

PENELITIAN

Efek Pemberian Pre-emptive Fentanyl 25 µg terhadap Kejadian Batuk Setelah Bolus Fentanyl 2 µg/kg IV (*Fentanyl Induced Cough*)

The Effect of Pre-emptive Fentanyl 25 µg to Fentanyl Induced Cough after Fentanyl 2 µg/kg IV

Taufiq Agus Siswagama*, Hari Bagianto*, Ristiawan Muji Laksono*

*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unibraw/ RSUD dr. Saiful Anwar, Malang

ABSTRACT

Background : *Fentanyl is a potent synthetic opioid which has so many advantages, that makes fentanyl frequently used as premedication and induction agent in general anesthesia. Fentanyl induce cough (FIC) is an unexpected event in particular surgery which makes FIC should be avoided. So many researches had been done but show inefficient results. This research tried to give pre-emptive fentanyl dose to decrease incident of FIC.*

Objectives: *To analyze effect of preemptive fentanyl 25 µg intravenously related to fentanyl induce cough after fentanyl 2 µg/kgBW given intravenously.*

Methods: *Forty patients which had been scheduled for surgery were chosen randomly in this research. They were splited into two groups, the first one (20 patients) obtained 0,5 mL normal saline injection intravenously followed by fentanyl 2 µg/kgBW in 2 second. And the other got fentanyl 25 µg before fentanyl induction. Mann-Whitney and Spearman test was performed to compare and determine both groups.*

Results: *Pre-emptive fentanyl showed significant result ($p=0,183$) in cough incident compared to the group which had obtained normal saline only but had negative correlation in both groups related to cough and insignificant ($p=0,08$). In level of cough, the result showed significant ($p=0,043$), but also had negative correlation ($-0,326$) in significant value ($p=0,04$).*

Conclusion: *Pre-emptive fentanyl 25 µg might decrease the FIC incidence but statistically insignificant. In the future, the following research must show better results of precise preemptive fentanyl dose and the alternative methods in order to decrease FIC incidence.*

Keywords: *pre-emptive fentanyl, cough, fentanyl induce cough*

ABSTRAK

Latar belakang: *Fentanyl merupakan opioid sintetik yang poten, dengan berbagai kelebihanannya sehingga fentanyl dijadikan pilihan utama agen premedikasi dan induksi anestesi umum. Kejadian batuk setelah pemberian bolus fentanyl intravena/ fentanyl induce cough (FIC) merupakan sesuatu yang tidak diharapkan pada kasus pembedahan tertentu sehingga pencegahan FIC haruslah dilakukan. Beberapa*

penelitian telah dilakukan namun kurang efisien, oleh karenanya pada penelitian ini dilakukan pemberian pre-emptive fentanyl dosis 25 µg untuk menurunkan FIC.

Tujuan: Mengetahui efek pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg intravena terhadap insiden batuk setelah bolus fentanyl 2 µg/kgBB intravena.

Metode: Empat puluh pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum dipilih secara acak untuk diikuti dalam penelitian. Dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama (20 pasien) mendapat injeksi intravena normal saline 0,5 ml dan diikuti fentanyl 2 µg/kgBB dalam 2 detik, dan kelompok sisanya mendapatkan injeksi intravena fentanyl 25 µg sebelum fentanyl induksi. Digunakan tes Mann-Whitney dan uji korelasi Spearman untuk membandingkan dan menilai hubungan variabel.

Hasil: Pemberian pre-emptive fentanyl menunjukkan nilai signifikansi 0.183 pada timbulnya batuk dibandingkan kelompok yang mendapat normal saline namun berkorelasi negatif. Hubungan insiden batuk diantara kedua kelompok bernilai tidak signifikan ($p=0,08$). Dari derajat batuknya, berbeda signifikan ($p=0,043$), dengan nilai koefisien korelasi negatif (-0,326) dan nilai yang signifikan ($p=0,04$).

Simpulan : Pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg dapat menurunkan insiden FIC namun secara statistik tidak bermakna. Perlu penelitian selanjutnya untuk mengetahui rentang dosis pre-emptive fentanyl yang tepat serta teknik lainnya sebagai alternatif untuk menurunkan insiden FIC

Kata kunci: pre-emptive fentanyl, batuk, fentanyl induce cough

PENDAHULUAN

Fentanyl merupakan suatu opioid sintetik berupa larutan yang berikatan dengan sitrat. Karena sifat analgesia yang baik, onset yang cepat dan durasi yang singkat, sedikit mendepresi kardiovaskular serta tidak menyebabkan pelepasan histamin, maka fentanyl seringkali menjadi pilihan utama sebagai agen premedikasi dan induksi dalam anestesi umum. Fentanyl merupakan suatu agonis reseptor mu (μ) dan sifat analgetiknya 100 kali lebih poten dari morfin. Fentanyl umumnya diberikan secara intravena walaupun dapat juga diberikan intramuscular, intra tekal dan epidural.^{1,2}

Kejadian reflek batuk setelah pemberian

bolus fentanyl intravena/ *fentanyl induce cough* (untuk selanjutnya disebut FIC) telah dilaporkan berkisar antara 28 sampai 65 persen kasus. Batuk yang muncul saat induksi anestesi merupakan sesuatu yang tidak diharapkan, terutama pada kasus dengan peningkatan tekanan intrakranial, peningkatan tekanan intraocular, *open eye injury*, *retinal detachment* peningkatan tekanan intra abdomen, aneurisma aorta, pneumothoraks, hiperreaktivitas jalan napas dan sebagainya. Pada kasus diatas pencegahan FIC haruslah dilakukan.³

Tweed dan Dakin melaporkan adanya batuk yang bersifat eksplosif serta spasmodik yang cukup berat akibat FIC

pada anak laki-laki berusia 7 tahun, sehingga menyebabkan petekie yang luas pada konjungtiva dan periorbita.⁴

Beberapa hipotesa dikemukakan untuk menjelaskan mekanisme terjadinya FIC. Diantaranya adalah aktivasi C-fiber, inhibisi central sympathetic outflow yang menyebabkan dominasi refleksi vagal dan stimulasi reseptor-reseptor iritan pada dinding trakheobronkial yang mengalami deformasi, sehingga terjadilah bronkokonstriksi serta batuk.

Studi mengenai FIC pertama kali dilaporkan oleh Bohrer dan kawan-kawan yang mendapatkan 46% pasien dalam penelitian mereka mengalami batuk setelah pemberian fentanyl dengan dosis 7 µg/kg melalui kateter vena sentral.⁵ Phua dan kawan-kawan mendapatkan ada 28% pasien yang mengalami batuk setelah pemberian 1,5 µg/KgBB fentanyl yang diberikan melalui kateter vena perifer.⁶ Studi ini memperlihatkan efektivitas pencegahan FIC dengan premedikasi morfin 0,2 mg/kgBB intramuskular yang diberikan satu jam sebelum pemberian fentanyl. Studi yang lainnya oleh Lui dan kawan-kawan mendemonstrasikan efektivitas inhalasi terbutalin sebagai β-adrenergik selektif yang dapat menekan refleksi batuk akibat fentanyl 5 µg/kg intravena. Didapatkan 43% pasien batuk pada kelompok kontrol.⁷

Studi oleh Agarwal dan kawan-kawan melaporkan bahwa dengan inhalasi salbutamol, beclometason atau natrium kromoglikat 15 menit sebelum masuk

kamar operasi, dapat pula mengurangi kekerapan FIC. Pada kelompok ini kelompok kontrol yang mengalami FIC sebesar 28% dengan dosis fentanyl 2 µg/kg.⁸ Lin dan kawan-kawan melaporkan bahwa terjadi insiden FIC sebesar 55% dengan fentanyl 5 µg/kg IV dan hal ini dapat dikurangi dengan pemberian lidokain 2 µg/kg IV atau efedrin 5 mg intravena.⁹

Kemudian Pandey dan kawan-kawan menemukan terjadinya FIC sebesar 34% dan 35% pada pemberian fentanyl 3 µg/kg IV, dan dapat dihindari dengan pemberian lidokain 0,5 dan 1,5 mg/kg.¹⁰

Tahun 2007, Lin dan kawan-kawan meneliti keefektifan deksametason 10 mg untuk menurunkan kekerapan FIC. Didapatkan angka kejadian FIC sebesar 21% pada kelompok kontrol dengan dosis fentanyl kurang lebih 2 µg/kg.¹¹

Namun metode-metode tersebut kurang efisien dan kurang ekonomis, disebabkan diperlukannya obat-obatan lain serta alat yang digunakan cukup terbatas ketersediaannya. Karenanya, kali ini peneliti akan mengajukan penelitian dengan metode sederhana yang mungkin efektif untuk menurunkan kekerapan FIC. Yaitu dengan meneliti pemberian pre-emptive fentanyl dosis 25 µg untuk menurunkan kekerapan batuk akibat injeksi intravena fentanyl (FIC)

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda, bersifat eksperimental dan ditujukan untuk menguji keefektifan

pemberian *pre-emptive* fentanyl 25 µg intravena sebelum bolus fentanyl 2 µg/kgBB intravena dalam hal mengurangi kekerapan *Fentanyl Induce Cough* (FIC). Sampel diambil dari pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesia umum di Ruang Bedah Sentral Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria penerimaan, penolakan dan pengeluaran. Penelitian ini menggunakan random sampling yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pertama yang mendapat injeksi intravena fentanyl sebelum induksi, dan kelompok kedua sebagai kontrol plasebo. Dari perhitungan jumlah total sampel adalah 40 orang. Kriteria penerimaan meliputi usia 18-50 tahun, berat badan antara 50-75 kg, status fisik ASA I dan II. Kriteria penolakan yaitu pasien telah mendapatkan premedikasi sebelumnya, memiliki riwayat asma, menderita batuk/ batuk kronis, perokok, menderita infeksi saluran napas atas dalam 2 minggu terakhir, dalam medikasi ACE inhibitor, bronkodilator atau kortikosteroid, menderita hipertensi, pasien operasi mata, bedah saraf, bedah thoraks dan bedah jantung, Pasien dengan peningkatan tekanan intra abdomen, telah terpasang pipa endotrakheal atau kanul trakeostomi.

Pasien yang telah memenuhi kriteria penerimaan dirandomisasi sederhana dengan menggunakan kertas undian yang telah dibuat menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang akan mendapat injeksi intravena normal salin 0,5 ml dan

diikuti fentanyl 2 µg/kgBB (kelompok I) serta injeksi intravena fentanyl 25µg, diikuti fentanyl 2 µg/kgBB (kelompok II). Setibanya di kamar operasi, dipasang saturasi oksigen, elektrokardiografi, tekanan darah sistolik dan diastolik dengan alat ukur tekanan darah non invasif, dihitung laju nadi per menit dan laju nafas per menit

Kelompok I mendapat injeksi intravena normal salin 0,5 ml dan diikuti fentanyl 2 µg/kgBB dalam 2 detik, kelompok II mendapatkan injeksi intravena fentanyl 25 µg, diikuti fentanyl 2 µg/kgBB dalam 2 detik. Setiap insiden batuk dihitung sebagai sekali batuk. Untuk mengantisipasi sulitnya menghitung batuk yang jaraknya berdekatan/ sangat cepat, dilakukan dokumentasi dengan video kamera ponsel. Derajat beratnya batuk didasarkan atas berapa kali insiden batuk (ringan 1-2 kali batuk, sedang 3-4 kali batuk, dan berat 5 kali batuk atau lebih). Induksi anestesi dilakukan segera setelah batuk menghilang (60 detik setelah injeksi fentanyl 2 µg/kgBB).

Data yang dikumpulkan dari kedua kelompok akan dimasukkan ke dalam tabel induk, setelah diolah dilakukan tabulasi dan disajikan secara tekstual dan tabular. Perhitungan statistik dilakukan dengan program SPSS. Untuk membandingkan perbedaan kedua kelompok data sample digunakan uji t dan Mann Whitney U. Sedangkan untuk menilai adanya hubungan dari variabel digunakan uji korelasi Spearman. Diterima atau tidaknya suatu hipotesis dari penelitian ini adalah ditentukan oleh

nilai p, dengan ketentuan $p < 0,05$ jika menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik, bila $p > 0,05$ jika tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik.

HASIL

Karakteristik dari sampel penelitian ini sesuai tabel 1 untuk mengetahui distribusi pasien. Berdasarkan hasil pengujian dari ke-9 data demografi pasien pada kelompok Ns dan kelompok yang menggunakan fentanyl menunjukkan nilai signifikansi yang lebih besar dari alpha 0.05 ($p > 0.05$), yang dapat diartikan bahwa pasien pada kelompok Ns dan kelompok yang menggunakan fentanyl mempunyai usia, BB, Nadi, TDS, TDD, Saturasi, Laju Respirasi (RR), jenis kelamin, dan

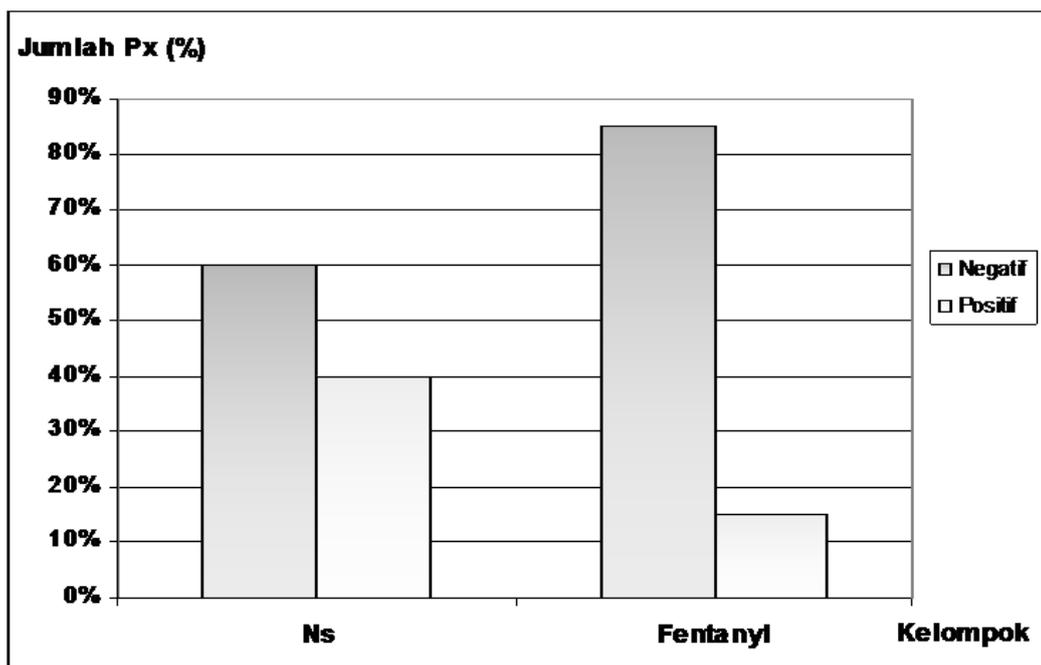
ASA yang tidak berbeda signifikan.

Berdasarkan Grafik 1 di atas menunjukkan bahwa dari 20 orang pasien pada kelompok Ns (kelompok I), terdapat 12 orang pasien yang tidak batuk, dan 8 orang pasien mengalami batuk dengan kata lain angka kejadian batuknya 40%. Sedangkan dari 20 orang pasien pada kelompok Fentanyl (kelompok II), terdapat 17 orang pasien yang tidak batuk, dan 3 orang pasien mengalami batuk yang artinya angka kejadian batuknya 15%. Dari hasil uji statistik dengan *Mann whitney* (Tabel 2) menunjukkan nilai signifikansi 0.183 yang lebih besar dari alpha 0.05 ($\alpha = 5\%$). Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa ada atau tidaknya batuk pada pasien kelompok kontrol (NS) dan kelompok yang diberi

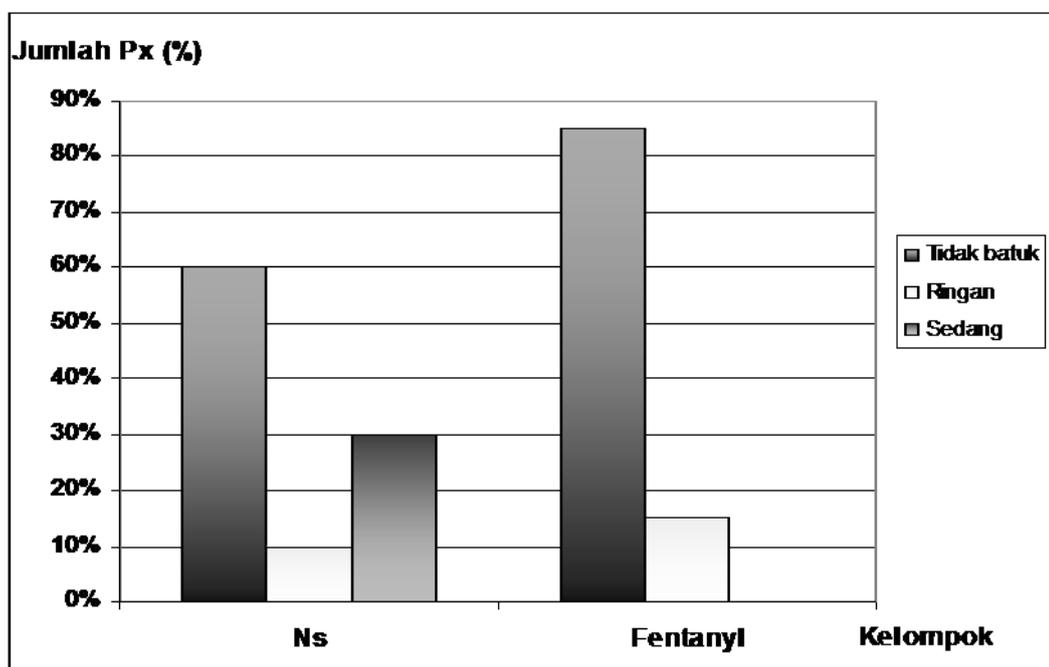
Tabel 1 Diskripsi karakteristik Sampel pada Kelompok Ns dan Pre-emptive Fentanyl

Karakteristik sampel	NS (n , %)	Fentanyl (n , %)	p-value
Usia	39.1±SD 13.27	34.4 ±SD 13.40	0.248
BB	55.4±SD 7.52	56.5±SD 7.74	0.651
Nadi	83.95±SD 9.27	80.0±SD 8.65	0.172
TDS	129±SD 9.65	125.35±SD 8.28	0.207
TDD	75.0±SD 6.31	72.55±SD 7.99	0.289
Saturasi	99.05±SD 0.76	99.15±SD 0.81	0.690
RR	16.8±SD 1.88	16.5±SD 1.28	0.559
Jenis kelamin (sex)			
Laki-laki	5 12.5%	11 27.5%	0.108
Perempuan	15 37.5%	9 22.5%	
ASA			
ASA1	9 22.5%	8 20%	0.799
ASA2	11 27.5%	12 30%	

p-value < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik



Grafik 1 Profil kejadian batuk pada kelompok Pre-emptive fentanyl dan NS.



Grafik 2 Profil derajat batuk pada kelompok Pre-emptive fentanyl dan NS.

Fentanyl tidak berbeda signifikan. Berdasarkan hasil uji korelasi *Spearman* di tabel 3 menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar -0.280 dengan nilai signifikansi 0.080 ($p > 0.05$), sehingga terima H_0 , dan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara insiden batuk dengan dua kelompok yang diuji (kelompok Ns dan Fentanyl). Arah korelasi bernilai negatif, yang dapat diartikan bahwa pemberian Fentanyl pada pasien cenderung akan semakin menurunkan insiden batuk mereka, dibandingkan dengan insiden batuk pada kelompok Ns. Namun, hal ini tidak bersifat nyata (signifikan), karena nilai signifikansi dari hasil uji korelasi menunjukkan > 0.05 .

Pada Grafik 2 di atas menunjukkan bahwa dari 20 orang pasien pada kelompok Ns, terdapat 12 orang pasien yang tidak batuk (60%), 2 orang mengalami batuk ringan (10%), dan 6 orang yang mengalami batuk sedang (30%). Sedangkan dari 20 orang pasien pada kelompok Fentanyl, terdapat 17 orang pasien yang tidak batuk (85%), 3 orang mengalami batuk ringan (15%), dan tidak ada pasien yang mengalami batuk sedang (0%). Dari hasil evaluasi statistik dengan uji *Mann whitney* (tabel 4) menunjukkan nilai signifikansi 0.043 yang lebih kecil dari alpha 0.05 ($\alpha = 5\%$). Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa derajat batuk pada pasien kelompok Ns dan kelompok yang diberi fentanyl berbeda signifikan. Berdasarkan hasil uji korelasi *Spearman*

(Tabel 5) menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar -0.326 dengan nilai signifikansi 0.040 ($p < 0.05$), sehingga tolak H_0 , dan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat batuk dengan dua kelompok yang diuji (kelompok Ns dan Fentanyl). Arah korelasi bernilai negatif, yang dapat diartikan bahwa pemberian Fentanyl pada pasien cenderung akan semakin menurunkan derajat batuk mereka, dibandingkan dengan derajat batuk pada kelompok Ns.

PEMBAHASAN

Reflek batuk yang muncul setelah pemberian bolus fentanyl intravena (*FIC /fentanyl Induce cough*) walaupun bersifat singkat dan swasirna, namun pada kasus-kasus tertentu dapat meningkatkan angka morbiditas saat induksi anestesia. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian fentanyl 2 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ intravena dapat menimbulkan FIC sebesar 40%. Dimana penelitian terdahulu menunjukkan bahwa angka kejadian FIC berkisar antara 28-65%.³

Dosis pre-emptive fentanyl yang diberikan adalah sebesar 25 μg , karena menurut teori yang disampaikan K.C. Hung, rentang dosis 0,3-0,5 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ sudah cukup untuk menekan pusat batuk di medulla, sehingga efek batuk dapat ditekan.¹² Dengan rata-rata berat badan sampel penelitian adalah 60 kg maka peneliti mengambil dosis 25 μg sebagai dosis pre-emptive fentanyl yang diberikan pada penelitian. Data yang

diperoleh dari penelitian ini menunjukkan, pada kelompok plasebo (Ns) setelah diberikan injeksi intravena fentanyl 2 µg/kgBB, kejadian batuk baru muncul berkisar antara 15 sampai dengan 20 detik berikutnya. Data ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan Yeh pada 2007 dan Oshima 2006. Secara teori hal ini dikarenakan setelah 15 sampai 20 detik, fentanyl yang diberikan telah mencapai reseptor yang terdapat di perifer seperti di tracheobronkial, reseptor C fiber Juxta, merangsang pelepasan histamin oleh mast cell di paru ataupun telah mencapai pusat batuk di medulla. Konsentrasi fentanyl yang meningkat cepat di dalam plasma sehingga mencapai batas ambang rangsang (*threshold*) untuk terjadinya reflek batuk akibat fentanyl (FIC) di medulla diperkirakan mendasari terjadinya hal tersebut.^{13,14}

Oleh karena pentingnya rentang waktu pemberian obat, maka pada penelitian ini betul betul dicermati saat yang tepat pemberian pre-emptive fentanyl ataupun plasebonya. Sehingga diharapkan faktor perancu berupa ketidak seragaman waktu memasukkan obat yang sangat mempengaruhi terjadinya efek batuk dapat dihindarkan. Setiap memasukkan obat selalu dilakukan pengontrolan dengan pemantau waktu (*timer*). Faktor kecepatan dan kelancaran jalur intravena juga merupakan perhatian saat akan memulai memasukkan obat, karena hal ini dapat pula mempengaruhi kecepatan masuknya obat yang diberikan. Dengan upaya-upaya ini diharapkan proses

pengambilan sampel dapat sesuai dengan yang direncanakan pada cara kerja penelitian yang sudah disusun sebelumnya.

Dalam penelitian ini pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg intravena satu menit sebelum bolus intravena fentanyl 2 µg/kgBB walaupun menunjukkan kecenderungan menurunkan kejadian FIC akan tetapi secara statistik tidak dapat menekan terjadinya FIC secara signifikan. Pemberian pre-emptive fentanyl yang menunjukkan kecenderungan menurunkan FIC ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Diantaranya adalah dengan pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg, peningkatan tiba-tiba konsentrasi fentanyl dalam plasma yang dapat merangsang treshold FIC dapat di cegah. Selain itu pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg dapat menurunkan pelepasan neurotransmitter di ujung saraf yang pada akhirnya dapat mengurangi rangsangan terjadinya FIC. Seperti di jelaskan dalam tinjauan pustaka, FIC dapat terjadi karena pemberian fentanyl dapat menstimulasi reseptor serabut C (biasa juga disebut J-fiber reseptor), merangsang konstriksi otot polos trakhea, menstimulasi reseptor iritant di trakheobronkial. Pemberian bronkodilator selektif β₂-adrenergik atau NMDA-antagonis seperti ketamin yang dilaporkan dapat menurunkan insiden FIC, memperkuat teori bronkokonstriksi yang menyebabkan terjadinya FIC. Begitu pula teori pelepasan histamin oleh sel mast di paru yang didasari oleh

penelitian yang menyatakan pemberian inhalasi sodium kromoglikat (yang diketahui dapat mencegah degranulasi sel mast) ternyata dapat menurunkan FIC. Yang terakhir adalah teori terjadinya adduksi tiba-tiba dari pita suara atau area supraglotis yang disebabkan oleh kejadian rigiditas otot akibat pemberian opioid (fentanyl). Penelitian ini menunjukkan efek pre-emptive fentanyl yang tidak signifikan secara statistik dalam menurunkan insiden FIC. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian terdahulu oleh K.-C. Hung, dimungkinkan hal ini dikarenakan dosis pre-emptive fentanyl yang digunakan dalam penelitian ini perlu diperbesar, selain itu faktor jumlah sampel juga dapat mempengaruhi hasil penelitian secara statistik.¹²

Penelitian ini tidak mengevaluasi efek samping dari pemberian pre-emptive fentanyl yang diberikan satu menit sebelum bolus intravena fentanyl, akan tetapi selama proses penelitian tidak ditemukan adanya efek samping yang muncul dari fentanyl. Tidak ada sampel yang terpaksa dikeluarkan dari penelitian akibat efek samping yang mempengaruhi penelitian.

SIMPULAN

Pemberian pre-emptive fentanyl 25 µg dapat menurunkan insiden FIC (*Fentanyl Induce Cough*) namun secara statistik tidak bermakna. Perlu dilakukan penelitian berikutnya dengan dosis pre-emptive fentanyl yang berbeda untuk lebih mengetahui rentang dosis pre-

emptive fentanyl yang tepat untuk dapat menurunkan insiden FIC (*Fentanyl Induce Cough*). Pada penelitian selanjutnya juga perlu diteliti mengenai teknik dan agen lainnya sebagai alternatif lain dalam mengurangi insiden FIC serta mekanisme FIC dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi terjadinya FIC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Egan TD. Opioids. In : Miller RD, Pardo MC, editors. *Basics of Anesthesia* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.115-25
2. Coda BA. Opioids. In : Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.353-83
3. Ambesh SP, Singh N, Gupta DA, Singh U. Huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevent fentanyl-induced coughing: A prospective, randomized and controlled study. *Br J Anaesth* 2010 ; 104 : 40-3
4. Tweed WA, Dakin D. Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg*, 2001; 92: 1442-3
5. Bohrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administration through a central venous catheter. *Anaesthesia*, 1990; 45: 18-21
6. Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth*, 1991; 38: 330-4
7. Lui PW, Hsing CH, Chu YL. Terbutalin inhalation Suppresses Fentanyl-Induced Coughing. *Can J. Anaesth* 1999; 43: 1217-9
8. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, Bose N, Dhiraj S, Sahu D, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium cromoglicate suppress coughing induced by IV fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50(3): 297-300
9. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, Lin CJ, Yen HM, Mok MS. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl

- induced cough. *Can J Anaesth* 2004; 51: 654-9
10. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine 0,5 mgkg⁻¹ effectively suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2005; 52: 172-5
11. Lin JA, Fe Chang Chen, Lee MS, Horng HC, Cherng CW, Yeh CC. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 649-55
12. Hung KC, Chen CW, Lin VCH, Weng HC, Hsieh SW. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Journal of Association of Anesth. Of Great Britain and Ireland* 2010; 65: 4-7
13. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, Lee MS, Lin SL, Sheen MJ. Premedication with intravenous low dose ketamin suppresses fentanyl-induced cough. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19: 53-6
14. Oshima T, Kasuya Y, Okumura Y, Murakami T, Dohi S. Identification of Independent Risk Factors for Fentanyl-Induced Cough. *Can J Anaesth* 2006; 53(8); 753-8