

**PENELITIAN**

**Perbandingan Respon Hemodinamik 3 Menit dan 5 Menit Setelah Pemberian Fentanyl 2 mcg/kgbb iv saat Intubasi di RSUD DR Saiful Anwar Malang**

***Comparison of Hemodynamic Response 3 and 5 Minutes After The Administration of Fentanyl 2 mcg/kgBW IV during Intubation at Dr Saiful Anwar Hospital Malang***

Zakiah Ainun\*✉, Djudjuk BR\*, Isngadi\*

\* Bagian Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUP Dr. Saiful Anwar, Malang.

✉Korespondensi/ *Correspondence*: azakiah@gmail.com

**ABSTRACT**

**Introduction:** *Efforts to reduce hemodynamic response caused by intubation laryngoscopy can be done non-pharmacologically or pharmacologically using fentanyl. To reduce mortality and morbidity thus giving a good output.*

**Purpose:** *This study aims to find out if the 5 minutes period after fentanyl injection is the right time to do intubation laryngoscopy compared to 3 minutes after fentanyl injection.*

**Method:** *43 patients with physical status ASA I and II underwent general anesthesia with placement of endotracheal tube. They were single-blind randomly chosen. The subjects were divided into two groups, group I with 3 minutes period after administration of fentanyl 2 mcg/kgBW and group II with 5 minutes period after administration of fentanyl 2 mcg/kgBW. The patients were induced using propofol 2 mg/kgBW facilitated with rocuronium 0.6 mg/kgBW. The condition of hemodynamic response was assessed before induction and after intubation laryngoscopy, then the time was compared if group II was lower than group I. The comparison of hemodynamic response between both groups was tested using unpaired t-test with significance of  $p < 0.05$ .*

**Result:** *There was a significant difference between both groups in systolic variable (group I: mean  $9.95 \pm 20.72$ ; group II: mean  $-4.04 \pm 19.08$  with  $p 0.026$ ), diastolic (group I: mean  $6.90 \pm 13.78$ ; group II: mean  $-3.69 \pm 11.76$  with  $p 0.010$ ), and mean arterial pressure (group I: mean  $8.70 \pm 16.19$ ; group II: mean  $-4.91 \pm 14.04$  with  $p 0.05$ ), while the pulse variable was not statistically significant ( $p 0.082$ ).*

**Conclusion:** *The blood pressure measured 5 minutes after fentanyl injection was lower than 3 minutes after fentanyl injection. There was no difference in pulse between both groups in patients with general anesthesia.*

**Keywords:** *laryngoscopy, intubation, hemodynamic, fentanyl*

## **ABSTRAK**

**Pendahuluan** : upaya dalam mengurangi respon hemodinamik akibat laringoskopi intubasi dapat dengan non farmakologi maupun farmakologi salah satunya dengan fentanyl. Usaha tersebut dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas sehingga memberikan output yang baik.

**Tujuan**: untuk mengetahui apakah waktu 5 menit setelah injeksi fentanyl merupakan waktu yang tepat dalam melakukan tindakan laringoskopi intubasi dibandingkan dengan 3 menit setelah injeksi fentanyl.

**Metode** : 43 pasien dengan status fisik ASA I dan II dilakukan pembiusan umum dengan pemasangan pipa endotrakea, di pilih secara tersamar acak tunggal. Sample penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok I dengan 3 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb dan kelompok II 5 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb. Pasien diinduksi dengan propofol 2 mg/kgbb, difasilitasi dengan rocuronium 0.6 mg/kgbb. Kondisi respon hemodinamik dinilai sebelum induksi dan satu menit setelah laringoskopi intubasi, kemudian dibandingkan apakah waktu kelompok II lebih rendah daripada kelompok I. Data yang didapat akan diolah dengan SPSS 20.0. karakteristik akan diuji normalitas dengan Shapiro-wilk dan homogenitas dengan levene test. Perbandingan respon hemodinamik dua kelompok di uji dengan uji t sampel tidak berpasangan dengan tingkat kemaknaan  $p < 0.05$ .

**Hasil** : terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok pada variabel sistolik (pada kelompok I rerata  $9.95 \pm 20.72$ , kelompok II  $-4.04 \pm 19.08$  dengan  $p 0.026$ ), diastolik (rerata kelompok I  $6.90 \pm 13.78$  dan kelompok II  $-3.69 \pm 11.76$  dengan  $p 0.010$ ), dan tekanan arteri rerata (rerata kelompok I  $8.70 \pm 16.19$  dan kelompok II rerata  $-4.91 \pm 14.04$  dengan  $p 0.05$ ). sedangkan untuk variabel denyut nadi tidak bermakna secara statistic  $p 0.082$ .

**Simpulan** : tekanan darah akibat laringoskopi intubasi dilakukan setelah 5 menit injeksi fentanyl lebih rendah daripada 3 menit setelah injeksi fentanyl dan denyut nadi tidak didapatkan perbedaan antara kelompok 5 menit injeksi fentanyl dengan 3 menit setelah injeksi fentanyl pada pasien yang dilakukan anestesi umum.

**Kata Kunci** : laringoskopi, intubasi, hemodinamik, fentanyl

---

## **PENDAHULUAN**

Laringoskopi dan intubasi endotrakea merupakan tindakan yang rutin dilakukan pada anestesi umum. Tindakan laringoskopi dan intubasi ini

dapat menyebabkan trauma dan menimbulkan stimulasi simpatis, dengan akibat terjadinya gejala kardiovaskular berupa peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju

jantung. Hal ini akan meningkatkan kebutuhan metabolik jantung dengan akibat dapat menyebabkan iskemik otot jantung dan sangat membahayakan bagi penderita hipertensi, penyakit jantung iskemik yang diderita sebelumnya.<sup>1</sup> Selain itu pada pasien dengan cedera kepala, tumor otak, aneurisma pada tindakan laringoskopi intubasi dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga hasil akhir dari pasien tersebut kurang baik.<sup>2,3</sup>

Laringoskopi intubasi endotrakea dikaitkan dengan respon hemodinamik dan peningkatan plasma konsentrasi katekolamin seperti noradrenalin, adrenalin dan dopamin. Respon hemodinamik akibat laringoskopi dan intubasi di laporkan tahun 1940 oleh Reid dan Brace.<sup>3,4</sup> Kenaikan hormon simpatik selama intubasi dikaitkan dengan komplikasi pada pasien yang mempunyai resiko tinggi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien tertentu.<sup>5</sup>

Ada beberapa upaya yang telah dilakukan untuk mencegah ataupun mengurangi respon hemodinamik akibat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakea tersebut. Tindakan untuk mengurangi efek hemodinamik saat laringoskopi intubasi dapat dilakukan dengan cara memberikan opioid, lidokain, beta blocker, antagonis kalsium dan anestesi topical.<sup>6,7</sup>

Fentanyl Citrate merupakan opioid phenylperidine sintetik yang pertama kali dibuat oleh dr. Paul Jansen di tahun 1960, dan 75-125 kali lebih poten dari morphin sulfate.<sup>8,9</sup> Fentanyl efektif digunakan blunting reflek akibat laringoskopi dan intubasi.<sup>10</sup> Waktu yang tepat dalam melakukan laringoskopi dan intubasi akan mempengaruhi dari efek samping dan komplikasi dari tindakan tersebut. Fentanyl memiliki onset yang cepat sekitar 1 sampai 2 menit IV.<sup>11</sup> Fentanyl terutama di metabolisme di hati oleh N-dealkylation dan hydroxylation, Peak plasma fentanyl 5 menit setelah injeksi fentanyl.<sup>9,12,13</sup> Dan dosis tertentu dapat menyebabkan depresi nafas dan rigiditas dinding dada. Tetapi dengan dosis yang digunakan dapat menurunkan respon hemodinamik dengan efek samping minimal.<sup>9, 14,15</sup>

Hossali dan Ardas dalam penelitiannya mengatakan bahwa dosis fentanyl 5 µg/kg/IV lebih efektif menurunkan respon hemodinamik setelah 3 menit pemberian fentanyl.<sup>3</sup> Sedangkan Chaudary et al. dalam penelitiannya mengatakan bahwa pemberian fentanyl 4µg/kg/IV lebih efektif menurunkan respon hemodinamik setelah 5 menit pemberian fentanyl.<sup>16</sup> Iyer mengatakan bahwa dosis optimal preinduksi fentanyl pada pasien cardiac yang direkomendasikan adalah 3 µg/kgBB.<sup>17</sup> Sedangkan Adachi mengatakan

fentanyl 2 µg/kgBB dapat menurunkan respon hemodinamik.<sup>18</sup> Miller mengatakan untuk dosis analgesic dari fentanyl antar 1-3 µg/kgBB.<sup>19</sup> Penelitian yang lain dari Guntur mengatakan bahwa waktu optimal untuk fentanyl ketika laringoskopi intubasi adalah 5 menit setelah pemberian fentanyl 1.5µg/kg/IV.<sup>20</sup>

Sedangkan di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar tindakan laringoskopi intubasi dilakukan dengan dosis fentanyl 2 µg/kg/IV dengan waktu 3 menit. Untuk itu penelitian ini ingin membandingkan respon hemodinamik akibat laringoskopi dan intubasi setelah pemberian fentanyl 2 µg/kg/IV antara 3 menit dan 5 menit setelah injeksi bolus fentanyl (waktu puncak).

## **METODE**

Penelitian ini merupakan uji klinis tersamar acak tunggal, bersifat eksperimental yang melibatkan 40 pasien dengan general anestesi di instalasi bedah sentral RSSA Malang.

Kriteria Inklusi yaitu pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, usia 20 – 55 tahun, BMI 20 – 30 Kg/m<sup>2</sup>, Mallampati I – II, Status Fisik ASA I – II, pasien dengan Vital sign dalam batas normal, pasien tidak minum obat-obatan antihipertensi, obat untuk mengontrol detak jantung, bersedia menjadi peserta penelitian dan mendatangkan surat penelitian

Sample dibagi secara acak dalam dua kelompok : kelompok 1 dengan waktu 3 menit setelah pemberian fentanyl dan kelompok 2 dengan waktu 5 menit setelah pemberian fentanyl. Semua sample mendapatkan perlakuan yang sama dalam manajemen anestesi umum, yaitu midazolam 0.05 mg/kgBB selama 30 detik, fentanyl dengan dosis 2 mcg/KgBB selama 60 detik, induksi dengan propofol 1 - 2 mg/KgBB 30 -60 detik dan relaksan rocuronium 0.6 mg 30 detik. Dilakukan laringoskopi 3 menit setelah injeksi fentanyl pada kelompok pertama dan 5 menit setelah injeksi fentanyl pada kelompok yang kedua. Evaluasi tekanan sistolik, tekanan diastolik, tekanan arteri rerata (MAP), denyut jantung dilakukan 1 menit setelah laringoskopi.

Data yang telah direkam dan dimasukkan ke dalam tabel dilakukan uji normalitas, bila distribusi normal akan dilakukan uji variabel numerik dua kelompok tidak berpasangan dengan menggunakan uji T dua sample tidak berpasangan (independent sample t-test). Bila data salah satu atau kedua kelompok berdistribusi tidak normal akan diuji dengan Mann-Whitney.

## **HASIL**

Dari 43 sample penelitian didapatkan data hemodinamik sebelum dan sesudah dilakukan injeksi fentanyl pada dua kelompok (Tabel 2, Gambar 1). Dari tabel 2 dan gambar 1 dapat

dilihat fluktuasi status hemodinamik sample yang digunakan dalam penelitian. Kelompok pertama tekanan sistolik meningkat sebesar 9.95 mmHg, sedangkan kelompok II terjadi penurunan 4.04 mmHg. Parameter diastolik pada kelompok I meningkat sebesar 6.9 mmHg, sedangkan kelompok II didapatkan penurunan 3.69 mmHg. Parameter tekanan rerata pada kelompok I didapatkan peningkatan 8.7 mmHg, sedangkan kelompok II didapatkan penurunan 4.91 mmHg. Denyut nadi jantung antara kelompok I dan II terjadi peningkatan 8.3 x/menit dan 0.26 x/menit. Dari grafik diatas, dapat diketahui bahwa hampir semua parameter pada kelompok I status hemodinamiknya mengalami peningkatan, sedangkan pada kelompok II, status hemodinamiknya mengalami penurunan kecuali denyut nadi. Akan tetapi jika dibandingkan dengan kelompok I peningkatan dari variabel denyut nadi lebih rendah pada kelompok II. Prosentasi respon hemodinamik pada kelompok pertama lebih tinggi daripada kelompok kedua (tabel 3). kelompok I didapatkan dari 20 sample penelitian variabel yang melebihi 20% dari variabel awal untuk sistolik, TAR dan denyut nadi 6 sample (30%), dan diastolik 5 sample (25%). Kelompok II dari 23 sample penelitian didapatkan sistolik, TAR 3 sample (13%), sedangkan diastolik 6 pasien (26) dan denyut nadi 4 sample (17%).

Kedua kelompok diuji

normalitasnya dengan uji *Saphiro Wilk*. Untuk perbandingan karakteristik sample dianalisis sesuai dengan analisis komparatif numerik 2 kelompok tidak berpasangan yaitu Uji Independent Sample T test bila data berdistribusi normal ( $p>0.05$ ), dan uji Mann-Whitney bila data tidak berdistribusi normal ( $p<0.05$ ).

Dari data hemodinamik sebelum dilakukan perlakuan untuk kedua kelompok semua variabel tidak didapatkan perbedaan ( $p>0.05$ ). Data hemodinamik sesudah dilakukan perlakuan diambil 1 menit setelah intubasi, variabel sistolik tidak didapatkan perbedaan antara kelompok I dan kelompok II. Sedangkan variabel diastolik, tekanan arteri rerata, denyut nadi didapatkan adanya perbedaan dari kedua kelompok tersebut. Untuk data selisih (perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan) variabel sistolik, diastolik, tekanan rerata arteri ada perbedaan yang bermakna ( $p<0.05$ ) antara kelompok I dan kelompok II. Sedangkan variabel denyut jantung nadi tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p>0.05$ ).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah 5 menit adalah waktu yang tepat untuk melakukan laryngoscopi setelah pemebrian fentanyl 2 mcg/kgBB iv. Variabel jenis kelamin, status fisik ASA karakteristik sample kedua kelompok sudah

sebanding. Data perbandingan variabel hemodinamik sebelum dilakukan intubasi antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Perbandingan tekanan sistolik sesudah intubasi pada variabel diastolik, tekanan arteri rerata, dan denyut nadi jantung berbeda dari kedua kelompok tersebut, sedangkan variabel sistolik sesudah intubasi tidak berbeda bermakna.

Dari data penelitian didapatkan ada perbedaan sistolik antara kelompok I dan kelompok II. Kelompok I didapatkan adanya peningkatan  $9.95 \pm 20.72$  mmHg, dan kelompok II didapatkan penurunan  $4.04 \pm 19.08$  mmHg, secara statistic didapatkan perbedaan yang signifikan  $p < 0.05$  (0.026). variabel diastolik juga didapatkan perbedaan antara kelompok I dan kelompok II. Pada kelompok I didapatkan adanya peningkatan  $6.9 \pm 13.78$  mmHg dan kelompok II didapatkan penurunan  $3.69 \pm 11.76$  mmHg, dan secara statistic didapatkan perbedaan yang bermakna  $p < 0.05$  (0.010). Untuk tekanan arteri rerata didapatkan perbedaan antara kelompok I dan kelompok II, kelompok I didapatkan peningkatan tekanan arteri rerata  $8.7 \pm 16.19$  mmHg dan kelompok II didapatkan penurunan sebesar  $4.91 \pm 14.04$  mmHg. Dan secara statistik didapatkan perbedaan antara kelompok I dan kelompok II  $p < 0.05$  (0.005).

Laringoskopi intubasi  
merupakan *noksius* *stimuli*

mekanoreseptor dan nosiseptor yang melalui jalur nyeri (*pain pathway*) jaras aferen somatik maupun viseral yang menghasilkan respon neuroendokrin. Jaras aferen dibawa oleh *nervus glossofaringeus* dari jaras trakeobronkial melalui *nervus vagus* yang akan mengaktifasi sistem simpatis. Aktifasi sistem simpatis akan melepaskan katekolamin dari *medula adrenal*.<sup>23</sup> Peningkatan tonus simpatis pada tindakan laringoskopi dan intubasi trakea secara klinis dapat dilihat dengan meningkatnya respon kardiovaskular berupa tekanan darah dan laju nadi yang merupakan reflek simpatis terhadap stimulasi mekanik pada laring dan trakea.<sup>24</sup> Peningkatan aktivitas simpatis juga berkorelasi positif dengan kadar katekolamin plasma, tetapi hemodinamik lebih cepat pulih dibandingkan kadar katekolamin plasma.<sup>25</sup> Peningkatan tekanan arteri rerata saat intubasi berkorelasi dengan peningkatan katekolamin plasma terutama noradrenalin.<sup>13</sup> Tekanan darah naik dalam waktu 5 detik setelah laringoskopi intubasi dan mencapai puncak dalam waktu 1-2 menit dan kembali turun dalam 5 menit, dengan kenaikan berkisar 50-70 mmHg.<sup>26-27</sup> Pada pasien sehat tindakan laringoskopi intubasi meningkatkan tekanan darah sistol 53 mmHg dan Tekanan darah diastole 34 mmHg.<sup>26-27</sup> Perubahan tekanan darah direkomendasikan tidak boleh melebihi 20% dari nilai dasar, terutama pada penderita dengan riwayat

atau memiliki resiko iskemia jantung.<sup>1,8</sup> Yang mana peningkatan tekanan diatas 20% pada saat laringoskopi intubasi dikatakan sebagai kondisi hemodinamik yang tidak stabil.

Fentanyl sendiri efektif digunakan blunting reflek akibat laryngoskopi dan intubasi dengan dosis dan waktu pemberian tertentu. Efek analgesia terjadi bila reseptor mu ( $\mu_2$ ) diaktivasi yang berefek bradikardi juga. Efek analgesik dari fentanyl inilah yang menekan respon kardiovaskular akibat laryngoskopi intubasi<sup>8,10,19,29</sup>. Fentanyl dosis tunggal intravena memiliki onset yang lebih cepat dan durasi yang lebih singkat dari morfin oleh karena sifat lipofilik dari fentanyl sehingga dapat melewati sawar darah otak dengan mudah. Onset kerja fentanyl intravena didapatkan segera setelah obat diinjeksikan. Efek *one arm-brain circulation time* akan tercapai dalam 1 menit setelah fentanyl diinjeksikan intravena. Sedangkan analgesia peak onset fentanyl akan tercapai dalam 3-5 menit setelah injeksi intravena. Potensi yang besar dengan onset yang cepat mencerminkan tingkat kelarutan dalam lemak yang jauh lebih besar dengan morfin. Tingkat kelarutan yang tinggi dapat memfasilitasi fentanyl untuk menembus *blood brain barrier*.<sup>8,19</sup> Penelitian yang dilakukan Seong-Hoon et all (1998) mengatakan fentanyl 2 mcg/kgbb efektif menurunkan respon hemodinamik 5 menit sebelum laringoskopi intubasi.

Sedangkan penelitian Guntur et all, dengan fentanyl 1.5 mcg/kgbb waktu yang optimal untuk laringoskopi intubasi adalah 5 menit setelah injeksi fentanyl.<sup>20,30</sup>

Variabel denyut nadi antara dua kelompok tidak didapatkan perbedaan statistic walaupun jika dilihat selisih ada perbedaan. Tidak adanya perbedaan variabel denyut jantung pada kedua kelompok kemungkinan karena kedalaman anestesi mempunyai efek yang berbeda pada tiap sample penelitian, dan durasi propofol antara 5-10 menit sehingga kemungkinan pada pasien tertentu kadar propofol sudah mulai turun. Kemungkinan juga karena dosis obat yang diberikan belum bisa mengurangi atau menurunkan efek laringoskopi intubasi dari semua variabel respon hemodinamik. Penelitian Kauto (1982) mengatakan bahwa pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb belum bisa meminimalkan respon kardiovaskular terutama variabel denyut nadi.<sup>31</sup> Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lain untuk melihat penilaian observasi dalam waktu yang sama dan dosis yang berbeda sehingga kita mengetahui waktu optimal dan dosis optimal untuk dilakukan laringoskopi intubasi.

Kelemahan penelitian ini adalah tidak mempergunakan alat pemantauan invasive dalam mengukur variabel tekanan darah serta denyut jantung, sedangkan penggunaan monitor non-invasif terdapat jeda waktu antara mulai

pengukuran sampai hasil yang ditampilkan sehingga tidak dapat menilai perubahan tekanan darah, tekanan arteri rata-rata, dan laju denyut nadi secara real time detik demi detik. Dari data didapatkan standar deviasi terlalu lebar dikarenakan penentuan jumlah sample terlalu longgar.

### SIMPULAN

Pada penelitian ini kami simpulkan ada perbedaan tekanan sistolik, diastolik, tekanan arteri rerata ketika laringoskopi intubasi 5 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb dibanding 3 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb. Untuk respon denyut jantung tidak didapatkan perbedaan ketika laringoskopi intubasi 5 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb dibanding 3 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb, akan tetapi laringoskopi intubasi 5 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb menghasilkan denyut nadi lebih rendah daripada 3 menit setelah pemberian fentanyl 2 mcg/kgbb.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, and Murray MJ, *Clinical Anesthesiology*, 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill, Singapore, 2013
2. Brendan T, et all, *Principles Of Airway Management*, 4<sup>th</sup> edition, Springer, New York, 2011
3. Hosalli V, et all, Doses of Fentanyl on Cardiovascular Responses to Laryngoscopy and Tracheal Intubation, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014, Vol 8 (9) : GC01-GC03
4. Gurulingappa, Attenuation of Cardiovascular responses to Direct Laryngoscopy and Intubation-A Comparative Study Between iv Bolus Fentanyl, Lignocaine and Placebo (NS), *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2012, 6 (10): 1749-1752
5. Vijayalakshmi et all, Attenuation of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation with Pre Induction IV Fentanyl Versus Combination of Fentanyl and Sublingual Nitroglycerin Spray, *Med Arh*, 2014, 68(5): 339-344
6. Malde A, Sarode V, Attenuation of The Hemodynamic Response To Endotracheal Intubation: Fentanyl Versus Lignocaine, *The Internet Journal of Anesthesiology*, Volume 12 (1)
7. Safavi M, Honarmand A, Azari N, Attenuation Of The Pressor Response to Tracheal Intubation in Severe Preclampsia : Relative Efficacies of Nitroglycerine Infusion, Sublingual Nifedipine, and Intravenous Hydralazine, *Anesth Pain*, 2011, Vol :192): 81-89
8. Stoelting RK, and Hiller SC, *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2006

9. Stoelting RK, and Miller RD, Basic of Anesthesia, 5<sup>th</sup> edition, Elsevier, Philadelphia, 2007
10. Evans, Blunting The Intubation Response : Fact or Fiction, Discipline of Anaesthetics, University of Kwazulu Natal, 2014
11. Stanley T, The Fentanyl Story, American Pain Society, The Journal of Pain, 2014, Vol 15 No 12 www.jpain.org
12. Collin et all, Fundamentals of Anesthesia, The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, London, 1999
13. Gupta A, Singh N, Pharmacology in Anesthesia Practice, Oxford University Press, 2013
14. Andrea M et all, Opioid Pharmacology, Pain Physician, University of Florida, 2008, www.painphysicianjournal.com
15. Linda W, Comparison of Fentanyl with Morphine, Pharmacy and Therapeutic Committee and The Department of Therapy, USA, 2004
16. Bharat C et all, Comparative Study of Two Different doses of Fentanyl Citrate 2 mcg/kg and 4 mcg/kg intravena in attenuation of hemodynamic respon during intubation, Journal of Medical Sciences, 2013, Vol 2 : 2
17. Iyer V, Russel, Induction Using Fentanyl to Suppress The Intubation Response in The Cardiac Patient: what is the optimal dose, Anesth Intensive Care, 1988, Vol. 16(4) 411-417
18. Adachi, et all, Fentanyl Attenuates The Hemodynamic Response To Endotracheal Intubation More Than The Respons to Laryngoscopy, Anesth Analg, 2002, 95(1)233-237
19. Miller RD, Miller's Anesthesia, 7<sup>th</sup> edition, San Fransisco, Churchill Livingstone, 2010
20. Guntur MT, IG Ngurah , Sri Rahardjo, Optimal time of administration of fentanyl in reducing hemodynamic response in endotracheal intubation, J Med, 2014, Volume 46, No. 2 : 78 – 87
21. Barash PG, Clinical Anesthesia, 6<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2009
22. Brandt, Pokar, Schutte, 110 Years of Intubation Anesthesia. William MAcewen, a Pioneer of Endotracheal Intubation, 1983, Anaesthesist, 1983, 32(5) 200-204
23. Simmon S, Schleich, Airway regional anesthesia for awake fiberoptic intubation. Regional anesthesia and pain medicine, 2002
24. Montazeri K, et all., Attenuation of the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation: oral clonidine vs oral gabapentin premedication. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan university of medical sciences, 2011
25. Hassan, HG et all., Hemodynamic and catecholamine responses to laryngoscopy with vs without endotracheal intubation. Acta anaesthesiologica scandinavica, 1991, 35(5), 442-447

26. Henderson J, Tracheal intubation of adult patient. In: Caldent F, Pearce A. Core topics in airway management. New York: Cambridge university press, 2005, P. 69-80
27. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ, Cardiovascular and Cathecolamine Responses to Laryngoscopy with and without Tracheal Intubation, Br J Anaesth,1987, 59(3):295-9
28. Kanci M, et all, Haemodynamic Response to Endotracheal Intubation in Coronary Artery Disease : Direct versus video Laryngoscopy, Indian Journal of Anesthesia , 2011, Vol 55 : 3
29. Katzung BG, Trevor AJ, and Masters, SB, Pharmacology, 8<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill, Singapore, 2008
30. seong-hoon, kim, dong-chan, han, young-jin, song, he-sun, Small-Dose Fentanyl: Optimal Time of Injection for Blunting the Circulatory Responses to Tracheal Intubation. Anesth. Analg, 1998
31. Kautto, Attenuation of the Circulatory Response to Laryngoscopy and Intubation by Fentanyl, Acta Anaesthesiol Scand,1982, 26 (3): 217-21