aged mice show an increased mortality after anesthesia with a standard dose of ketamine/xylazine. *Lab Anim Res.* 35:1-7.
- Singer, D. (2021). Pediatric hypothermia: An ambiguous issue. *Int J Environ Res Public Health.* 18 (21): 11484.
- Sotoudeh, N., Namavar, M.R. (2022). Optimisation of *Ketamine-Xylazine* anaesthetic dose and its association with changes in the dendritic spine of CA1 hippocampus in the young and old male and female Wistar rats. *Vet med sci.* 8 (6): 2545–2552. doi: 10.1002/vms3.936.
- Suckow, M.A, Wilson RP, Hankenson FC, Foley PL. (2020). *The Laboratory Rat*. Edisi ke-3. Elsevier, London.
- Tsukamoto, A., Konishi, Y., Kawakami, T., Koibuchi, C., Sato, R., Kanai, E., Inomata, T. (2017). Pharmacological properties of various anesthetic protocols in 10-day-old neonatal rats. *Exp Anim.* 66 (4): 397–404. doi: 10.1538/expanim.17-0037.