

Keefektifan Klonidin Oral dalam Mengurangi Kenaikan Tekanan Darah dan Laju Jantung pada Induksi Diazepam-Ketamin

Made Sukarta, Amir S Majid, Susman Iskandar

Bagian Anestesiologi & Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Abstract

OBJECTIVE : To determine the efficacy of oral clonidine premedication in attenuating the increase of blood pressure and heart rate response to diazepam ketamine induction of anesthesia. **DESIGN :** Randomized, double blind. **SETTING :** Dr.Ciptomangunkusumo General Hospital, a national referral hospital in Jakarta. **PATIENTS :** Sixty six adult patients (ASA I) presenting elective surgery under general anesthesia. **INTERVENTIONS :** Randomly selected patients either received 0.3 mg clonidine orally (Group I) or placebo (Group II) as a premedication 60-90 minutes prior to induction. All patients were induced with 10 mg diazepam injected 60 s prior to 100 mg ketamine intravenously. **MAIN OUTCOME MEASURE :** Blood pressure and heart rate were measured in stimes : prior to premedication, pre induction and 3 times after induction : 1 min, 5 min and 10 min after induction. After this period the study was ended; anethesia continued by attending anesthesiologist. During the study period, all of the patients in spontaneously breathing of room air. **RESULTS :** Blood pressure and heart rate after induction were increased significantly, compared with that before premedication in group II (placebo). In clonidine group (Group I), comparing to the blood pressure and heart rate before premedication ; the heart rate was lower significantly but the blood pressure only significantly lower than before premedication ($p < 0.01$). **CONCLUSION :** Clonidine orally 60-90 minutes preoperatively was effective in reducing and even preventing the hypertensive and tachycardic response to induction of diazepam-ketamine.

Sudah banyak diuraikan mengenai respon peningkatan TD dan LJ pada pemberian ketamin. Diyakini bahwa mekanismenya adalah melalui peningkatan aktifitas pusat kardiovaskular pada batang otak. Keadaan hipertensi dan takikardi pada pemakaian ketamin menyebabkan ketamin diindikasikan-kantrakan pada pasien dengan iskemia miokardial. Di RSUPN Dr.Ciptomangunkusumo, pemakaian ketamin sebagai obat induksi biasanya diberikan dalam kombinasi dengan diazepam dalam usaha untuk mengurangi tanggapan kardiovaskular yang berupa peningkatan TD dan LJ. Namun pada kenyataannya, walau telah dikombinasikan dengan diazepam , penggunaan ketamin sebagai obat induksi, masih

menghasilkan peningkatan TD dan LJ. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui keefektifan klonidin dalam mengurangi peningkatan TD dan LJ pada induksi anestesia menggunakan diazepam-ketamin.

PASIEN.

Setelah memperoleh persetujuan dari Komite Etik FK-UI maka dilakukan penelitian pada 66 orang pasien ASA I yang direncanakan untuk menjalani pembedahan dengan anestesia umum. Pasien dengan kelainan-kelainan yang merupakan indikasi kontra untuk pemakaian diazepam, ketamin atau klonidin, atau sedang dalam pengobatan dikeluarkan dari

penelitian. Mereka dibagi kedalam 2 grup secara acak, masing-masing 33 pasien. Semua pasien mendapat diazepam peroral 10 mg pada malam sebelum pembedahan. Grup 1 (klonidin) mendapat 0.3 mg klonidin dan grup 2 (plasebo) mendapat sacc.lactis sebagai premedikasi oral 60-90 menit sebelum induksi. Induksi dilakukan dengan ketamin 100 mg iv yang diberikan dalam 60 detik dengan didahului pemberian diazepam 10 mg iv 1 menit sebelumnya.

METODE.

Pada penelitian ini pasien dibiarkan bernafas spontan dengan udara kamar. Pengukuran terhadap TD dan LJ dilakukan lima kali yakni sebelum premedikasi (pengukuran I) menjelang induksi (pengukuran II), dan tiga kali setelah induksi yakni 1 menit (pengukuran III), 5 menit (pengukuran IV) dan pada 10 menit setelah induksi (pengukuran V). Penelitian diakhiri setelah dilakukan pengukuran V, selanjutnya anestesia diteruskan oleh dokter anestesia yang bertugas. Data variabel tergantung (TD, LJ, umur dan berat badan) dianalisa dengan menggunakan uji-t sedangkan data jenis kelamin digunakan uji kae-skuer (chi-squer).

Nilai p (tingkat kemaknaan) kurang dari 0.05, secara statistik dinilai bermakna. Analisa dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS for Windows.

HASIL PENELITIAN.

Dari data jenis kelamin, berat badan, umur, TD dan LJ yang diambil sore hari menjelang pembedahan, kedua grup tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. (tabel 1). Distribusi TD sistolik, TD diastolik dan LJ dari kelima pengukuran yang dilakukan, dapat dilihat pada tabel 2. Tampak pada tabel 2 bahwa rerata TD sistolik dan rerata TD diastolik pada pengukuran I tidak berbeda secara bermakna diantara kedua grup, namun tidak pada LJ. Nilai LJ pengukuran I, pada grup plasebo secara bermakna lebih rendah dari grup klonidin sehingga tidak dapat dibandingkan.

Pada grup plasebo, TD sistolik, TD diastolik dan LJ mengalami peningkatan secara bermakna pada pengukuran III, IV dan V bila dibandingkan dengan nilai pada pengukuran I. TD sistolik meningkat 17.27% , 20.15% , dan 17.17% pada pengukuran III, IV, dan V. TD diastolik meningkat 19.97%, 20.18%, dan 18.15% pada pengukuran III, IV dan V. Pada grup klonidin, TD sistolik dan diastolik pada pengukuran III, IV dan V bahkan menurun walau secara tidak bermakna bila dibandingkan dengan nilai pada pengukuran I, kecuali TD sistolik pada pengukuran V yang menurun secara bermakna.

TD sistolik menurun 2.21%, 2.39% dan 4.73%, masing-masing pada pengukuran III, IV dan V, TD diastolik menurun 0.08%, 1.38% dan 3.29%. LJ menurun secara bermakna pada pengukuran III, IV

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin, umur berat badan dan nilai basal kedua grup.

Variabel	plasebo rerata + SD	klonidin rerata + SD	p
Laki-laki(%)	36.4	39.4	0.799
Wanita (%)	63.6	60.6	
Umur (th)	29.75 ± 5.67	27.33 ± 6.68	
BB (kg)	54.48 ± 3.75	54.03 ± 3.53	
TDsis(mmHg)	13.71 ± 13.95	114.28 ± 12.66	
TDdia(mmHg)	71.71 ± 8.22	72.28 ± 9.10	
LJ (x/m)	82.45 ± 9.48	83.71 ± 7.11	

Tabel 2. Distribusi TD sistolik, diastolik dan LJ kedua grup : rerata $\pm$ SD (% perubahan)

Pengukuran	I	II	III	IV	V
TD sistolik (mmHg)					
Grup 1 (klonidin)	119,21 $\pm$ 10,21	111,03 $\pm$ 12,06 ($\downarrow$ 6,86)	116,57 $\pm$ 10,32 ($\downarrow$ 2,21)	116,36 $\pm$ 10,18 ($\downarrow$ 17,27)	113,57 $\pm$ 11,34 ($\downarrow$ 4,73)
Grup 2 (plasebo)	115,60 $\pm$ 11,07	120,15 $\pm$ 12,27 ($\uparrow$ 3,93)	135,57 $\pm$ 19,41 ($\uparrow$ 17,27)	138,90 $\pm$ 17,28 ($\uparrow$ 20,15)	135,45 $\pm$ 17,49 ($\uparrow$ 17,17)
TD diastolik (mmHg)					
Grup 1 (klonidin)	74,33 $\pm$ 9,36	68,36 $\pm$ 8,82 ($\downarrow$ 8,01)	74,27 $\pm$ 8,64 ($\downarrow$ 0,08)	73,30 $\pm$ 7,51 ($\downarrow$ 1,38)	71,87 $\pm$ 9,29 ($\downarrow$ 3,29)
Grup 2 (plasebo)	71,45 $\pm$ 8,38	72,69 $\pm$ 8,40 ($\uparrow$ 1,73)	85,72 $\pm$ 11,68 ($\uparrow$ 19,97)	85,87 $\pm$ 11,34 ($\uparrow$ 20,18)	84,36 $\pm$ 11,07 ($\uparrow$ 18,05)
Laju jantung(x/m)					
Grup 1 (klonidin)	90,24 $\pm$ 12,16	82,81 $\pm$ 15,16 ($\downarrow$ 8,22)	85,33 $\pm$ 15,64 ($\downarrow$ 5,42)	85,42 $\pm$ 17,18 ($\downarrow$ 5,33)	85,15 $\pm$ 17,71 ($\downarrow$ 5,64)
Grup 2 (plasebo)	82,75 $\pm$ 10,59	84,45 $\pm$ 13,62 ($\uparrow$ 2,04)	91,36 $\pm$ 13,41 ($\uparrow$ 10,39)	91,06 $\pm$ 12,93 ($\uparrow$ 10,03)	91,21 $\pm$ 12,57 ($\uparrow$ 10,21)

dan V bila dibandingkan nilai pengukuran I. LJ mengalami penurunan 5.42%, 5.33% dan 5.64% masing-masing pada pengukuran III, IV dan V.

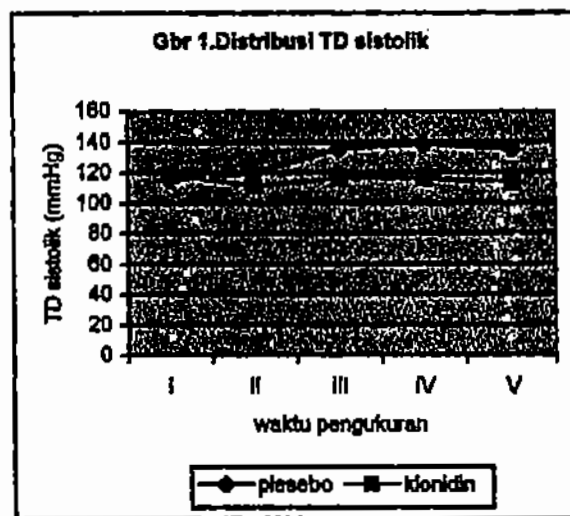
DISKUSI.

Pada penelitian ini tampak bahwa ketamin walau telah dikombinasikan dengan diazepam, tetap menghasilkan suatu peningkatan TD dan LJ. Premedikasi dengan klonidin oral 0.3 mg ternyata efektif dalam mengurangi bahkan mencegah terjadinya peningkatan TD dan LJ pada induksi anestesia dengan kombinasi anestesia dengan kombinasi diazepam-ketamin. Klonidin menurunkan TD dan LJ prabedah pada pasien normotensi. Klonidin juga menekan, bahkan mencegah terjadinya peningkatan TD dan LJ pada induksi dengan diazepam-ketamin. TD dan LJ tampak lebih rendah pada grup klonidin daripada grup plasebo sepanjang periode penelitian ini.

Ketamin merupakan turunan phencyclidine yang menyebabkan suatu "disosiatif anestesia". Mekanisme terjadinya efek stimulasi kardiovaskular dari ketamin tidaklah diketahui secara pasti, walaupun diketahui bahwa terjadi interaksi pada reseptor NMDA (N menthyl-D-Aspartat). Terjadinya stimulasi pada pusat kardiovaskular di batang otak serta terjadinya hambatan pada proses re-uptake katekolamin akan

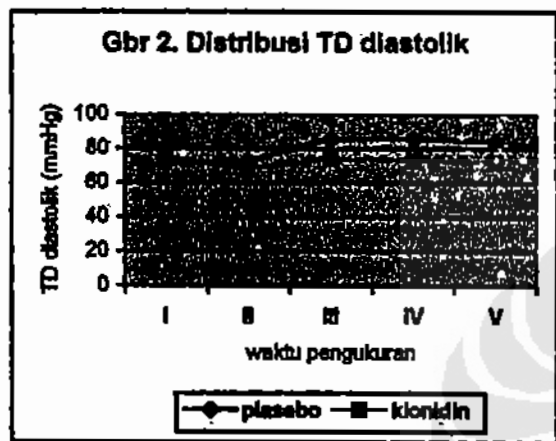
menghasilkan efek berupa peningkatan curah jantung, MAP dan LJ. Berbagai penelitian telah dilakukan dalam upaya untuk dapat menekan efek stimulasi kardiovaskular dari ketamin.

Klonidin, suatu agonis reseptor adrenergik alfa 2 juga menghasilkan efeknya bagi pusat kardiovaskular di batang otak. Ia menekan impuls-impuls simpatik yang keluar dari serat simpatik pre ganglion dan menstimulasi impuls parasimpatik yang menyebabkan menurunnya laju jantung, mengantuk dan meningkatnya tonus vagal. Efek antihipertensi klonidin bisa jadi diperantarai oleh terjadinya aktivasi

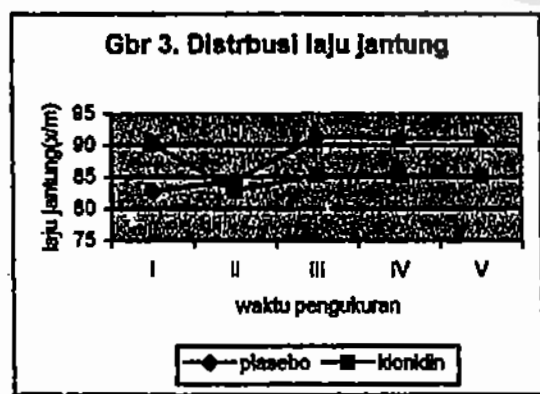


reseptor α_2 yang menekan keluarnya noradrenalin dari ujung-ujung saraf tepi.

Secara keseluruhan efek klonidin adalah menghasilkan penurunan LJ, COP serta tahanan vaskular sistemik, menyebabkan terjadinya penurunan TD yang imbang. Klonidin juga diketahui dapat mencegah terjadinya peningkatan TIO dan menekan respon kardiovaskular pada intubasi, menurunkan kebutuhan obat-obat anestesia hingga 50% serta menurunkan kebutuhan narkotik.



Dari kemampuan klonidin dalam menekan sifat perangsangan kardiovaskular dari ketamin seperti yang terlihat pada penelitian ini, dapat diduga bahwa antagonisme terhadap reseptor α_2 mungkin penting dalam ketamin menginduksi hipertensi.



Pada grup klonidin, maksimum rerata TD sistolik, diastolik dan LJ pada pengukuran setelah induksi, masih lebih rendah dari hasil pengukuran sebelum premedikasi sedangkan pada grup plasebo, maksimum rerata TD sistolik dan diastolik terjadi pada 5 menit setelah induksi yaitu sekitar 20% lebih tinggi

dari nilai sebelum premedikasi. Maksimum rerata LJ terjadi pada 1 menit setelah induksi, 10.39% lebih tinggi dari nilai sebelum premedikasi.

Dapat disimpulkan dari hasil penelitian ini bahwa:

1. Premedikasi klonidin oral 0.3 mg efektif menekan dan bahkan mencegah munculnya respon peningkatan TD dan LJ pada induksi diazepam-ketamin.
2. Walau telah dikombinasi dengan diazepam, pemakaian ketamin sebagai obat induksi masih menghasilkan peningkatan TD dan LJ.

DAFTAR RUJUKAN:

1. Schwomm DA, Shafer SL : Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia. In : Miller RD. Anesthesia, 5 th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone Inc 2000; 15-47.
2. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA : Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In : Miller RD. Anesthesia, 5 th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone Inc 2000;228-61.
3. Iskandar S : Premedikasi. Dalam buku : Anestesiologi. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI, Jakarta 1989 ; 45 - 8.
4. Lichtor JL, Zacny JP : Psychological Preparation and Preoperative Medication. In : Miller RD. Anesthesia, 4 th edition. New York, Churchill Livingstone Inc 1994; 1015-37.
5. Boulton TB : The Clinical Usage of Ketamine with Special Reference to Use in Difficult Environment. In : Boulton TB, Anaesthesia Beyond the Mayor Medical Centre, Oxford, WFSA, Blackwell Scientific Publications 1985; 25-40.
6. Albin MS : Current Concepts of Dissociative Anesthesia in the Hospital Setting. In : Boulton TB. Anaesthesia Beyond the Mayor Medical Centre, Oxford, WFSA, Blackwell Scientific Publications 1985; 1-14.
7. Dundee JW : The Pharmacology of Ketamine - Current Clinical Implications. In : Boulton TB. Anaesthesia Beyond the Mayor Medical Centre. Oxford, WFSA, Blackwell Scientific Publications 1985 ; 17-23.
8. Kay B : Ketamine. In : Kay B. Monograph in Anesthesiology. Total Intravenous Anaesthesia. Elsevier 1991 ; 21:125-35.
9. Corssen G, Reves JG, Stanley TH : Dissociative Anaesthesia. In : Intravenous Anaesthesia and

- Analgesia. Philadelphia, Lea & Febiger 1988 ; 99-156.
10. Stoelting RK : Non Barbiturate Induction Drugs. In : Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, JB Lippincott Company 1987 : 134-41.
11. Thaib MR : Penggunaan Klonidin Dalam Klinik Anesthesia. Jakarta, Ikatan Dokter Spesialis Anesthesiologi Indonesia 1994 ; 1-10.
12. Munro HM, et al : The Cardiovascular response to Ketamine : The Effects of Clonidine and Lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 ; 37 : 75-8.
13. Taittonen MT, et al : The Effect of Clonidine or Midazolam premedications on Perioperative response during Ketamine anaesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:161-7.
14. Dollery CT : Clonidine (hydrochloride). In : Therapeutic Drugs, vol 1. Edinburgh, Churchill Livingstone 1991:304-10.
15. Aantaa R, Scheinin : Alpha 2- adrenergic agents in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:433-48.
16. Maze M, Tranquilli W : Alpha-2 Adrenoceptor Agonist : Defining the role in Clinical Anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
17. Cheung DG, Burris JF, Graettinger WF, Weber MA : Clonidine. In : Messerli FH, Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, WB Saunders Company 1996 : 622-7.
18. Bloor BC : Clonidine and Other Alpha 2 Adrenergic Agonist : An Important New Drug Class for the Perioperative Period. Seminar in Anesthesia, vol VII, no.3, 1988:170-7.
19. Hoffman BB : Adrenoceptor - Activating & Other Sympathomimetic Drugs. In : Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 7th edition. USA, Prentice Hall International 1998 : 118-35.
20. Benowitz NL : Antihypertensive Agents. In : Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 7th edition. USA, Prentice Hall International 1998 : 153-76.
21. Moses FJ, Amar D : Hemodynamic Effects of Intravenous Anesthetic Agents. In : Simpson JJ. Anesthesia and the Patient with Co-Existing Heart Disease, 1st edition. Boston, Little Brown and Company 1993:27-44.
22. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L : Anesthesia and Hypertension : The Effect of Clonidine on Perioperative Hemodynamics and Isoflurane Requirements. *Anesthesiology* 1987;67:3-10.
23. Quintine L, et al : Clonidine for Major Vascular Surgery in Hypertensive Patients : A Double-Blind, Controlled, Randomized Study. *Anesth Analg* 1996;83:687-95.
24. Flacke JW, et al : Reduced Narcotic Requirement by Clonidine with Improved Hemodynamic and Adrenergic Stability in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Anesthesiology* 1989;71:178-87.
25. Engelman E, et al : Effects of Clonidine on Anesthetic Drug Requirements and Hemodynamic Response during Aortic Surgery. *Anesthesiology* 1989;71:178-87.
26. Tanaka S, et al : Clonidine and Lidocaine Inhibition of Isoflurane-induced Tachycardia in Humans. *Anesthesiology* 1994;81:1341-49.
27. Davies DS, et al : Pharmacokinetics and Concentration - effect relationships of Intravenous and Oral Clonidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutic* 1977;21:593-601.
28. Kaplan NM : Clinical hypertension, 6th edition. Baltimore, Williams and Wilkins 1994 : 11-5.
29. Corssen G, Reves JG, Stanley TH : The Benzodiazepines. In : Intravenous Anaesthesia and Analgesia. Philadelphia, Lea & Febiger 1988;219-42.
30. Santoso HSO : psikotropika. Dalam buku : Gan S, Setiabudy R, Sjamsudin U, Bustami ZS, Farmakologi dan Terapi, edisi 3. Bagian Farmakologi FK-UI, Jakarta 1987;130-41.
31. Moss J, Craig PA : The Autonomic Nervous System. In : Miller RD. Anesthesia 4th edition. New York, Churchill Livingstone 1994;523-70.
32. White PF, Way WL, Trevor AJ : Ketamine-Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-36.
33. Van Zwieten PA : From and to II : an Overview of Sympathetic Receptors Involved in Blood Pressure Control Targets for Drug Treatment. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1996;27 (Suppl.3):S5-S10.
34. Hamilton CA : Chemistry, Mechanism of Action and Experimental Pharmacology of Moxonidine. In : van Zwieten PA, Hamilton CA, Julius S and Prichard BNC. The 11-Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine : A New Antihypertensive 2nd edition. London - New York, Royal Society of Medicine Press Limited 1996;7-30.
35. Tanaka M and Nishikawa T : Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine-British Journal of Anaesthesia 1994;73:758-62.

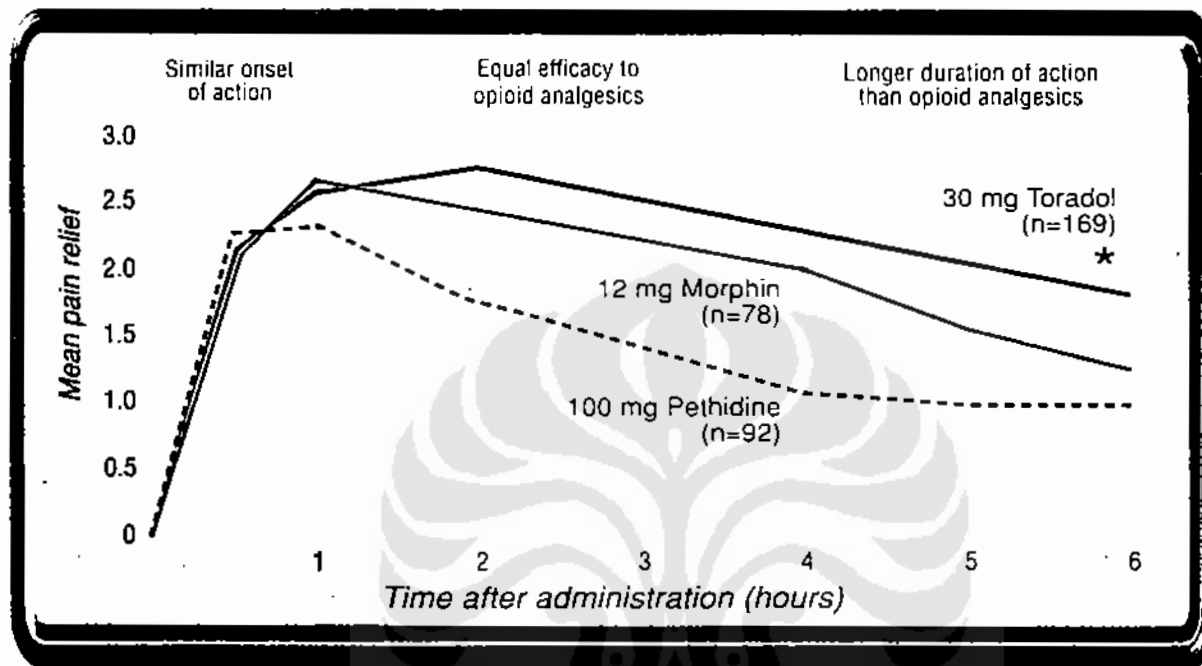
TORADOL®

i.v./i.m.

Ketorolac

Rapid and Powerful Pain Killer

Non Narkotik Analgesik dengan daya analgesik sekuat morfin^{1,2}



Pain relief score, rated on a scales from 0 (no relief) to 4 (very good relief), following treatment of postoperative pain with 30 mg **TORADOL**®, 12 mg morphine, or 100mg pethidine* *P < 0,05

- ✓ **Mula kerja cepat**
- ✓ **Daya analgesik sekuat morfin**
- ✓ **Lama kerja panjang (6 jam)**
- ✓ **Ketorolac adalah golongan NSAID**
- ✓ **Bukan narkotik, bebas efek samping narkotik**



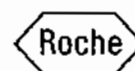
Komposisi: Injeksi: Tiap ampul mengandung ketorolac trometamol 10 mg. atau 30 mg. **Indikasi dan pemakaian:** Toradol injeksi i.m. dan i.v. diindikasikan untuk penatalaksanaan nyeri akut hebat pasca operasi: Orthopaedic/ Gynecological/ Abdominal/ Thoracic/ Dental pain (Post extraction) dll. Nyeri pada Tindakan Diagnostik: Cateterisasi/ Bronchoscopy/ Colonoscopy/ Laparoscopy dll. Nyeri pada Keadaan Gawat Darurat: Colic Ureter/ Cholelithiasis/ Mechanical trauma yang hebat. **Kontra Indikasi:** Toradol tidak boleh diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap aspirin atau anti inflamasi nonsteroid lainnya. Toradol tidak boleh digunakan pada pasien dengan tukak peptik akut, wanita hamil trimester I dan / atau menyusui dan anak dibawah usia 16 tahun. Tidak boleh dikombinasi dengan NSAID lainnya. **Efek Samping:** Yang terjadi kurang dari 1 %: Konstipasi, Tukak lambung, Urtikaria. Yang terjadi antara 1 - 3 % : Diare, Pusing, Sakit pada tempat suntikan di laporkan pada 2 % pasien pada pemberian dosis ganda (5% pada morfin grup kontrol). Yang terjadi diantara 3 - 9 % : Nyeri saluran pencernaan, mual, sakit kepala. **Dosis dan pemberian:** Injeksi : Maksimal dosis adalah 90 mg. / hari lama pemberian 2-5 hari dengan total dosis maksimal 180 mg. Maksimal dosis untuk usia > 65 tahun, gangguan fungsi ginjal dan pasien dengan berat badan < 50 kg adalah 60 mg./ hari, lama pemberian maksimum 2-5 hari dengan total dosis maksimum 120 mg. **Peringatan & Perhatian:** Belum ada laporan tentang keamanan penggunaan obat pada anak - anak. **Kemasan:** Setiap ampul berisi 30 mg. /ml. atau 10 mg /ml masing-masing dalam kotak berisi @ 6 ampul. Simpan pada suhu dibawah 30° C, hindarkan dari kelembaban.

Kepustakaan :

1. Data on file (Combined data from five studies). 2. Yee JP, Waterbury LD: Ketorolac tromethamine is a new analgesics with efficacy comparable to morphine that to opioid receptor and has low addictive potensial (abstract). Clin Res 1987; 35:163a.

E1/MR

PERPUSTAKAAN PUSAT
UNIVERSITAS INDONESIA



Untuk keterangan lebih lanjut hubungi:
PT. ROCHE INDONESIA
P.O. BOX. 4214 Jakarta 12042

Dormicum®

midazolam

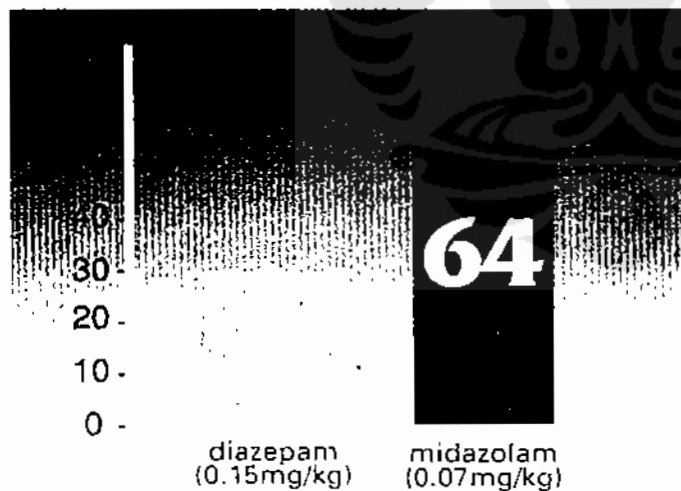
Pilihan Tepat Conscious Sedation

- . Amnesia anterograd yang nyata
- . Efek ansiolitik dan sedatif yang adekuat
- . Pasien tetap responsif & kooperatif
- . Tolerabilitas lokal tinggi

karena : - Dormicum larut dalam air
- Iritasi lokal minimal
- Tidak nyeri sewaktu disuntikkan
- Terhindar dari kemungkinan iritasi
(misal : bengkak, flebitis, trombosis)

- . Efek samping minimal
- . Efek kardiorespirasi minimal
- . Pasien pulih segera setelah tindakan
- . Tanpa mimpi buruk

*One of the aims of conscious sedation
is amnesia for the procedure¹⁾*

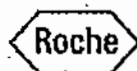


*Percentage of
patient amnesia 2
to passage of
endoscope....*

Conscious Sedation Dormicum®

Dosis Conscious Sedation :
Dosis awal 2-3 mg Dormicum IV
diberikan perlahan-lahan
(1 mg dalam 30 detik)

Dosis tambahan 1 mg Dormicum IV
Dosis total Dormicum yang disarankan 5 mg IV
Bila perlu dapat diberikan analgesik



Untuk keterangan lebih lanjut hubungi:
PT. ROCHE INDONESIA
P.O. BOX. 4214 Jakarta 12042