

Konsep Dasar Pada Anestesi Pediatrik

Suparto

Staf Pengajar Bagian Anestesi
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
E-mail: tu.fk@ukrida.ac.id

Abstrak : Ilmu anestesi pediatrik memiliki kekhususan yang unik. Seorang dokter anestesi harus mengetahui dan memahami bahwa pasien pediatrik mempunyai kekhususan dalam aspek anatomi, fisiologi, psikologi yang berbeda dari pasien dewasa, sehingga memerlukan teknik dan peralatan anestesi tersendiri, khususnya pasien neonatus. Organogenesis dimulai pada minggu ke-8, dimana masing-masing sistem akan mengalami pematangan lebih lanjut sesuai dengan perkembangannya. Hal inilah yang terutama akan mempengaruhi penggunaan anestesi pada pasien pediatrik. Sistem yang penting dalam anestesi adalah sistem respirasi, kardiovaskular, ginjal, dan hepar. Pendekatan psikologis dalam mengurangi stres preoperatif juga tidak dapat diabaikan dalam anestesi pediatrik.

Kata kunci: anestesi, pediatrik

Basic Concept in Pediatric Anesthesiology

Abstract : *Pediatric anesthesiology is a unique specialty. An anesthesiologist has to know and understand that pediatric patients have a special characteristic in anatomical, physiology, psychology which is different with adult patient, therefore different anesthesia techniques and equipments are needed, especially in neonates. The organogenesis starts within eight weeks of conception, where each system will develop according to their maturity. This developmental physiology will influence the conduct of anesthesia in pediatric patients. The important systems are respiratory, cardiovascular, kidney, and liver. Psychological approach in reducing preoperative stress can not be abandoned in pediatric anesthesia.*

Key words: *Anesthesia, pediatric*

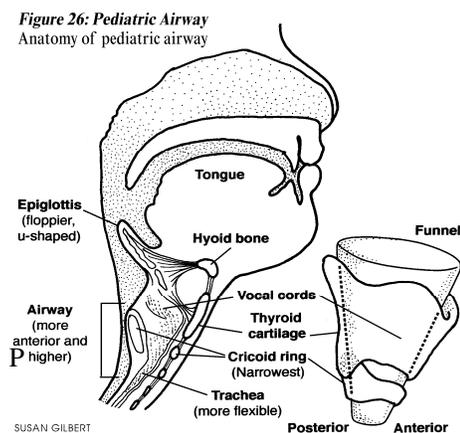
Pendahuluan

Dalam tinjauan pustaka ini yang dimaksud dengan neonatus adalah bayi sampai usia 28 hari. Bayi prematur adalah mereka yang lahir sebelum usia gestasi 37 minggu sedangkan bayi matur atau term adalah yang lahir antara usia gestasi 37-42 minggu^{1,2}. *Post term* adalah mereka yang lahir setelah 42 minggu². Neonatus mempunyai risiko anestesi paling tinggi dan risiko anestesi ini akan menurun dengan bertambahnya usia³.

Hal yang harus dipahami adalah pasien pediatrik bukanlah pasien dewasa dalam bentuk mini, sebab sistem organ masih berkembang dan belum sempurna, sehingga penggunaan anestesi harus memperhatikan kekhususan masing-masing sistem tersebut. Tinjauan pustaka ini akan membahas aspek anatomi, fisiologi, dan psikologi yang harus diperhatikan pada pasien pediatrik.

Sistem respirasi

Bayi yang baru lahir akan mencapai fungsi paru yang sempurna dalam beberapa jam setelah kelahiran. Paru bayi matur mempunyai kira-kira 50 juta alveoli dan akan terus berproliferasi sampai mencapai level dewasa dengan kira-kira 500 juta pada usia 4 tahun⁴. Pematangan alveolar akan menjadi sempurna pada usia 8 tahun³.



Gambar 1. Anatomi jalan napas pada pediatrik

Pada usia kehamilan 24 minggu bronkilous sudah terbentuk dan surfaktan sudah mulai diproduksi. Surfaktan berfungsi menurunkan tegangan permukaan alveoli sehingga mencegah terjadinya kolaps. Pada bayi prematur, produksi surfaktan yang rendah dapat menyebabkan *respiratory distress syndrome* yang ditandai oleh atelektasis, *mismatch* ventilasi perfusi, peningkatan kerja napas dan pertukaran gas yang buruk. Selain itu, produksi surfaktan yang rendah juga dapat disebabkan oleh keadaan hipoksia, hipotermia, dan asidosis selama periode neonatal.¹

Pada neonatus, respons peningkatan ventilasi terhadap keadaan hiperkapnia, tidak sebaik pada bayi atau orang dewasa. Keadaan hipoksia sendiri dapat menyebabkan terjadinya depresi pernapasan.

Perbedaan anatomi jalan napas pada bayi dan orang dewasa:¹

1. Ukuran kepala yang relatif besar, oksiput yang menonjol, dan leher yang pendek.
2. Ukuran lidah yang besar dan laring yang terletak anterior dan sefalad pada level C4, serta epiglotis yang besar dan berbentuk huruf U, membuat laringoskop pisau yang lurus (*miller*) lebih baik digunakan.
3. Bagian paling sempit terletak pada cincin krikoid, karena itu pipa endotrakheal yang tak berbalon digunakan pada usia di bawah 6 tahun.
4. Trakhea yang pendek (4-5cm) menyebabkan mudah terjadinya dislokasi dari pipa endotrakheal.
5. Kartilago trakea lunak dan mudah kolaps dengan tekanan negatif selama inspirasi, sehingga *CPAP* (*continuous positive airway pressure*) menjadi sangat penting pada penanganan jalan napas bagi pediatrik.
6. Neonatus sampai berusia sekitar 5 bulan sering disebut sebagai "*obligate nasal breathers*", dimana jika terjadi obstruksi di nasal, mereka beralih napas melalui mulut. Hampir semua bayi dapat dengan mudah beralih napas melalui mulut pada usia 5 bulan.³

Mekanisme Paru:^{1,4}

1. Tulang iga yang hampir horizontal.
2. Pernapasan diafragma yang dominan, sehingga peningkatan tekanan intraabdominal akan mengurangi pergerakan dari diafragma dan tidal volume.
3. Diafragma bayi prematur dan neonatal cepat terjadi kelelahan karena hanya mengandung 10-30% serat otot tipe 1.
4. Dinding dada yang sangat lentur serta daya rekoil elastisitas dari paru-paru mengakibatkan rendahnya *Functional Residual Capacity* (FRC).
5. FRC pada neonatus dipertahankan dengan kombinasi dari cepatnya frekuensi pernapasan, terminasi ekspirasi yang lebih awal, penyempitan laring untuk menciptakan CPAP intrinsik dan oleh tonus otot-otot pernapasan.
6. Pada neonatus, ventilasi alveolar sekitar 150 ml/kg/min dibandingkan dengan 60 ml/kg/min pada orang dewasa. Selain itu, rasio ventilasi alveolar dengan FRC yang lebih besar pada neonatus (5:1) dibandingkan dengan dewasa (1.5:1) menyebabkan neonatus memiliki penyimpanan ventilasi yang lebih sedikit, sehingga dengan sangat cepat terjadi hipoksemia selama anestesi jika terjadi obstruksi pernapasan.
7. Kerja pernapasan adalah jumlah energi yang diperlukan untuk mengatasi resistensi jalan napas dan daya rekoil elastik paru serta dinding dada. Frekuensi pernapasan yang paling efisien pada neonatus kira-kira 37 kali/menit, dan ini menggunakan 1% dari total energi.

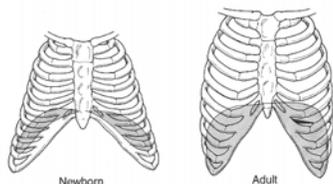


Figure 2-1 Developmental changes of the rib cage and diaphragm from birth to adulthood. Adults can increase lung volume by raising the ribs and contracting the diaphragm. Early in development, the configuration of the rib cage and muscular attachments of the diaphragm place the newborn at a mechanical disadvantage because the ribs are already "raised," and contraction of the diaphragm results in a relatively small increase in thoracic cavity volume. (Reproduced with permission from Devlieger H, Daniels H, Marchal G et al: The diaphragm of the newborn infant: anatomical and ultrasonographic studies. *J Dev Physiol* 16:321-329, 1991.)

Gambar 2. Perubahan perkembangan pada tulang iga dan diafragma dari bayi sampai orang dewasa

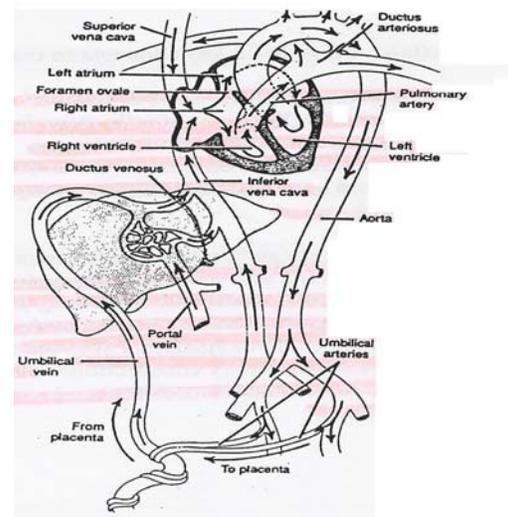
Sistem Kardiovaskular

Fisiologi kardiovaskular mengalami perubahan yang dramatis selama tahun pertama kehidupan. Setelah lahir, sirkulasi plasenta berhenti dan tekanan portal menurun sehingga menyebabkan duktus venosus menutup dan darah teroksigenasi melalui paru. Pada saat yang sama, aliran darah pulmonal meningkat dan resistensi vaskular paru menurun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan pO₂ alveolar, penurunan pCO₂ alveolar dan ekspansi paru yang melebarkan kaliber pembuluh darah paru.

Perubahan-perubahan lain yang terjadi:¹

1. Aliran darah yang meningkat dari paru ke vena pulmonalis dan atrium kiri menyebabkan tekanan atrium kiri meningkat, sehingga foramen ovale menutup.
2. Tekanan atrium kanan menurun ketika sirkulasi plasenta berhenti.
3. Resistensi vaskular sistemik meningkat bersamaan dengan sirkulasi plasenta yang hilang.
4. Tekanan aorta meningkat dan aliran darah di duktus arteriosus menjadi dari kiri ke kanan.
5. Pemaparan darah teroksigenasi terhadap duktus arteriosus menyebabkan duktus ini menutup. Penutupan ini baru benar-benar terjadi setelah usia 2-3 minggu.

Fungsi Miokardium



Gambar 3. Sirkulasi kardiovaskular pada fetus

Perbedaan antara miokardium neonatal dan dewasa antara lain:^{1,3,5}

1. Lebih sedikitnya jaringan untuk berkontraksi.
2. Ventrikel kiri yang kurang komplan dan kurang berkembang.
3. *Stroke volume* yang relatif tetap.
4. *Cardiac output* yang tergantung frekuensi denyut jantung.
5. Konsumsi oksigen miokard relatif tinggi.
6. Sensitif pada agen penghambat kalsium (seperti halotan dan isofluran), disebabkan cadangan kalsium di jantung yang rendah akibat dari retikulum sarkoplasmik yang belum matang.

Sistem kardiovaskular bayi mempunyai cadangan katekolamin endogen yang rendah dan respon yang buruk terhadap katekolamin eksogen. Adanya aktivasi sistem saraf parasimpatis, overdosis anestesi, atau hipoksia dapat menyebabkan bradikardi, peningkatan resistensi vaskular perifer, dan meningkatkan resistensi vaskular sistemik sehingga mengurangi *cardiac output*. Selain itu, respon vasokonstriksi pembuluh darah yang kurang baik terhadap keadaan hipovolemik menyebabkan neonatus mengalami hipotensi tanpa takikardi.^{1,3}

Volume Darah dan Transport Oksigen

Volume darah neonatus kira-kira 80 ml/kg sedangkan pada prematur 90-95 ml/kg.

Tekanan darah sistolik mencerminkan volume darah intravaskular. Neonatus kurang mampu mengompensasi kehilangan darah dikarenakan respons baroreseptor yang imatur, daya regang pembuluh darah yang lemah, dan terbatasnya volume *cardiac output*.

Pada waktu lahir, konsentrasi hemoglobin 17 g/dl dimana 70% nya merupakan Hb F. Konsentrasi ini turun menjadi 11 g/dl setelah 4-8 minggu. Anemia fisiologis ini disebabkan berkurangnya produksi eritropoetin karena oksigenasi jaringan yang lebih baik setelah lahir, dan juga karena berkurangnya ketahanan sel darah merah. Hb F yang memiliki afinitas lebih tinggi terhadap oksigen, sebagian besar akan digantikan oleh hemoglobin dewasa (Hb A) pada saat usia 3 bulan.^{1,4}

Sistem Renal

Fungsi tubular ginjal dimulai pada sekitar usia kehamilan 9 minggu dan formasi

nefron pada ginjal akan lengkap pada kehamilan 36 minggu.^{1,4} Pematangan yang sempurna dari filtrasi glomerular dan fungsi tubular terjadi kira-kira 20 minggu setelah kelahiran. Pada bayi prematur, pematangan ini terjadi lebih lambat. Fungsi ginjal yang sama dengan dewasa baru terjadi sekitar usia 2 tahun. Karena itu kemampuan menangani cairan dan solut dapat terganggu pada neonatus, dan waktu paruh dari obat-obatan yang di ekskresi melalui filtrasi glomerular menjadi lebih panjang.⁵ Pada neonatus, cenderung lebih mudah terjadi hiponatremia karena kemampuan retensi sodium yang belum sempurna sehingga kehilangan natrium lebih tinggi. Glukosuria biasa terjadi pada bayi prematur karena reabsorpsi glukosa yang terbatas.¹

Total cairan tubuh pada neonatus dan bayi lebih besar dibandingkan dengan anak dan dewasa. Perbandingan antara cairan ekstraseluler dan intraseluler juga berbeda. Proporsi ekstraseluler akan berkurang dengan bertambahnya usia, sedangkan cairan intraseluler akan bertambah dengan bertambahnya usia.¹

Thermoregulasi

Pada neonatus terutama prematur akan cenderung mengalami hipotermia apabila diletakkan pada lingkungan yang dingin. Ini disebabkan permukaan tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan berat badan dan juga kurangnya lemak subkutan. Mekanisme hilangnya panas terjadi melalui radiasi, konduksi, konveksi, dan evaporasi.

Neonatus tidak mempunyai kemampuan untuk gemetar dan produksi panas terjadi melalui "*non-shivering thermogenesis*". Energi ini berasal dari metabolisme lemak coklat (*brown fat*) yang terletak di sekitar skapula, ginjal dan mediastinum. Lemak coklat merupakan lemak yang kaya akan darah dan suplai simpatis, dimana metabolismenya distimulasi oleh noradrenalin dari ujung persarafan. Jumlahnya mencapai 6% dari berat badan neonatus. Hasil dari produksi panas adalah meningkatnya konsumsi oksigen dan glukosa dengan produksi laktat, dan semua ini akan menurun pada bayi yang sakit dengan persediaan fisiologi yang marginal. Vasokonstriksi perifer terjadi sebagai respons terhadap lingkungan yang dingin. Untuk mencegah respons metabolik terhadap dingin, bayi yang sakit harus dirawat pada lingkungan

yang bersuhu netral dari 35°C untuk bayi yang kecil pada jam pertama kehidupan sampai 29°C pada bayi berumur 4 minggu. Selama periode anestesi, respons regulasi normal dari vasokonstriksi perifer dan produksi panas akan hilang, dan bayi akan cepat mengalami hipotermia karena panas tubuh terdistribusi ke perifer dan terlepas ke lingkungan luar.¹

Sistem Gastrointestinal dan Hepar

Insidens terjadinya refluks gastroesofageal cukup tinggi pada bayi baru lahir, terutama bayi prematur. Hal ini disebabkan koordinasi yang belum matang antara proses menelan dan pernapasan sampai bayi berusia 4-5 bulan.⁵

Fungsi hati saat bayi lahir masih belum sempurna, namun dengan adanya peningkatan aliran darah hepatis dan sistem enzim yang berkembang, kemampuan bayi untuk melakukan metabolisme obat semakin meningkat. Perlu diingat, kadar albumin dan beberapa protein plasma yang diperlukan untuk mengikat obat, lebih rendah pada bayi baru lahir terutama prematur. Hal ini akan mempengaruhi farmakodinamik dan kadar bebas dari obat yang bersangkutan.⁵

Ikterus fisiologis cukup sering terjadi pada neonatus. Ini disebabkan adanya peningkatan produksi bilirubin, ambilan hepatis dan konyugasi intrahepatik yang masih kurang. Ikterus ini biasanya akan hilang dalam beberapa hari atau minggu, dan biasanya konsentrasi bilirubin relatif rendah (<100µmol/l). Pengobatan ikterus dapat dilakukan *phototherapy* dan transfusi tukar.¹

Homeostasis Glukosa

Energi yang digunakan pada jam-jam pertama kehidupan, berasal dari cadangan glikogen di hati dan jantung. Tetapi cadangan glikogen tersebut inadekuat terutama pada bayi prematur, menyebabkan tingginya risiko terjadi hipoglikemia. Hipoglikemia dapat menyebabkan kerusakan neurologis, karena itu perlu dilakukan pemantauan ketat kadar gula darah. Faktor risiko hipoglikemia pada neonatus antara lain sepsis, hipotermia, hipoksia, prematur, dan bayi dari ibu penderita diabetes.¹

Perilaku Perioperatif (*perioperative anxiety*)⁶

Kira-kira 3 juta pasien anak menjalani prosedur bedah dan anestesi setiap tahunnya di Amerika Serikat, 40-60% dari mereka ternyata mengalami stres preoperatif. Seperti kita ketahui, tingkat kecemasan preoperatif akan mempengaruhi masa pemulihan postoperatif. Jika tingkat kecemasan preoperatif rendah, masa pemulihan postoperatif akan menjadi lebih baik, begitu pula sebaliknya. Berdasarkan hal ini, penelitian terus dikembangkan untuk mengurangi tingkat kecemasan preoperatif, baik pada pasien anak itu sendiri ataupun pada orang tua pasien.

Tingkat stres perioperatif pasien anak dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain tingkat perkembangan kognitifnya, faktor ikatan dengan orang tua/pengasuh, dan temperamen anak. Faktor ikatan dengan orang tua/pengasuh akan mempengaruhi respons anak terhadap keterpisahannya dengan mereka selama prosedur. Pasien bayi atau anak yang memiliki ikatan yang baik akan lebih mudah beradaptasi terhadap keterpisahan. Sebaliknya, mereka yang memiliki ikatan yang kurang baik, cenderung akan lebih mudah mengalami stres perioperatif dan lebih menghindari kontak fisik.

Temperamen merupakan respons emosi yang khas untuk masing-masing bayi atau anak. Temperamen ini berhubungan dengan kepribadian dan dianggap mempunyai dasar genetik. Anak yang cenderung menghindari keramaian, lebih mudah menangis dan kurang aktif ketika berada di lingkungan yang baru.

Kecemasan pada pasien anak yang menjalani anestesi dan pembedahan ditandai dengan rasa tegang, curiga, dan gelisah. Beberapa penyebab antara lain keterpisahan dengan orang tua, rasa tidak berdaya, serta ketidaktahuan tentang prosedur anestesi dan pembedahan. Sebagian dapat menyatakan rasa takut secara eksplisit, namun sebagian bereaksi dengan perubahan perilaku, seperti bernapas dalam, gemetar, berhenti berbicara atau bermain, mulai menangis, meningkatnya tonus motorik, dan berusaha melarikan diri dari staf medis. Beberapa studi menunjukkan kecemasan preoperatif juga berhubungan dengan perubahan neuroendokrin, seperti peningkatan serum kortisol, epinefrin, hormon pertumbuhan, hormon adrenokortikotropik, dan peningkatan aktivitas sel *natural killer*.

Faktor risiko yang mempengaruhi perilaku stres preoperatif pada anak, antara lain:

1. Usia dan tingkat perkembangan;
2. pengalaman sebelumnya dengan prosedur medis dan penyakit;
3. kapasitas individu yang mempengaruhi kecemasan; dan
4. kecemasan orang tua (situasional) dan genetik (*baseline*)

Anak usia 1 sampai 5 tahun memiliki risiko terbesar mengalami kecemasan dan stres yang hebat. Sebelum usia 1 tahun, belum ada rasa kecemasan terhadap keterpisahan, sedangkan setelah usia 5 tahun, mereka lebih mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan yang baru. Selain itu, anak dari orang tua yang lebih mudah cemas, orang tua yang cenderung menghindar, dan orang tua yang berpisah atau bercerai juga memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami stres preoperatif. Tingkat kecemasan orang tua dipengaruhi oleh jenis kelamin, dimana ibu biasanya lebih cemas dibandingkan dengan ayah, usia anak yang di bawah 1 tahun, anak yang telah dirawat berulang kali di rumah sakit, dan temperamen dasar dari anak itu sendiri.

Setelah mengenal faktor risiko tersebut, langkah selanjutnya adalah melakukan intervensi perilaku dan farmakologik. Intervensi perilaku dengan pendekatan psikologis dapat berupa pemberian informasi naratif, tur orientasi fasilitas operasi, penggunaan model berupa boneka atau *videotape*. Program ADVANCE yang dikembangkan oleh Kain ZN, et al, terbukti dapat mengurangi tingkat kecemasan sebelum dan selama induksi anestesi serta mengurangi kebutuhan analgesik postoperatif. Program ini terdiri atas:

- Mengurangi kecemasan (*Anxiety reduction*);
- pengalihan perhatian pada hari pembedahan (*Distraction on the day of surgery*);
- penggunaan model video dan edukasi sebelum pembedahan (*Video modeling and education before surgery*);

- kehadiran orang tua (*Adding parents to the child's surgical experience and promoting family-centered care*);
- tidak memberikan sugesti yang berlebihan (*No excessive reassurance*);
- pelatihan orang tua (*Coaching of parents by researchers to help them succeed*); dan
- pemaparan anak terhadap penggunaan masker (*Exposure/shaping of the child via induction mask practice*)

Wawancara preoperatif sebenarnya merupakan salah satu intervensi perilaku, sebaiknya tidak memberikan informasi yang terlalu detail sehingga membuat pasien anak ataupun orang tuanya semakin cemas.

Pasien anak yang menerima intervensi farmakologik berupa sedatif, menjadi kurang cemas dan lebih komplan jika dibandingkan dengan intervensi perilaku saja. Bahkan kombinasi kedua intervensi ini terbukti lebih efektif mengurangi tingkat kecemasan pasien dan orang tuanya. Meskipun demikian, penggunaan premedikasi sedatif sebaiknya tidak digunakan secara rutin untuk semua pasien anak. Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan antara lain usia, durasi pembedahan, dan masa pemulihan.

Perubahan perilaku maladaptif paling awal yang mungkin terjadi postoperatif adalah delirium. Perilaku negatif lainnya dapat berupa gangguan pola tidur, pola makan, cemas berpisah, apatis, mengompol, *temper tantrum*. Perilaku ini dapat terjadi pada 40% anak sampai 2 minggu postoperatif dan kira-kira 20% anak sampai 6 bulan postoperatif.

Dengan mengurangi tingkat kecemasan preoperatif pasien anak ataupun orang tuanya, diharapkan hasil postoperatif lebih baik, berupa kebutuhan analgesik yang lebih rendah, komplikasi postoperatif yang lebih kecil, dan masa rawat yang lebih pendek.

Tabel 1. Anatomic and Physiologic Distinctions Between Adults and Pediatric Patients

PHYSICAL OR PHYSIOLOGIC VARIABLE	CONTRAST BETWEEN CHILD AND ADULT	ANESTHETIC IMPLICATION
Head size	Much larger head size relative to body	Consider roll under shoulders or neck For optimal intubation
Tongue size	Larger size relative to mouth	Makes airway appear slightly anterior Oral airways particularly helpful during mask ventilation
Airway shape	Narrowest diameter is below the glottis at cricoid level in children	Uncuffed tubes can make seal when appropriately sized in children younger than 8 years of age
Respiratory physiology	Oxygen consumption is two to three times greater in infants than adults. FRC ranges from 8-13 cm ³ = 1/3 as Large as adults	Oxygen desaturation is extremely rapid following apnea
Cardiac physiology	Relatively fixed stroke volume in neonates and infants	Bradycardia must be treated aggressively in young age groups; consider atropine prior to airway management; heart rates less than 60 require circulatory support
Renal function	Limited GFR at birth; doesn't reach adult levels until late infancy; total body water and % extracellular fluid are increased in the infant	Prolonged duration of action for hydrophilic drugs, particularly those that are renally excreted
Hepatic function	P450 system not fully developed in Neonates and infants; liver blood flow Decreased in newborns	Prolonged excretion for drugs, depending on hepatic metabolism
Body surface area	Larger surface to body ratio in newborns/ Infants/toddlers	Heat loss more prominent problem for these age groups
Psychological development	0-6 mo – stress on family 8 mo-4 yr – separation anxiety 4-6 yr – misconceptions of surgical mutilation 6-13 yr – fear of not “waking up” ≥ 13 yr – fear of loss of control, body image issues	Changes the manner in which each patient and family should be approached; must address issues with personal and systemic strategies

Kesimpulan

Dengan memahami anatomi dan fisiologi masing-masing sistem organ pada pasien pediatrik, diharapkan persiapan preoperatif bahkan sampai postoperatif akan dilakukan dengan lebih baik. Persiapan preoperatif yang tidak boleh dilupakan adalah pendekatan psikologis, baik terhadap pasien maupun orang tuanya.

Daftar Pustaka

1. Black, Ann, Angus McEwan. Paediatric and Neonatal Anaesthesia, Anaesthesia in a Nutshell. Elsevier, London, 2004.
2. Insoft, Robert M., I. David Todres. Growth and Development. A practice of Anesthesia for Infants and Children, fourth edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009
3. Morgan, G. Edward, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. Pediatric Anesthesia. Clinical Anesthesiology, fourth edition. Lange Medical Books, United States of America, 2005.
4. Litman, Ronald S. Developmental Physiology and Pharmacology. Pediatric Anesthesia 1st edition. Elsevier Mosby, Pennsylvania, 2004.
5. Miller, Ronald D. Pediatric Anesthesia. Miller's Anesthesia sixth edition. Churchill Livingstone, Pennsylvania, 2005.
6. Kain, Zeev N., Jill MacLaren, Linda C. Mayes. Perioperative Behavior Stress in Children. A Practice of Anesthesia for Infants and Children, fourth edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009.