

EFEK PEMBERIAN *PRIMING* FENTANIL 1 MG/KG BB TERHADAP INSIDENSI BATUK PASCA-PREEMPTIF ANALGESIA FENTANIL 2 MG/KG BB DI RSUP DR. SARDJITO

Nur Hamam Prakosa¹, Yusmein Uyun^{1*}, Yunita Widyastuti¹

¹ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Yusmein Uyun, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (uyusmein@yahoo.com)

ABSTRAK

Article Citation : Nur Hamam Prakosa, Yusmein Uyun, Yunita Widyastuti. Efek Pemberian *Priming* Fentanil 1 Mg/Kgbb Terhadap Insidensi Batuk Pasca-Preemptif Analgesia Fentanil 2µg/Kgbb Di Rsup Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 8(2)-2021.

Latar belakang: Fentanil merupakan analgetik opioid yang hampir selalu digunakan pada pasien yang menjalani anestesi umum. Penggunaan fentanil intravena bisa menimbulkan efek batuk yang dikenal dengan istilah *fentanyl-induced cough* (FIC). Hingga saat ini belum ditetapkan terapi standar dalam mencegah terjadinya FIC.

Metode: Uji klinis randomisasi dengan pembutaan ganda. Sampel dipilih menggunakan metode *non-probability* sampling dengan cara konsekutif sampai terpenuhi jumlah sampel. Pasien dengan rentang usia 18-65 tahun, status fisik ASA I-II, bukan perokok aktif, yang menjalani operasi elektif dengan pembiusan umum di RSUP Dr. Sardjito, dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dengan penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb dan kelompok kontrol tanpa *priming* fentanil. Kedua kelompok perlakuan tersebut mendapatkan total fentanil 2 µg/kgbb dengan kecepatan penyuntikan 0,5 cc per detik. Dinilai perbedaan insidensi batuk diantara kedua kelompok perlakuan dengan luaran berupa batuk ringan, batuk berat, maupun tidak batuk maka dilakukan dengan uji *Chi-square*. Luaran sekunder dan efek samping terhadap pemberian fentanil juga dinilai.

Hasil: Insidensi batuk pada kelompok perlakuan dengan penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb sebanyak 2 pasien (2,7%) sedangkan insidensi batuk pada kelompok tanpa pemberian *priming* fentanil sebanyak 11 pasien (15,1%) dengan $p = 0,009$ artinya ada perbedaan bermakna secara statistika. Pasien dengan insidensi batuk seluruhnya dalam kategori batuk ringan baik kelompok *priming* fentanil sebanyak 2 pasien maupun kelompok tanpa *priming* fentanil 11 pasien.

Kesimpulan: Penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb dapat mengurangi insidensi batuk secara bermakna pascapreemptif analgesia fentanil 2 µg/kgbb dengan kecepatan penyuntikan 0,5 cc per detik. Penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb mempunyai insidensi efek samping yang tidak bermakna dibandingkan tanpa pemberian *priming* fentanil pascapreemptif analgesia fentanil 2 µg/kgbb dengan kecepatan penyuntikan 0,5 cc per detik.

Kata kunci: batuk yang diinduksi fentanil; preemptif analgesia; *priming* fentanil

ABSTRACT

Background: Fentanyl is an opioid analgesic that is almost always used in patients undergoing general anesthesia. The use of intravenous fentanyl can cause a cough effect known as fentanyl-induced cough (FIC). Although there have been many studies conducted to reduce the incidence of cough after injection of fentanyl intravenously both pharmacologically and non-pharmacologically, standard therapy has not been established to prevent coughing.

Method: Randomized clinical trial with double blindness. The sample was chosen using the non-probability sampling method in a consecutive manner until the sample was fulfilled. Age range 18-65 years, with ASA I-II physical status, non-active smokers undergoing elective surgery with general anesthesia at Dr. Sardjito General Hospital will be grouped into 2 groups, one group of a priming dose of fentanyl 1 µg/kgbb and the control group without priming dose of fentanyl. Both groups received total fentanyl 2 µg/kgbb with an injection speed of 0.5 cc per second. Data analysis to determine differences in the incidence of cough between the two treatment groups with outcomes in the form of mild cough, severe cough, or not coughing, then the chi-square test is used when the requirements are met. Secondary outcomes and side effects of fentanyl administration were also assessed. is performed

Result. Incidence of fentanyl-induced cough (FIC) in the treatment group using priming dose of fentanyl 1 µg/kgbb was 2 patients (2.7%), while the incidence of cough in the group without priming dose of fentanyl was 11 patients (15.1%) with $p = 0.009$ meaning that there was a statistically significant difference. All patients with cough incidence were in the mild cough category, both in the priming dose of fentanyl group as many as 2 patients and 11 patients in group without priming dose of fentanyl. There is no statistically significant difference in the incidence of apnea, and bradycardia

Conclusion. The use of 1 µg/kgbb priming dose of fentanyl can reduce the incidence of cough after fentanyl 2 µg/kgbb analgesia at an injection rate of 0.5 cc per second

Keywords: fentanyl-induced cough; preemptive analgesia; priming dose fentanyl

PENDAHULUAN

Fentanil merupakan analgetik opioid yang hampir selalu digunakan pada pasien yang menjalani anestesi umum. Penggunaan fentanil intravena bisa menimbulkan efek batuk yang dikenal dengan istilah *fentanyl-induced cough (FIC)*. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, tekanan intraocular, dan tekanan intraabdomen, bahkan dari penelitian terdahulu terjadi batuk hebat setelah pemberian bolus fentanil pada seorang anak usia tujuh tahun sehingga menyebabkan lesi konjungtiva dan timbulnya petechial periorbital¹.

Kejadian *fentanyl induced cough (FIC)* bisa dicegah dengan menggunakan cara farmakologi dan non-farmakologi. Cara farmakologi, diantaranya dengan menggunakan premedikasi efedrin, klonidin, lidokain, deksmedetomidin, *priming* fentanil, inhalasi terbutaline, dan lain-lain. Sedangkan cara non-farmakologi yang dapat mengurangi kejadian FIC diantaranya adalah dengan mengatur kecepatan penyuntikan fentanil, melakukan pengenceran fentanil, dan *huffing maneuver* (pasien disuruh inspirasi maksimal kemudian ekspirasi dengan sekali sentakan yang kuat untuk melawan terbukanya glotis segera sebelum pemberian fentanil). Walaupun telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengurangi kejadian batuk setelah injeksi fentanil intravena, hingga saat ini belum ditetapkan terapi standar dalam mencegah terjadinya batuk².

Priming fentanil dapat menyebabkan pengurangan neurotransmitter di serabut saraf perifer. Insidensi batuk yang diinduksi fentanil mungkin lebih rendah karena adanya kelelahan neurotransmitter. Neurotransmitter yang dilepaskan karena injeksi preemtif dosis kecil fentanil tidak mencapai level ambang batas pemicu batuk dikarenakan peningkatan kadar plasma puncak

fentanil yang mendadak tidak terjadi, sehingga dapat mengurangi insidensi batuk yang diinduksi fentanil³.

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan cara uji klinis randomisasi dengan pembutaan ganda (*double blind*) di mana subyek penelitian dan asisten peneliti tidak mengetahui obat mana yang akan diberikan. Kriteria inklusi sampel adalah pasien yang direncanakan pembedahan elektif dengan anestesi umum intubasi maupun LMA, berusia 18-65 tahun, status fisik ASA I-II dengan IMT 18,5- 25 kg/m². Sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah riwayat alergi fentanil atau obat anestesi yang digunakan, riwayat penyakit paru dan penggunaan rutin obat asma, perokok aktif, wanita hamil, dan riwayat penggunaan narkotika selama 6 bulan terakhir.

Dua kelompok paralel dipilih untuk membandingkan efek batuk yang ditimbulkan karena preemtif analgesia fentanil dengan total dosis 2 µg/kgbb dengan didahului dengan pemberian *priming* fentanil 1 µg/kgbb dibanding kelompok kontrol. Pengambilan sampel penelitian menggunakan metode *non-probability sampling* dengan cara konsekutif sampai terpenuhinya jumlah sampel. Subyek penelitian dibagi 2 kelompok secara acak dengan tujuan setiap subyek memiliki kesempatan yang sama dalam menerima salah satu jenis intervensi. Kelompok 1 adalah kelompok strategi klinis pemberian *priming* fentanil 1 µg/kgbb, sedangkan kelompok 2 adalah kelompok tanpa *priming* fentanil.

HASIL

Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh *priming* fentanil 1 µg/kgbb intravena terhadap insidensi batuk yang diakibatkan preemtif analgesi

fentanil 2 µg/kgbb. Penelitian dengan pemberian *priming* 1 µg/kgbb intravena (kelompok A) dibandingkan dengan insidensi batuk akibat induksi fentanil 2 µg/kgbb tanpa *priming* (kelompok B) di RSUP Dr. Sardjito. Sampel masing-masing

kelompok dalam penelitian ini adalah 73 pasien untuk kelompok A dan 73 untuk kelompok B. Karakteristik pasien dari kedua kelompok disajikan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Karakteristik Sampel

		Kelompok				p
		Kelompok A (n=73)		Kelompok B (n=73)		
Umur (tahun)		41,58 ± 11,34		43,98 ± 10,11		0,180*
Jenis kelamin	Laki-laki	35	47.9%	32	43.8%	0,618#
	Perempuan	38	52.1%	41	56.2%	
BB (Kg)		56,29 ± 7,04		55,04 ± 7,31		0,296*
IMT (Kg/m ²)		23,27 ± 1,51		23,17 ± 1,46		0,689*
ASA	I	14	19.2%	14	19.2%	1,000#
	II	59	80.8%	59	80.8%	

#) Chi-Square, *) independent t test

A : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb dengan pemberian *priming* 1µg/kgbb

B : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb tanpa *priming*

Keterangan : BB, Berat Badan; IMT, Indeks Masa Tubuh; ASA, *American Society of Anesthesiologists*

Dari Tabel 4.1 diatas dapat disimpulkan bahwa dari karakteristik pasien pada kedua kelompok penelitian tidak ada perbedaan bermakna pada umur, jenis kelamin, berat badan, IMT dan ASA ($p > 0,05$), dengan kata lain karakteristik sampel pada kedua kelompok adalah homogen dan dapat dibandingkan.

Insidensi Batuk yang Diinduksi Fentanil

Perbandingan insidensi batuk yang diinduksi fentanil kelompok A dan kelompok B

disajikan dalam Tabel 4.2. Dari tabel 4.2 didapatkan bahwa setelah perlakuan diberikan terdapat perbedaan insidensi batuk yang bermakna secara statistik antara kelompok A dan B ($p = 0,009$). Insidensi batuk pada kelompok A sebanyak 2 pasien (2,7%) sedangkan insidensi batuk pada kelompok B sebanyak 11 pasien (15,1%) dengan $p = 0,009$ artinya ada perbedaan bermakna secara statistika.

Tabel 4.2. Perbandingan Insidensi Batuk yang diinduksi Fentanil

Insidensi	Kelompok				p
	Kelompok A		Kelompok B		
	N	%	N	%	
Insidensi batuk	2	2.7 %	11	15.1 %	0,009
Tidak batuk	71	97.3 %	62	84.9 %	

A : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb dengan pemberian *priming* 1µg/kgbb

B : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb tanpa *priming*

.Dilihat dari derajat keparahan batuk yang terjadi, Pasien dengan insidensi batuk, seluruhnya dalam kategori batuk ringan baik kelompok A sebanyak 2 pasien maupun kelompok B sebanyak 11 pasien.

Perbandingan Luaran Sekunder

Perbandingan luaran sekunder (komplikasi) pada kelompok A dan kelompok B disajikan dalam Tabel 4.3.

Tabel 4. 3. Perbandingan luaran sekunder

		Kelompok				P
		Kelompok A		Kelompok B		
		N	%	N	%	
Desaturasi	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	
Aspirasi	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	
Apnea	Ya	0	0.0%	1	1.4%	1,000*
	Tidak	73	100.0%	72	98.6%	
Henti Jantung	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	
Takikardia	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	
Bradikardia	Ya	2	2.7%	2	2.7%	1,000*
	Tidak	71	97.3%	71	97.3%	
Hipotensi	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	
Hipertensi	Ya	0	0.0%	0	0.0%	-
	Tidak	73	100.0%	73	100.0%	

* Fisher's

A : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb dengan pemberian *priming* 1µg/kgbb

B : kelompok perlakuan induksi fentanil 2µg/kgbb tanpa *priming*

Kondisi desaturasi, aspirasi, henti jantung, takikardi, hipotensi dan hipertensi tidak terjadi pada kedua kelompok. Kejadian apnea pada kelompok A tidak ada namun kelompok B sebanyak 1 pasien (1,4%) dengan p=1,000 yang artinya tidak ada perbedaan bermakna secara statistik. Kejadian bradikardi pada kelompok A terjadi pada 2 pasien (2,7%) dibandingkan kelompok B sebanyak 2 pasien (2,7%) dengan p=1,000 yang artinya tidak ada perbedaan bermakna secara statistik.

DISKUSI

Berbagai intervensi yang memengaruhi elemen mekanisme batuk dapat mencegah timbulnya FIC (*Fentanyl Induced Cough*). Namun, kita harus mempertimbangkan penerapan dan efek samping dari masing-masing intervensi premedikasi yang ada, misalnya pemberian premedikasi lidokain

intravena dapat meningkatkan efek depresi kardiovaskular dari agen induksi⁴. Premedikasi dengan efedrin akan meningkatkan detak jantung dan tekanan darah⁵, sehingga intervensi tersebut tidak dapat diterapkan pada pasien dengan penyakit arteri koroner atau hipertensi berat. Clonidine dan propofol dikaitkan dengan risiko hipotensi yang lebih tinggi. Ketamin tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial, cedera mata tembus, atau glaukoma akut, dimana pada kasus tersebut FIC harus dihindari, karena pemberian ketamin sendiri dapat meningkatkan tekanan intrakranial dan intraokular⁶. Intervensi dengan manuver *huffing* menarik, namun memerlukan syarat pasien yang kooperatif, mungkin tidak bisa diterapkan untuk pasien dengan gangguan kesadaran atau di bawah sedasi, meskipun manuver

huffing dianggap sebagai metode yang layak, sederhana, dan nyaman untuk mencegah FIC⁷. Sedangkan intervensi pencegahan FIC dengan *priming* fentanil layak untuk dipertimbangkan karena selain menghindari penggunaan banyak obat, intervensi ini juga mudah, sehingga dapat dipilih sebagai alternatif menurunkan kejadian FIC secara efisien seperti penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa pemberian *priming* fentanil dengan dosis 50 µg yang diikuti fentanil 150 µg dapat mengurangi insiden batuk sebesar 6,3%⁸. Penelitian lain juga menyebutkan *priming* fentanil 1 µg/kgbb 1 menit sebelum pemberian fentanil 1,5 µg/kgbb dengan kecepatan pemberian <5 detik, disertai premedikasi phenobarbital 0,1 gr + atropine 0,5mg intramuskular 30 menit sebelum induksi dapat menurunkan insiden batuk yang diinduksi fentanil sebesar 28%³.

Dari hasil penelitian pada Tabel 4.1, gambaran karakteristik subyek penelitian pada kedua kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p>0,05$) dari segi usia, jenis kelamin, berat badan, IMT dan status fisik berdasarkan ASA. Dari hasil tersebut maka kedua kelompok dikatakan homogen dan dapat dibandingkan, bila terdapat perbedaan hasil diharapkan adalah karena perbedaan perlakuan.

Dari Tabel 4.2 dapat disimpulkan bahwa pada kelompok A yaitu kelompok perlakuan dengan penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb intravena dapat mengurangi insidensi batuk yang diinduksi fentanil dosis total 2 µg/kgbb secara efektif dan terbukti bermakna dibandingkan tanpa pemberian *priming*. Pemberian *priming* fentanil tersebut menyebabkan konsentrasi fentanil tidak mencapai ambang batas sehingga mengurangi insidensi batuk yang diinduksi fentanil³. Penggunaan premedikasi dengan obat-obatan lain yang mungkin dapat

memengaruhi hasil dari penelitian telah dikontrol dan dimasukkan dalam kriteria eksklusi, sehingga dapat dipastikan bahwa tidak ada bias yang ditimbulkan oleh pemberian obat-obatan premedikasi lain, namun ada satu faktor yang tidak dapat dikontrol dari penelitian ini yaitu adanya pengenceran fentanil yang diberikan pada kelompok perlakuan, Pada kelompok perlakuan A, spuit A1 berisi fentanil 1 µg/KgBB (± 1 ml), kemudian 1 menit setelahnya dilanjutkan pemberian spuit A2 fentanil dosis 1 µg/kgbb (± 1 ml) ditambahkan NaCl 0,9% (menjadi kadar 25 µg/ml) yang supaya mendapatkan larutan ± 2 ml supaya serupa dengan jumlah larutan spuit B2 (kelompok kontrol) yang berisi fentanil sebanyak 2 µg/kgbb (± 2 ml) dengan kadar 50 µg/ml, agar dapat dilakukan *double blind*. Padahal sebagaimana kita ketahui bahwa pengenceran larutan fentanil merupakan salah satu cara non-farmakologis yang dapat digunakan untuk mengurangi FIC. Namun dari penelitian terdahulu dinyatakan bahwa pengenceran menjadi 25 µg/ml tidak ada perbedaan bermakna dengan kadar 50 µg/ml dalam kaitan dengan insidensi FIC⁹.

Dari hasil penelitian yang tampak pada Tabel 4.3, semua insidensi batuk yang muncul masuk dalam kategori batuk ringan, baik dari kelompok perlakuan dengan menggunakan *priming* fentanil 1 µg/kgbb intravena sebanyak 2 pasien, maupun dari kelompok perlakuan tanpa *priming* NaCl 0,9% sebanyak 11 pasien, tidak didapatkan adanya tanda dan gejala batuk berat atau maupun terjadinya rigiditas.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian fentanil dosis total 2 µg/kgbb intravena dengan kecepatan 0,5 cc/detik memiliki resiko terjadinya batuk ringan namun tidak menyebabkan terjadinya batuk berat maupun terjadinya rigiditas pada pasien. Efek samping yang spesifik untuk

opioid sintetik adalah munculnya kekakuan pada dinding dada dan laring. Efek klinis berkisar antara batuk setelah pemberian hingga kekakuan dinding dada dan gangguan ventilasi yang dapat mengakibatkan hipoksemia. Walaupun kekakuan dinding dada umumnya dapat dijelaskan pada dosis yang melebihi 10 µg/ kgbb atau pada pemberian cepat, hal ini juga dapat terjadi pada dosis yang digunakan untuk sedasi prosedural. Efeknya disebabkan oleh mediasi di bagian modulasi jalur asam *gamma-aminobutyric* di sumsum tulang belakang dan ganglia basal melalui Fentanil yang berikatan dengan reseptor μ_1 dan κ^{20} .

Kekakuan dinding dada atau rigiditas yang merupakan salah satu mekanisme terjadinya batuk yang disebabkan oleh fentanil tergantung pada dosis dan kecepatan pemberian. Dosis fentanil pada penelitian yang kami gunakan masih dibawah batas minimal dosis yang diperkirakan dapat menimbulkan efek rigiditas, yaitu ketika fentanil intravena diberikan dengan kecepatan 150 µg/menit (2,5 µg/kgbb/detik). Pada sukarelawan yang sehat, kekakuan terjadi rata-rata 3 menit setelahnya, dimana semakin lama kecepatan pemberian fentanil maka semakin berkurang pula risiko kekakuan otot dan batuk yang dapat terjadi²⁰.

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya kejadian desaturasi, aspirasi, henti jantung, takikardi, hipertensi, maupun hipotensi, baik pada kelompok A maupun B. Sedangkan untuk apnea tidak ditemukan pada kelompok A dan 1 pasien pada kelompok B, selain itu efek terjadinya bradikardia juga terjadi pada 2 pasien dikelompok A dan 2 pasien pada kelompok B. Efek kardiorespirasi yang terkait dengan pemberian fentanil tergantung pada dosis, kecepatan pemberian obat, serta riwayat medis pasien. Pasien yang berisiko tinggi terhadap komplikasi opiat termasuk pasien dengan perubahan

status mental, pasien dengan hemodinamik tidak stabil, atau pasien yang memiliki masalah jalan nafas²¹. Pada penelitian yang penulis lakukan faktor risiko yang bisa dihindari sudah dimasukkan kedalam kriteria eksklusi untuk meminimalisir terjadinya risiko dan komplikasi yang mungkin terjadi.

Penelitian yang dilakukan saat ini masih memiliki beberapa kekurangan dan keterbatasan, yaitu pengukuran tekanan darah menggunakan NIBP sehingga tidak bisa mengukur tekanan darah secara *beat to beat*, penelitian ini juga tidak melakukan kontrol terhadap keseragaman ukuran diameter kateter intravena, yang mungkin dapat memengaruhi efek dari kecepatan aliran obat dalam pembuluh darah, serta pemberian obat masih manual tanpa menggunakan *syringe pump*, sehingga mengurangi objektifitas kecepatan pemberian obat. Pengukuran objektif terhadap kadar puncak plasma fentanil juga tidak dilakukan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb dapat mengurangi insidensi batuk secara bermakna dibandingkan tanpa pemberian *priming* fentanil pascapreemptif analgesia fentanil 2 µg/kgbb dengan kecepatan penyuntikan 0,5 cc per detik.

Penggunaan *priming* fentanil 1 µg/kgbb mempunyai insidensi efek samping yang tidak bermakna dibandingkan tanpa pemberian *priming* fentanil pascapreemptif analgesia fentanil 2 µg/kgbb dengan kecepatan penyuntikan 0,5 cc per detik.

Perlu dilakukan penelitian berikutnya dengan dosis *priming* fentanil yang berbeda untuk lebih mengetahui rentang dosis *priming* yang paling efektif untuk menurunkan insidensi FIC (*Fentanyl Induce Cough*). Pada penelitian selanjutnya juga perlu diteliti tentang variasi dosis preemtif analgesia yang lebih besar dari 2 µg/kgbb misal pada

kasus pasien bedah syaraf atau kasus operasi jantung yang mungkin membutuhkan dosis preemtif analgesia yang lebih besar. Penilaian efek terjadinya rigiditas secara mendalam, pengukuran kadar plasma puncak fentanil, serta alternatif kecepatan pemberian yang masih aman juga bisa diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. William A. Tweed, Desmond Dakin. *Explosive Coughing After Bolus Fentanyl Injection: Anesthesia and Analgesia*. 2001 Jun;1442-3.
2. Jong In Han. *Should the clinical study on opioid-induced cough continue?* Korean J Anesthesiol. 2011;60(6):391.
3. ChengYong Gu, MaiTao Zhou, HongYe Wu, Fei Li, QiFeng Tang. *Effects of different priming doses of fentanyl on fentanyl-induced cough: a double-blind, randomized, controlled study*. Pharmacological Reports. 2012 Mar;64(2):321-5.
4. Wulin Tan, Si Li, Xiaochen Liu, Xiang Gao, Wenqi Huang, Junying Guo, et al. *Prophylactic Intravenous Lidocaine at Different Doses for Fentanyl-Induced Cough (FIC): A Meta-Analysis*. Sci Rep. 2018 Dec;8(1):9946.
5. Li Shuying, Li Ping, Ni Juan, Luo Dong. *Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis*. Journal of Clinical Anesthesia. 2016 Nov;34:440-7.
6. Chun-Chang Yeh, Ching-Tang Wu, Billy K Huh, Meei-Shyuan Lee, Shinn-Long Lin, Michael J Sheen, et al. *Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough*. Journal of Clinical Anesthesia. 2007 Feb;19(1):53-6.
7. Lillah Fitri, Yusmein Uyun. *Perbandingan Insidensi Batuk Akibat Pemberian Fentanil 2 µg/Kgbb Iv dengan Perlakuan Huffing Manoeuvre dan Tanpa Perlakuan*. 2016;3:7.
8. Bo-Xiang Du, Liang Cao, Wei-Liang Zhao, Zhi-Hua Xu, Jie Song, Xue-Yin Shi. *Pre-emptive small dose of fentanyl suppresses fentanyl-induced cough: a meta-analysis of randomized controlled trials*. 2014;11.
9. H. Yu, X.-Y. Yang, X. Zhang, Q. Li, T. Zhu, Y. Wang, et al. *The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing*. Anaesthesia. 2007 Sep;62(9):919-22.
10. Chee Kiang Phua, Audrey Wee, Albert Lim, John Abisheganaden, Akash Verma. *Fentanyl-induced chest wall rigidity syndrome in a routine bronchoscopy*. Respiratory Medicine Case Reports. 2017;20:205-7.
11. Kyung Jee Lim, Soo Kyung Lee, Hyo Min Lee, Eun Young Park, Man Ho Kim, Yi Seul Kim, et al. *Aspiration pneumonia caused by fentanyl-induced cough -a case report-*. Korean J Anesthesiol. 2013;65(3):251.