



Perbandingan Efektivitas antara Ivabradin 5 mg dengan Bisoprolol 5 mg dalam Menjaga Stabilitas Hemodinamik pada Tindakan Laringoskopi Intubasi

Dany Surya Putra^{1*}, Syafri Kamsul Arif¹, Syamsu Hilal Salam¹, Ramli Ahmad¹,
Andi Salahuddin¹, Muhammad Rum¹

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i2.294

ABSTRAK

Latar Belakang: Tindakan laringoskopi intubasi dapat menyebabkan komplikasi berupa peningkatan tekanan darah dan laju jantung dan dapat merugikan pasien dengan faktor penyulit kardiovaskular, peningkatan tekanan intrakranial dan anomali pembuluh darah. Berbagai prosedur dilakukan untuk menstabilkan fluktuasi hemodinamik selama tindakan laringoskopi intubasi, salah satunya dengan pemberian agen beta-bloker (Bisoprolol). Pemberian bisoprolol pada beberapa penelitian dapat menyebabkan efek samping seperti hipotensi dan bradikardi. Salah satu obat yang dianggap dapat menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi dengan efek minimal adalah dengan pemberian Ivabradine yang bekerja dengan mengatur depolarisasi diastolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas pemberian Ivabradin 5 mg dan Bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi.

Metode: Uji klinis acak tersamar ganda dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada Juli-Agustus 2022. Sampel adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah menggunakan SPSS 25. Analisis menggunakan Uji T berpasangan, *Mann-Whitney* dan *Wilcoxon* dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,005$).

Hasil: Terjadi penurunan tekanan arteri rerata dan penurunan laju jantung setelah selesai induksi (T2-T0) yang lebih besar pada kelompok Bisoprolol ($p < 0,05$). Tekanan arteri rerata pada T1-T0, T3-T0, T3-T2 tidak ada perubahan yang signifikan secara statistik.

Simpulan: Pemberian Ivabradin 5 mg lebih efektif dibandingkan Bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan tekanan arteri rerata dan laju jantung pada tindakan laringoskopi intubasi.

Kata Kunci: Bisoprolol; Ivabradin; Laringoskopi Intubasi



Comparison of the Effectiveness of Ivabradine 5 mg with Bisoprolol 5 mg in Maintaining Hemodynamic Stability in Laryngoscopy Intubation

Dany Surya Putra^{1*}, Syafri Kamsul Arif¹, Syamsu Hilal Salam¹, Ramli Ahmad¹, Andi Salahuddin¹, Muhammad Rum¹

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i2.294

ABSTRACT

Background: Laryngoscopy intubation can cause complications in the form of increased blood pressure and heart rate. This can be detrimental to patients with cardiovascular complications, increased intracranial pressure, and vascular anomalies. Various procedures are performed to stabilize hemodynamic fluctuations during laryngoscopy intubation, one of which is the administration of beta-blocking agents (Bisoprolol). In some studies, the administration of Bisoprolol can cause side effects such as hypotension and bradycardia. One drug considered to maintain hemodynamic stability in laryngoscopy intubation with minimal effects is the administration of Ivabradine, which works by regulating diastolic depolarization. This study aim is to compare the effectiveness of Ivabradine 5 mg and Bisoprolol 5 mg in maintaining hemodynamic stability in laryngoscopy intubation.

Methods: This double-blind randomized clinical trial was conducted at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar in July-August 2022. The sample was the entire population that met the inclusion and exclusion criteria. The data were processed using SPSS 25. The analysis used paired T-test, Mann-Whitney, and Wilcoxon with a 95% confidence level ($p < 0.005$).

Results: There was a significant decrease in the mean arterial pressure and decrease in heart rate after induction (T2-T0) in the Bisoprolol group ($p < 0.05$). The mean arterial pressure at T1-T0, T3-T0, T3-T2 did not statistically significant.

Conclusion: Ivabradine 5 mg was more effective than Bisoprolol 5 mg in maintaining the stability of mean arterial pressure and heart rate in laryngoscopy intubation.

Keywords: Bisoprolol; Ivabradine; Laryngoscopy Intubation

PENDAHULUAN

Dalam tindakan laringoskopi dan intubasi terdapat komplikasi yang dapat dialami seorang pasien disebabkan baik oleh respon mekanik dari tindakan itu sendiri maupun respon kelenjar adrenergik. Komplikasi tersebut berupa peningkatan tekanan darah (TD) dan peningkatan laju jantung (LJ).¹ Selama tindakan laringoskopi dan intubasi, peningkatan tekanan darah berkisar 40-50% dan peningkatan laju jantung berkisar 20%, hal ini berhubungan dengan pelepasan katekolamin oleh kelenjar adrenergik.²⁻⁴ Peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung saat tindakan laringoskopi dan intubasi ini dapat merugikan pasien, terutama pasien-pasien yang memiliki faktor penyulit kardiovaskular, peningkatan tekanan intrakranial, dan anomali pembuluh darah otak.⁵

Kestabilan hemodinamik merupakan prioritas utama selama tindakan operatif. Komplikasi fluktuasi hemodinamik perioperatif telah umum dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.^{6,7} Pilihan teknik premedikasi dan anestesi dapat memengaruhi respons stres neurohormonal dengan memodulasi jalur patofisiologis. Oleh karena itu, manajemen perioperatif yang memadai dipandu oleh pemantauan hemodinamik yang efektif dan tepat waktu dapat membantu mengurangi risiko komplikasi akibat fluktuasi hemodinamik dan dengan demikian berpotensi memperbaiki luaran klinis pascaoperatif pasien.^{8,9}

Sejauh ini telah banyak prosedur yang digunakan dalam menstabilkan fluktuasi hemodinamik perioperatif salah satunya adalah dengan beta-blocker seperti penelitian Sapio *et al.* dan Arora *et al.* yang menunjukkan peranan ajuvan beta bloker dalam anestesi umum.^{10,11} Bisoprolol adalah beta bloker kardioselektif yang mekanisme kerjanya dikaitkan dengan hambatan reseptor beta-1 (β_1). Penelitian Nair menyimpulkan bahwa penggunaan premedikasi bisoprolol oral sebagai beta bloker kerja panjang efektif dalam menurunkan perdarahan intraoperatif dan meningkatkan kondisi lapang pandang selama operasi.¹² Berdasarkan penelitian Sapio *et al.* dan Arora *et al.* pada pasien yang menjalani tindakan pembedahan, disebutkan bahwa beta-blocker dapat menyebabkan efek samping

seperti hipotensi, bradikardi, dan luaran klinis yang buruk selama periode perioperatif. Salah satu obat yang digadangkan dapat menangani fluktuasi hemodinamik perioperatif pada beberapa literatur terbaru dan menggantikan peran beta-blocker adalah Ivabradin.^{10,11}

Ivabradin dapat menjadi terapi alternatif dari *beta-blocker* karena efeknya yang bersifat kronotropik negatif tanpa efek yang signifikan terhadap tonus vaskuler dan kontraktilitas, serta efek samping yang lebih minimal.¹³ Pada penelitian Rajesh *et al.* yang melibatkan 50 orang pasien dan menggunakan plasebo dan ivabradin sebagai agen untuk mencegah perubahan hemodinamik pada pasien yang diberikan tatalaksana laringoskopi dan intubasi endotrakeal, didapatkan bahwa ivabradin memberikan efek penurunan denyut jantung yang baik, sedikit penurunan tekanan darah, proteksi yang baik terhadap respon kardiovaskuler abnormal selama periode perioperatif, respon yang baik pada saat intubasi, dan efek samping yang minimal atau hampir tidak ada. Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan bahwa ivabradin adalah agen pilihan yang sederhana, aman, ekonomis, mudah digunakan, dan dapat menstabilkan hemodinamik selama tindakan laringoskopi, intubasi, serta selama periode perioperatif hingga pascaoperatif.¹⁴

Sejauh ini masih sedikit literatur yang membahas mengenai penggunaan perioperatif ivabradin, oleh karena itu kami tertarik untuk menguji pemberian bisoprolol 5 mg dan ivabradin 5 mg sebagai pre medikasi per oral sebelum prosedur laringoskopi dan intubasi untuk mengetahui perbandingan efektivitas keduanya dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak tersamar ganda yang dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada pada Juli-Agustus 2022. Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik penelitian Biomedis pada Manusia dari Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur

laringoskopi dan intubasi dengan anestesi umum, berumur 16 sampai 65 tahun. Sampel adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian. Perkiraan besar sampel minimal untuk uji klinis mengikuti Sudigdo sehingga diperoleh nilai 20 sampel per grup. Total 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi diikuti dalam penelitian ini. Kriteria inklusi meliputi: persetujuan pasien dan dokter primer yang merawat, pasien yang akan menjalani laringoskopi dan intubasi dengan prosedur anestesi umum, PS ASA 1-2, umur 16-65 tahun, Indeks Massa Tubuh (IMT) 18,5-25 kg/cm. Kriteria eksklusi meliputi: ada riwayat penyakit kardiovaskular, respirasi, serebrovaskular dan metabolik; ada riwayat hipersensitivitas terhadap Bisoprolol dan Ivabradin, ada riwayat gangguan fungsi hati dan ginjal. Kriteria *drop out* meliputi: Tindakan laringoskopi dan intubasi dilakukan lebih dari satu kali percobaan dan waktunya lebih dari 30 detik; Tekanan arteri rerata lebih dari 25% dari tekanan arteri basal (T0), meskipun pengaturan vaporizer isofluran (volume%) telah ditingkatkan hingga maksimal 1 volume %; Tekanan arteri rerata kurang dari 60 mmHg, meskipun pengaturan vaporizer isofluran (volume %) telah diturunkan hingga maksimal 1 volume% dan telah diberikan *rescue* ephedrine 5 – 10 mg iv; Laju jantung kurang dari 50 kali/menit meskipun telah diberikan *rescue* atropin 0,5 mg iv.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dibagi secara acak ke dalam kelompok Ivabradin

(KI) dan kelompok Bisoprolol (KB) yang mendapatkan premedikasi 90 menit sebelum waktu induksi anestesi. Kemudian dilakukan pengukuran dan pencatatan hemodinamik berupa tekanan arteri rerata (TAR) dan laju jantung (LJ) pada saat persiapan tindakan laringoskopi intubasi (T0), saat alat pemantauan rutin terpasang (T1), saat onset pelumpuh otot tercapai dalam 1,5 menit (T2), pada menit ke-1 (T3), menit ke-3 (T4), menit ke-5 (T5) dan menit ke-10 (T6) ketika dilakukan prosedur laringoskopi intubasi.

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik untuk semua variabel yang diteliti. Data kemudian ditabulasi menggunakan Microsoft Excel, analisis statistik menggunakan SPSS for Windows 25.0 dengan Uji T berpasangan, *Mann-Whitney* dan *Wilcoxon* dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,005$).

HASIL PENELITIAN

Pada Tabel 1, dapat dilihat karakteristik sampel penelitian antara lain usia, berat badan (BB), tinggi badan (TB), indeks massa tubuh (IMT), status fisik (ASA PS), dan Mallampati. Usia, berat badan, tinggi badan, ASA PS, dan Mallampati diuji dengan *Mann-Whitney* dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Sama halnya dengan indeks massa tubuh yang tidak berbeda bermakna melalui uji T tidak berpasangan ($p > 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Ivabradin Median (Min-Max) Mean±SD	Bisoprolol Median (Min-Max) Mean±SD	
Usia ^a	33 (16-58)	46,5 (17-62)	0,121
Berat Badan (kg) ^a	55 (42-82)	58,5 (45-78)	0,265
Tinggi Badan (cm) ^a	157 (142-170)	160 (150-168)	0,265
IMT (m/kg2) ^b	22,31±2,35	23,06±3,17	0,395
ASA PS ^a	1 (1-2)	2 (1-2)	0,108
Mallampati ^a	2 (1-2)	2 (1-2)	0,341

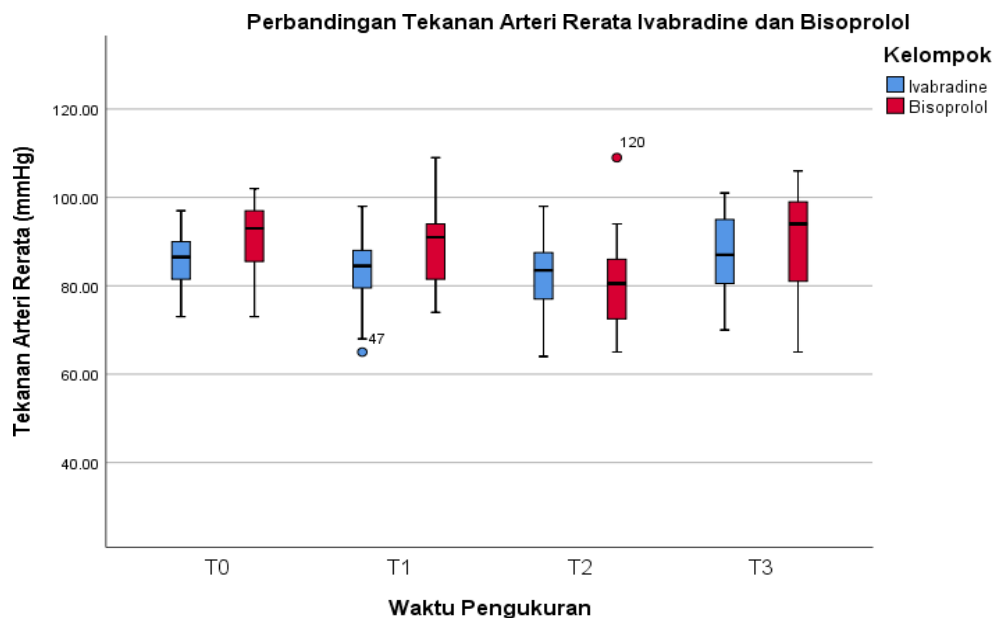
^aData diuji dengan *Mann-Whitney*

^bData diuji dengan Uji T tidak berpasangan $p < 0.05$ dinyatakan bermakna

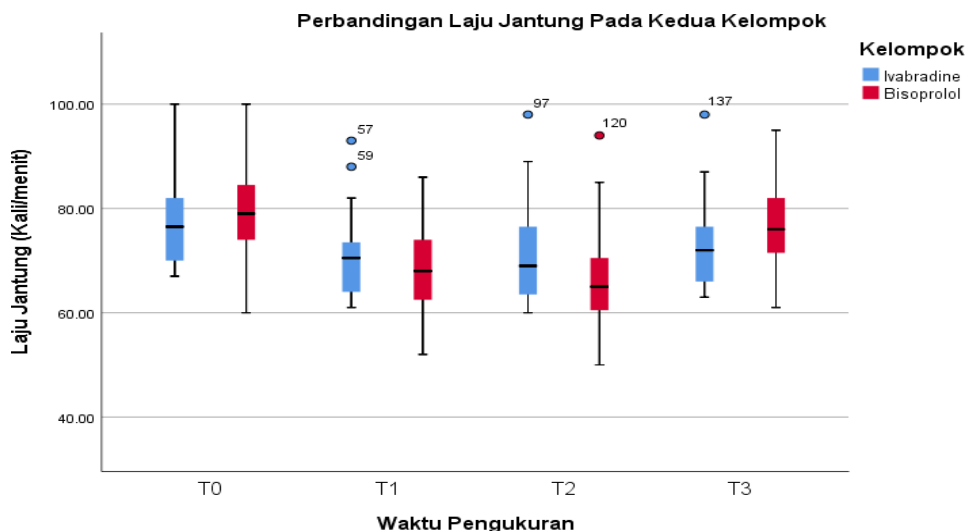
Pada Grafik 1. dapat dilihat perubahan tekanan arteri rerata (TAR) pada kelompok Ivabradin dan Bisoprolol dari waktu ke waktu. Pada kelompok Ivabradin, TAR basal (TAR0) cenderung stabil dibandingkan saat masuk ke kamar operasi (TAR1). Tekanan arteri rerata sebelum intubasi (TAR 2) tidak berbeda bermakna dengan tekanan arteri rerata basal (TAR 0). Tekanan arteri rerata setelah intubasi lebih tinggi setelah intubasi (TAR 3) dibandingkan dengan sebelum intubasi (TAR 2) namun tidak berbeda dengan tekanan arteri

awal (TAR 0). Pada kelompok Bisoprolol, tekanan arteri rerata basal (TAR 0) cenderung stabil dibandingkan saat masuk ke kamar operasi (TAR 1). Tekanan arteri rerata sebelum intubasi (TAR 2) lebih rendah daripada tekanan arteri rerata basal (TAR 0). Tekanan arteri rerata lebih tinggi setelah intubasi (TAR 3) dibandingkan dengan sebelum intubasi (TAR 2) dan signifikan secara statistik ($p < 0,05$) namun tidak berbeda dengan tekanan arteri awal (TAR 0).

Grafik 1. Perbandingan tekanan arteri rerata ivabradin dan bisoprolol



Grafik 2. Perbandingan laju jantung ivabradin dan bisoprolol



Pada Grafik 2. dapat dilihat perubahan laju jantung pada kelompok Ivabradin dan Bisoprolol dari waktu ke waktu. Pada kelompok Bisoprolol, laju jantung saat masuk kamar operasi (LJ1) lebih rendah dibandingkan laju jantung basal (LJ0). Induksi anestesi menyebabkan penurunan laju jantung yang diperlihatkan dari laju jantung yang rendah pada saat setelah induksi (LJ2) dibandingkan dengan laju jantung basal (LJ0) yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Berikutnya, terjadi peningkatan laju jantung yang signifikan setelah intubasi (LJ3) dibandingkan dengan sebelum intubasi (LJ2) yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Laju jantung pasca intubasi lebih rendah daripada laju jantung basal dan laju jantung sebelum intubasi (LJ2) namun tidak

signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Sedangkan pada kelompok Ivabradin, Laju jantung saat masuk kamar operasi (LJ1) lebih rendah dibandingkan laju jantung basal (LJ0). Induksi anestesi menyebabkan penurunan laju jantung yang diperlihatkan dari laju jantung yang rendah pada saat setelah induksi (LJ2) dibandingkan dengan laju jantung basal (LJ0) yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Berikutnya, terjadi peningkatan laju jantung yang signifikan setelah intubasi (LJ3) dibandingkan dengan laju jantung sebelum intubasi (LJ2) yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Laju jantung pasca intubasi lebih rendah daripada laju jantung basal dan laju jantung sebelum intubasi (LJ2) namun tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Tabel 2. Perbandingan perubahan tekanan arteri rerata dan laju jantung antar kelompok

Variabel	Kelompok	T1 – T0		T3 – T0		T3 – T2		T2 – T0	
		Mean±SD/ Median (Min-Max)	p	Mean±SD/ Median (Min-Max)	p	Mean±SD/ Median (Min-Max)	p	Mean±SD/ Median (Min-Max)	p
Delta TAR	Bisoprolol	-2,05±7,19		-0,35±15,03		9,8±14,75		-12 (-27-8)	
	Ivabradin	-2,4±6,92	0,876	1,6±10,22	0,634	4,6±5,58	0,153	-4,5 ((-14-21)	0,01 ^b
Delta LJ	Bisoprolol	-12 (-36-19)		-3,65±11,16		8,9±11,07		-13,5 (-34-11)	
	Ivabradin	-6 (-19-20)	0,042 ^b	-3,7±8,63	0,987	1,9±4,46	0,015 ^a	-5,0 (-21-21)	0,021 ^b

^aData diuji dengan *Mann-Whitney*

^bData diuji dengan Uji T tidak berpasangan $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efek Ivabradin 5 mg dan Bisoprolol 5 mg dalam menjaga kestabilan hemodinamik pada tindakan laringoskopi intubasi. Pada penelitian ini dilakukan pengukuran dari rentang T0-T6, namun hanya dari T0- T3 yang diperbandingkan karena hasil yang didapatkan dari T4-T6 tidak signifikan secara statistik. Hal ini terjadi karena pada T4-T6 sudah ada efek *maintenance* anestesi sehingga hemodinamik sudah stabil dan perubahan

tekanan arteri rerata dan laju jantung tidak lebih dari 20% tekanan arteri rerata dan laju jantung basal (T0). Alasan inilah sehingga peneliti hanya memberikan pembahasan pada perubahan hemodinamik dari T0-T3.

Pada perbandingan perubahan hemodinamik antra waktu, pemberian bisoprolol dapat menekan terjadinya peningkatan tekanan arteri rerata pada saat setelah tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal, namun menyebabkan penurunan tekanan arteri rerata pada saat

sebelum tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sapio *et al.* dan Arora *et al.* pada pasien yang menjalani tindakan pembedahan, disebutkan bahwa beta-blocker dapat menyebabkan efek samping seperti hipotensi dan dapat menyebabkan luaran klinis yang buruk selama periode perioperatif. Sedangkan pemberian Ivabradin dapat mencegah terjadinya perubahan arteri rerata pada saat tindakan laringoskopi dan intubasi trakeal. Hal ini sesuai dengan penelitian Rajesh *et al.* pada yang melibatkan 50 orang pasien dan menggunakan plasebo dan ivabradin sebagai agen untuk mencegah perubahan hemodinamik pada pasien yang diberikan tatalaksana laringoskopi dan intubasi endotrakeal, didapatkan bahwa ivabradin memberikan efek penurunan tekanan darah serta respon yang baik pada saat intubasi, dan efek samping yang minimal atau hampir tidak ada.¹⁴

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya perbedaan secara statistik antara laju jantung basal dan setelah intubasi. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ivabradin maupun bisoprolol dapat menekan terjadinya lonjakan hemodinamik utamanya laju jantung pada saat tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal. Hal ini sesuai dengan penelitian Rajesh *et al.* yang menggunakan plasebo dan ivabradin sebagai agen untuk mencegah perubahan hemodinamik pada pasien yang diberikan tatalaksana laringoskopi dan intubasi endotrakeal, didapatkan bahwa ivabradin memberikan efek penurunan denyut jantung yang baik, proteksi yang baik terhadap respon kardiovaskuler abnormal selama periode perioperatif, respon yang baik pada saat intubasi, dan efek samping yang minimal atau hampir tidak ada.¹⁴

Perubahan hemodinamik antarkelompok antara Ivabradin dan Bisoprolol pada penelitian ini menunjukkan peningkatan laju jantung pada kelompok bisoprolol lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok ivabradin sebelum dan sesudah tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal. Hal ini menunjukkan bahwa ivabradin dapat lebih menekan peningkatan laju jantung pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal jika dibandingkan dengan bisoprolol. Namun penurunan tekanan arteri rerata dan laju jantung

pada kelompok ivabradin, selisihnya lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok bisoprolol yang bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rajesh *et al.* yang menggunakan ivabradin sebagai agen untuk mencegah perubahan hemodinamik pada pasien yang diberikan tatalaksana laringoskopi dan intubasi endotrakeal, didapatkan bahwa ivabradin memberikan efek penurunan denyut jantung yang baik, sedikit penurunan tekanan darah, proteksi yang baik terhadap respon kardiovaskuler abnormal selama periode perioperatif, respon yang baik pada saat intubasi, dan efek samping yang minimal atau hampir tidak ada. Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan bahwa ivabradin adalah agen pilihan yang sederhana, aman, ekonomis, mudah digunakan, dan dapat menstabilkan hemodinamik selama tindakan laringoskopi, intubasi, serta selama periode perioperatif hingga pascaoperatif.¹⁴ Sehingga dapat dikatakan bahwa penggunaan ivabradin dapat menggantikan fungsi bisoprolol dikarenakan efek penekanan laju jantung yang lebih baik jika dibandingkan dengan bisoprolol.

SIMPULAN

Pada penelitian uji klinis acak tersamar ganda pada pemberian Ivabradin dan bisoprolol ditemukan, tekanan arteri rerata cenderung stabil dan setara antara kedua kelompok. Sementara laju jantung lebih stabil pada kelompok Ivabradin. Sehingga dapat disimpulkan pemberian Ivabradin 5 mg menunjukkan hasil yang lebih efektif dalam menjaga stabilitas tekanan arteri rerata dan laju jantung pada tindakan laringoskopi intubasi dibandingkan Bisoprolol 5 mg. Hasil ini dapat menjadi dasar pemilihan Ivabradin sebagai obat alternatif yang sederhana dan dapat membantu menjaga stabilitas hemodinamik selama prosedur laringoskopi intubasi. Pada penelitian ini terdapat keterbatasan pada waktu temuan penggunaan ivabradine dan bisoprolol, diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya untuk mengetahui efek dari penggunaan ivabradine maupun bisoprolol baik sebelum dan sesudah tindakan dilakukan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. Lange Medical Books/McGraw-Hill New York. 2006.
2. Kovac, A. L. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996;8:63–79
3. Yoo KY, Lee J, Kim HS, Im WM. Hemodynamic and catecholamine responses to laryngoscopy and tracheal intubation in patients with complete spinal cord injuries. *J Am Soc Anesthesiol.* 2001;95:647–51.
4. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1983;55(9):855–60.
5. Smitha KS, Shukla D, Sathesha M, Rao R, Nethra SS, Kannan S. Comparison of two different doses of dexmedetomidine in attenuating hemodynamic changes during laryngoscopy. *J evol med dent sci.* 2014;3(61):13501–9.
6. Wong, S. S. C. & Irwin, M. G. Perioperative cardiac protection for non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2016;71:29–39.
7. Banerjee A, Mishra S. Use of preoperative single dose ivabradine for perioperative hemodynamic stabilization during non-cardiac elective surgery under general anesthesia: a pilot study. *J Clin Med Res.* 2021;13:343.
8. Ibrahim AN, Atallah RY. Ivabradine versus propranolol given orally in micro laryngoscopic surgeries in attenuating stress response: A comparative prospective double-blind randomized study. *Egypt J Anaesth.* 2016;32:503–11.
9. Vincent J, Pelosi P, Pearse P, Payen D, Perel A, Hoeft A, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care.* 2015;19(1):224.
10. Sapio PL, Gensini GF, Bevilacqua S, Chiti E, Paperetti L, Pratesi C, et al. The role of ivabradine in the incidence of perioperative coronary complications in patients undergoing vascular surgery. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4352-3.
11. Arora V, Awasthi G, Singh R, Singh V. Study of attenuation of hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation using intra-oral ivabradine. *Anesth essays Res.* 2019;13:138.
12. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ. The effect of β -blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1042–6.
13. Pinto BB, Walder B. Heart rate as a predictor and a therapeutic target of cardiac ischemic complications after non-cardiac surgery. A narrative review. *Trends Anaesth. Crit. Care.* 2018;22:26–32.
14. Kunwer R, Joshi M, Pathak S. Prevention of Haemodynamic Changes during Laryngoscopy and Endotracheal Intubation-A Clinical Study of Oral Ivabradine. *Int J Contempt Med Res.* 2016;3:2393–915.