

PENELITIAN

Klonidin 1,5 Mcg/Kgbb Intravena Dibandingkan Dengan Fentanil 2 Mcg/Kgbb Intravena Terhadap Respon Hemodinamik Akibat Tindakan Laringoskopi dan Intubasi Endotrakeal

Intravenous Clonidine 1,5 Mcg/KgBW Compared With Fentanyl 2 Mcg/KgBW To Hemodynamic Response After Laryngoscopy and Endotracheal Intubation

Agus Susanto DL✉*, A Husni Tanra*

*Bagian Anestesiologi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

✉Korespondensi/correspondence: :HP: 085395116999; Email: agusimel120307@yahoo.com

ABSTRACT:

Background: Laryngoscopy and endotracheal intubation are procedure that often performed in general anesthesia and in airway management. Hemodynamic stability is altered as a response this procedure, and preventive measures were taken to minimize it. Clonidine were expected to stabilize hemodinamic during this procedure.

Objectives: To assess the effect of premedication clonidine 1.5 mcg / kgBW intravenous premedication compared with fentanyl 2 mcg / kgBW intravenously on the hemodynamic response after laryngoscopy and endotracheal intubation.

Method: This study was conducted in 40 patients divided into 2 groups with double-blind clinical trials. Who received clonidine 1.5 mcg / kgBW (group C, n = 20) and that got fenatnyl 2 mcg / kg (group F, n = 20), both induced with propofol 2 mg / kgBW, and atracurium 0.5 mg / kgBW. Heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were measured at basal, after administration of clonidine or fentanyl, after induction of anesthesia, endotracheal intubation time, and 1.2 minutes, 3,4,5 after endotracheal intubation.

Result: Despite an increase HR, SBP, DBP and MAP when intubation but obtained a lower decline in group K. In group C there is a significant decrease in first minute systolic pressure ($p=0.013$), 2nd minute systolyc pressure($p = 0.037$), 1st minute diastolic pressure ($p = 0.048$), 1st minute MAP ($p = 0.012$) after endotracheal intubation.

Conclusion: Clonidine 1.5 mcg / kgBW and intravenous fentanyl 2 mcg/kgBW alike can suppress the hemodynamic response at laryngoscopy and endotracheal intubation, but in this study is more significan on clonidine.

Keywords: Clonidine, fentanyl, hemodynamic response, laryngoscopy, endotracheal intubation.

ABSTRAK

Latar Belakang: Laringoskopi dan intubasi endotrakhea suatu tindakan yang sering dilakukan pada anestesi umum maupun dalam manajemen jalan napas. Sering terjadi

gejolak hemodinamik akibat tindakan ini, dan langkah-langkah penanggulangan perlu diambil untuk mencegah kejadian tersebut. Klonidin diharapkan dapat mengurangi gejala hemodinamik akibat laringoskopi-intubasi.

Tujuan: Menilai efek premedikasi klonidin 1,5 mcg/kgBB intravena dibandingkan dengan premedikasi fentanil 2 mcg/kgBB intravena terhadap respon hemodinamik akibat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal.

Metode: Penelitian ini dilakukan pada 40 pasien dibagi dalam 2 kelompok dengan uji klinik tersamar ganda. Yang mendapat klonidin 1,5 mcg/kgBB (kelompok K, n=20) dan yang mendapat fentanil 2 mcg/kgBB (kelompok F, n=20), keduanya diinduksi dengan propofol 2 mg/kgBB dan atracurium 0.5 mg/kgBB. Laju jantung (LJ), tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD) dan tekanan arteri rerata (TAR) diukur saat basal, setelah pemberian klonidin atau fentanil, setelah induksi anestesi, saat intubasi endotrakeal, dan menit 1,2,3,4,5 setelah intubasi endotrakeal.

Hasil: Meskipun terjadi peningkatan LJ, TDS, TDD dan TAR saat intubasi namun didapatkan penurunan lebih rendah pada kelompok K. Pada kelompok K terjadi penurunan TDS pada menit ke-1 ($p=0.013$), menit ke-2 ($p=0.037$), TDD menit ke-1 ($p=0.048$), TAR menit ke-1 ($p=0.012$) yang bermakna setelah intubasi endotrakeal.

Kesimpulan: Klonidin 1,5 mcg/kgBB dan fentanil 2 mcg/kgBB intravena sama-sama dapat menekan respon hemodinamik saat laringoskopi dan intubasi endotrakeal namun pada penelitian ini lebih bermakna pada klonidin.

Kata kunci: Klonidin, fentanil, respon hemodinamik, laringoskopi, intubasi

PENDAHULUAN

Laringoskopi dan intubasi endotrakhea suatu tindakan yang sering dilakukan pada anestesi umum maupun dalam manajemen jalan napas. Kedua tindakan ini sering menimbulkan refleksi simpatis dan simpatoadrenal yang berlebihan serta mengakibatkan perubahan kardiovaskular, seperti takikardi, hipertensi, dan aritmia. Walaupun hal ini bersifat sementara dan mungkin tidak berbahaya pada orang sehat, tetapi sangat berbahaya pada pasien yang mempunyai faktor resiko *coronary artery disease*, *cerebrovascular disease*, hipertensi, aneurisma dan peningkatan intracranial⁽¹⁾

Obat preanestesi merupakan bagian integral dari manajemen anestesi. Obat premedikasi yang ideal harus efektif, memiliki efek analgetik dan anti muntah, tidak mengganggu stabilitas kardiovaskuler, tidak menekan respirasi, memiliki efek antisialog dan efektif mengurangi kecemasan penderita¹

Agonis α_2 adreno reseptor telah digunakan sebagai obat premedikasi karena memiliki sifat menguntungkan dalam anestesi. Salah satu obat golongan agonis α_2 adrenergik yang tersedia adalah klonidin, yang terutama digunakan sebagai obat antihipertensi, namun banyak memiliki sifat sebagai

obat premedikasi yang ideal dan juga memiliki efek menguntungkan pada saat kondisi stress hemodinamik seperti pada saat laringoskopi dan intubasi endotrakeal^{2,3}.

Klonidin dan α_2 -adrenoreseptor agonis lainnya banyak diteliti sebagai zat tambahan untuk anestesi¹. Obat ini mengurangi kebutuhan anestesi, menurunkan respon stress adrenergik, hormonal, dan hemodinamik untuk operasi, mengurangi kecemasan, dan dapat menimbulkan sedasi. Beberapa penelitian mengkonfirmasi bahwa pengurangan respon stress pada pasien yang menjalani operasi jantung meningkatkan morbiditas pasca bedah². Namun, sedikit informasi yang tersedia tentang penggunaan klonidin terutama untuk pemberian intravena yang lebih mudah dikontrol efek farmakodinamik obatnya. Data mengenai dosis klonidin untuk anestesi bervariasi antara 0,625 mcg/kgBB sampai 600 mcg³. Belum ada studi tentang respon dosis klonidin 1,5 mcg/kgBB yang diberikan intravena untuk memfasilitasi tindakan laringoskopik atau intubasi endotrakeal.

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efek fentanil dan klonidin terhadap respon kardiovaskuler pada tindakan laringoskopi intubasi. Carabine dkk pada tahun 1991 pernah membandingkan efek klonidin dengan fentanil terhadap respon kardiovaskuler pada intubasi endotrakeal dimana dikatakan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok klonidin dan fentanil⁴. Kulka dkk tahun 1995

membandingkan klonidin dosis 2,4,6 mcg/kgBB pada pasien yang menjalani *coronary artery bypass graft* mendapatkan hasil 4 mcg/kgBB merupakan dosis optimal.⁵ Sameenakousar dkk tahun 2012 klonidin 2 mcg/kgBB menurunkan respon simpatis pada tindakan laringoskopi dan intubasi.⁶ Triptahi DC dkk tahun 2011 membandingkan efek klonidin 1 mcg/kgBB dan klonidin 2 mcg/kgBB intravena pada laparaskopi hasilnya klonidin 1 mcg/kgBB hemodinamik stabil pada pneumoperitonum tetapi pada intubasi sedangkan dosis 2 mcg/kgBB efektif untuk menjaga respon hemodinamik pada saat intubasi⁷. Oleh karena itu akan dilakukan penelitian perbedaan respon hemodinamik antara pemberian fentanil dan klonidin pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal dengan dosis yang berbeda.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efek dari klonidin, sebagai obat untuk melemahkan respon hemodinamik saat dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakeal pada pasien-pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, dibandingkan dengan fentanil, yang sudah umum digunakan.

METODE

Penelitian ini dilakukan di kamar bedah sentral RS Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 3 (tiga) bulan (februari 2013 – April 2013), merupakan suatu penelitian dengan uji

klinis acak tersamar ganda (*random double blind control*).

Populasi penelitian adalah pasien usia 18 sampai 65 tahun yang menjalani operasi bedah elektif dengan prosedur anestesi umum di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar selama masa penelitian. Sampel sebanyak 40 orang yang dipilih secara acak yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia 18 – 65 tahun, Indeks Massa Tubuh normal ($18 - 25 \text{ kg/m}^2$), ASA 1 dan 2, menjalani pembedahan elektif, setuju dilakukan teknik anestesi umum dengan intubasi endotrakeal, ada persetujuan dari dokter primer yang merawat. Penderita tidak kooperatif, penderita tidak hamil, tidak dengan penyakit jantung dan kardiovaskuler, tidak memakai obat anti hipertensi, antiaritmia, penghamat betaadrenoresptor dan stimulasi jantung, penderita dengan prediksi kesulitan intubasi, tidak dengan riwayat penyakit serebrovaskular, tidak dengan riwayat penyakit hipertiroid atau hipotiroid, penderita dengan riwayat hipersensitif terhadap klonidin, fentanil, propofol dan rocuronium, Setuju ikut serta dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan penelitian yang telah dikeluarkan oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pengumpulan data dilakukan oleh kami dibantu oleh peserta PPDS anestesiologi UNHAS di RS Wahidin Sudirohusodo. Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam

bentuk narasi, tabel atau grafik. Analisis statistik menggunakan piranti statistik elektronik. Data diuji dengan Shapiro Wilk, bila distribusi data normal diuji dengan *Independent T test* dan bila distribusi data tidak normal maka akan diuji dengan *Mann Whitney test*. Tingkat kepercayaan 95% dengan kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik sampel penelitian kedua kelompok meliputi umur, BMI, jenis kelamin, klasifikasi status fisik berdasarkan penggolongan dari *American Society of Anesthesiologist* (ASA PS) dapat dilihat pada tabel 1 dan nilai hemodinamik basal kedua kelompok subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tidak didapatkan perbedaan bermakna dari data demografi dan nilai hemodinamik basal pada kedua kelompok subjek penelitian dinyatakan homogen secara statistik. Frekuensi status ASA PS dan JK dianalisa menggunakan uji *Chi-Square*, sedangkan data BMI, umur hemodinamik basal dianalisa dengan menggunakan uji t.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 40 pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum dan intubasi endotrakeal di Instalasi Bedah Pusat RSUP dr Wahidin sudirohusosdo. Tujuan penelitian ini menilai efek premedikasi klonidin 1,5 mcg/kgBB

dibandingkan dengan premedikasi fentanil 2 mcg/kgBB intravena terhadap respon hemodinamik akibat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal.

Pada penelitian ini respon hemodinamik secara keseluruhan dinilai mulai saat basal (sebelum perlakuan), setelah pemberian klonidin atau fentanil, setelah induksi, saat laringoskopi dan intubasi endotrakeal, dan menit ke-1,2,3,4,5 setelah intubasi endotrakeal.

Berdasarkan gambaran karakteristik pasien yang meliputi status fisik, jenis kelamin, umur, dan *Body Mass Index* (BMI) tidak ditemukan perbedaan yang bermakna, sehingga layak dibandingkan. Dalam hal jenis kelamin, dari sisi farmakologi diketahui bahwa klonidin secara farmakodinamik dan farmakokinetik mempunyai efek yang sama pada laki-laki dan perempuan. Karakteristik *Body Mass Index* (BMI) berhubungan dengan semakin tinggi BMI kemungkinan kesulitan intubasi semakin besar. Kesulitan intubasi menyebabkan tindakan laringoskopi dan intubasi semakin lama sehingga memberikan respon kardiovaskuler yang lebih besar.

Nilai tekanan darah sistolik pada kelompok K turun bermakna pada pada menit ke-1 ($p=0.013$) dan menit ke-2 ($p=0.037$) setelah intubasi endotrakeal dibandingkan dengan kelompok F. Terjadi peningkatan tekanan sistolik saat menit ke-1 setelah intubasi dibandingkan nilai basalnya pada

kelompok F namun peningkatan ini tidak bermakna baik secara persentase maupun secara statistik. Penurunan tekanan darah sistolik pada hampir setiap waktu dibandingkan nilai basalnya bermakna secara statistik, namun tidak secara persentase, sedangkan kelompok F peningkatan tekanan darah sistolik dibandingkan basalnya pada saat intubasi dan menit ke -1 secara statistik dan persentase tidak bermakna.

Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Lemes dkk (2008), Strebel dkk (2004), Sung dkk (2000), dan Wallenborn dkk (2008) yang menyatakan bahwa pemberian klonidin preoperatif mengurangi stress respon simpatoadrenal sebagai respon terhadap rangsangan nyeri dan memperbaiki stabilitas hemodinamik intraoperatif^{7,8,9}

TAR pada menit ke-1 ($p=0.012$) lebih rendah secara bermakna pada kelompok K dibandingkan dengan kelompok F. Terjadi peningkatan TAR saat intubasi endotrakeal pada kelompok K dan peningkatan TAR saat intubasi endotrakeal sampai menit ke-1 setelah intubasi endotrakeal pada kelompok F. Tidak terjadi perubahan yang bermakna secara persentase maupun secara statistik dari setiap waktu dibandingkan nilai awal pada masing-masing kelompok.

Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Deepshikha (2011) bahwa klonidin 1 μ g/

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	P
Umur	31.90 ± 10.90	35.40 ± 10.49	0.310*
BMI	21.65± 1.78	21.21 ± 1.94	0.430*
JK (L/P)	12/8	10/10	0.821**
ASA PS (I/II)	4/16	6/14	0.920**

*: Uji t. $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

** Uji Chi-square

Tabel 2. Hemodinamik basal kedua kelompok

Hemodinamik basal	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	P
HR	76.25 ± 6.37	73.60 ± 6.43	0.156
TDS	122.20 ± 10.82	119.95 ± 10.25	0.555
TDD	72.70 ± 8.4	69.80 ± 14.32	0.840
MAP	88.60 ± 8.00	88.30 ± 5.69	0.903

Tabel 3. Respon hemodinamik tekanan darah sistolik pada kedua kelompok

Waktu pengamatan	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	P
Basal	122.20 ± 10.82	119.95 ± 10.25	0.555**
Setelah pemberian K/F	113.75 ± 9.94	113.30 ± 9.37	0.884*
Setelah induksi	105.10 ± 10.67	107.20 ± 9.09	0.507**
Saat intubasi	129.15 ± 10.46	126.15 ± 11.93	0.422**
Menit ke-1 setelah intubasi	112.15 ± 10.83	121.90 ± 12.83	0.013*
Menit ke-3 setelah intubasi	111.10 ± 11.94	116.65 ± 12.00	0.151*
Menit ke-4 setelah intubasi	115.95 ± 11.22	116.30 ± 10.75	0.920*
Menit ke-5 setelah intubasi	118.85 ± 10.49	116.50 ± 9.96	0.472*

* Uji t ; $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

** Mann whitney

Tabel 4. Respon hemodinamik tekanan darah diastolik pada kedua kelompok

Hemodinamik	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	P
Basal	72.70 ±8.43	69.80 ± 14.32	0.849* *
Setelah pemberian K/F	70.00 ±7.13	69.70 ± 6.49	0.737* *
Setelah induksi	68.85 ± 7.66	69.20 ±4.80	0.864*
Saat intubasi	75.70 ± 8.59	74.35 ± 5.88	0.566*
Menit ke-1 setelah intubasi	68.90± 6.13	73.15 ± 6.99	0.048*
Menit ke-2setelah intubasi	68.85 ± 5.58	71.30 ± 7.42	0.246*
Menit ke-3 setelah intubasi	69.40 ± 5.49	71.55 ± 5.34	0.217*
Menit ke-4 setelah intubasi	70.60 ± 5.38	71.35 ± 6.26	0.687*
Menit ke-5setelah intubasi	72.00 ± 6.24	70.20 ± 6.18	0.365*

*uji t ; p<0.05 dinyatakan bermakna

**mann whitney

kgBB dan 2 µg/kg BB intravena menyebabkan stabilitas hemodinamik intraoperatif pada laparoscopi kolesistektomi¹⁰

Peningkatan denyut jantung dan tekanan darah setelah suatu stimulus noxious seperti laringoskopi dan intubasi endotrakeal dihubungkan dengan aktivasi simpatoadrenal¹¹. Klonidin mencegah peningkatan laju jantung dan tekanan darah sebagai respon terhadap laringoskopi dan intubasi melalui mekanisme yang kompleks dimana klonidin berinteraksi dengan system saraf katekolaminergik yang memodulasi kontrol tonus dan refleks tekanan darah. Ada dua jalur berbeda yang bertanggung jawab terhadap hal ini. Pada jalur pusat, aktivasi sentral α₂- adrenoceptor menyebabkan penurunan tonus simpatis

perifer dan meningkatkan tonus vagal yang menimbulkan refleks bradikardi, yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan laju jantung. Pada jalur perifer, stimulasi α₂-adrenoceptor presinaps mengurangi pelepasan norepinephrin dari ujung saraf ke pembuluh darah dan mengurangi tonus simpatis perifer ke jantung¹².

Penurunan tekanan arteri rerata yang lebih besar setelah induksi pada kedua kelompok disebabkan oleh interaksi antara klonidin dan obat – obat induksi. Pada saat induksi, propofol menyebabkan penurunan tekanan arteri rerata melalui penurunan resistensi vaskuler perifer dan curah jantung., tanpa menimbulkan perubahan denyut jantung^{12,13}.

Respon hemodinamik laju jantung saat intubasi (p=0.950) terjadi peningkatan

Tabel 5. Respon hemodinamik arteri rerata pada kedua kelompok

Waktu pengamatan	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	P
Basal	88.60 ± 8.00	88.30 ± 5.69	0.892**
Setelah pemberian K/F	84.35 ± 6.76	84.00 ± 5.92	0.863*
Setelah induksi	80.35 ± 7.92	81.70 ± 4.61	0.514*
Saat intubasi	93.25 ± 8.68	90.8 ± 7.64	0.350*
Menit ke-1 setelah intubasi	82.90 ± 6.78	89.15 ± 8.12	0.012*
Menit ke-2 setelah intubasi	82.6 ± 6.17	86.8 ± 8.71	0.087*
Menit ke-3 setelah intubasi	82.9 ± 6.43	86.4 ± 6.21	0.084**
Menit ke-4 setelah intubasi	84.75 ± 6.73	85.90 ± 7.31	0.608*
Menit ke-5 setelah intubasi	87.20 ± 6.79	85.10 ± 6.40	0.321*

*: Uji t $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

** : Mann whitney

Tabel 6. Respon hemodinamik laju jantung pada kedua kelompok

Waktu pengamatan	Kelompok K (mean±SD)	Kelompok F (mean±SD)	p
Basal	76 .25±6.37	73.60 ± 6.43	0.156**
Setelah pemberian K/F	74.00 ± 5.43	71.45 ± 6.68	0.194*
Setelah induksi	72.25 ± 6.43	71.40 ± 5.27	0.651*
Saat intubasi	78.55 ± 7.83	78.40 ± 7.11	0.950*
Menit ke-1 setelah intubasi	74.45± 6.54	75.15 ± 7.71	0.825**
Menit ke-2 setelah intubasi	73.05 ± 7.56	73.35 ± 8.11	0.734**
Menit ke-3 setelah intubasi	71.30 ± 8.72	71.75 ± 7.96	0.817**
Menit ke-4 setelah intubasi	72.60 ± 7.90	72.80 ± 7.40	0.438**
Menit ke-5 setelah intubasi	72.35 ± 8.02	71.45 ± 8.15	0.967**

*Uji t * : $p < 0.05$ dinyatakan bermakna

** Mann whitney

pada kelompok K dan kelompok F dibandingkan nilai basalnya namun secara statistik dan persentase tidak bermakna. LJ pada menit ke-1, menit ke-2, menit ke-3, menit ke-4, menit ke-5 setelah intubasi pada kelompok K mengalami penurunan dibandingkan dengan basalnya namun secara statistik dan persentase tidak bermakna. LJ pada kelompok F terjadi peningkatan saat intubasi dan menit ke-1 setelah intubasi endotrakeal dibandingkan nilai basalnya namun secara statistik dan persentase tidak bermakna kembali turun pada menit ke-2 sampai menit ke-5 setelah intubasi dibandingkan nilai basalnya namun secara statistik dan persentase tidak bermakna.

Hal ini menunjukkan bahwa dosis klonidin 1,5 µg/kgBB lebih efektif menekan respon hemodinamik akibat tindakan laringoskopi, intubasi endotrakeal dan stress pembedahan. Klonidin menyebabkan penurunan tonus simpatis perifer dan meningkatkan tonus vagal yang menimbulkan refleksi bradikardi¹²

Penelitian Derbyshire mengenai respon simpatoadrenal terhadap intubasi mengatakan bahwa kenaikan tekanan arteri rerata berhubungan dengan peningkatan noradrenalin¹⁴. Klonidin sebagai α_2 agonis menempati α_2 adrenoceptor presinaps yang terdapat diujung saraf simpatis dan neuron noradrenergik pada sistem saraf pusat dan bersifat menghibisi pelepasan noradrenalin^{15,16}. Mekanisme inilah yang mengakibatkan pada kelompok

klonidin tanggapan kardiovaskuler terhadap laringoskopi dan intubasi dapat ditekan.

Efek samping pada pemberian obat premedikasi selalu dijadikan perhatian, dalam hal ini kaitanya dengan klonidin Carabine dkk mengatakan bahwa pemberian premedikasi klonidin dapat memberikan efek hipotensi dan bradikardi.⁴ Selama pengamatan tidak didapatkan hipotensi karena pasien diberikan cairan sebelum premedikasi sampai status normovolemia

SIMPULAN

Pada penelitian ini, pemberian premedikasi klonidin 1,5 mcg/kgBB lebih efektif dibandingkan fentanil dalam menekan respon hemodinamik pada menit ke-1 dan menit ke-2 setelah laringoskopi dan intubasi endotrakeal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gurulingappa, Aleem MA, Awati MN, Adarsh S. Attenuation of Cardiovascular Responses to Direct Laryngoscopy and Intubation-A Comparative Study Between iv Bolus Fentanyl, Lignocaine and Placebo (NS). *J Clin Diagn Res* 2012;6(10):1749-52
2. Lee JH, Kim H, Kim HT, Kim MH, Cho K, Lim SH, Lee KM, Kim YJ, Shin CM. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl for attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Korean J Anesthesiol.* 2012 ;63 (2):124-9.
3. Nishikawa T, Taugchi M, Kimura T,

- Taguchi N, Sato Y, Dai M. (). Effects of oral clonidine premedication upon haemodynamic changes associated with laryngoscopy and tracheal intubation *Masui* 1991;40(7) 1083-8.
4. Carabine UA, Wright PM, Howe JP, Moore J. Cardiovascular effects of intravenous clonidine. Partial attenuation of the pressor response to intubation by clonidine. *Anaesthesia*. 1991;46:634 -7.
 5. Kulka PJ, Tryba M, Zens M.(). Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg*. 1995;80:263– 8.
 6. Sameenakousar, Mahesh, Srinivasan KV. Comparison of fentanyl and clonidine for attenuation of the haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):106-11.
 7. Tripathi DC, Shah KS, Dubey SR, Doshi SM, Raval PV. Hemodynamic stress response during laparoscopic cholecystectomy: Effect of two different doses of intravenous clonidine premedication. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(4):475-80.
 8. Lemes ET, Van Der Fritz F, Homrich PH, Stolz AP, de Freitas JC, Fortis EA . Preoperative Intravenous Clonidine in The Surgical Treatment of Cataract : Evaluation of The Clinical Benefits. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58 : 342 – 353.
 9. Strebel S, Gurzeler JA, Schneider MC, Aeschbach A, Kindler CH. Small-Dose Intrathecal Clonidine and Isobaric Bupivacaine for Orthopedic Surgery : A Dose-Response Study. *Anesth Analg*. 2004 ;99(4):1231-8 .
 10. Sung CS, Lin SH, Chan KH, Chang WK, Chow LH, Lee TY. Effect of Oral Clonidine Premedication on Perioperative hemodynamic Response and Postoperative Analgesic Requirement for Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2000;38(1):23-9
 11. Wallenborn J, Thieme V, Hertel-Gilch G, Gräfe K, Richter O, Schaffranietz L. Effects of clonidine and superficial cervical plexus block on hemodynamic stability after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22(1):84-9.
 12. Tripathi DC, Shah KS, Dubey SR, Doshi SM, Raval PV. Hemodynamic stress response during laparoscopic cholecystectomy: Effect of two different doses of intravenous clonidine premedication. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Oct;27(4):475-80.
 13. Mehta HR, Patel IK, Patel NH, Patel DM, Parmar AB. Implication of enterohepatic recirculation on single dose bioequivalence evaluation of two brands of clonidine hydrochloride tablets in healthy human volunteers. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71 (5):515-20.
 14. Talebi H, Nourozi A, Fateh S, Mohammadzadeh A, Eghtesadi-Araghi P, Jabbari S, Kalantarian M. Effects of oral clonidine premedication on haemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: a clinical trial. *Pak J Biol Sci*. 2010 ;13(23):1146-50.
 15. Uysal HY, Tezer E, Türkoğlu M, Aslanargun P, Başar H. The effects of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal

intubation in hypertensive patients: A comparison with esmolol and sufentanyl. *J Res Med Sci.* 2012 ;17(1):22-31.

16. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999 ;54(2):146-65.