

## LAPORAN PENELITIAN

### Perbandingan Kecepatan Penyuntikan Fentanil 5 Detik dan 20 Detik Terhadap Angka Kejadian *Fentanyl-Induced Cough* (FIC)

Rudyanto Sedono, Eddy Harijanto, Safroni

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

#### Abstrak

Fentanil merupakan analgetik opioid yang hampir selalu digunakan sebagai co-induksi di ruang operasi. Namun penggunaan fentanil intravena bisa menimbulkan batuk yang dikenal juga sebagai *fentanyl-induced cough* (FIC). Batuk merupakan hal yang tidak diinginkan saat induksi karena bisa menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, tekanan intraokular dan tekanan intraabdominal. Kejadian FIC salah satunya dihubungkan dengan kecepatan penyuntikan fentanil. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan antara kecepatan penyuntikan fentanil 5 detik dan 20 detik terhadap angka kejadian dan derajat FIC pada pasien ras Melayu yang menjalani anestesia umum di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda terhadap 124 pasien ras Melayu yang menjalani operasi dengan anestesia umum di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok (kelompok kecepatan 5 detik dan kecepatan 20 detik). Pasien secara acak diberikan fentanil 2 mcg/kgBB sebagai co-induksi dengan kecepatan penyuntikan 5 detik atau 20 detik. Insiden dan derajat FIC dicatat pada masing-masing kelompok. Derajat FIC dibagi berdasarkan jumlah batuk yang terjadi, yaitu ringan (1–2 kali), sedang (3–5 kali) dan berat (>5 kali). Analisis data dilakukan dengan uji *Chi-square* dan uji Kolmogorov-Smirnov sebagai uji alternatif. Insiden FIC pada kelompok 20 detik lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok 5 detik, 8.07% vs 29.03% ( $p < 0.05$ ). Derajat FIC antara kedua kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ). Insiden dan derajat FIC lebih rendah pada kelompok 20 detik dibanding dengan kelompok 5 detik pada penggunaan fentanil 2 mcg/kgBB sebagai co-induksi.

**Kata kunci :** Fentanil, *fentanyl-induced cough* (FIC), kecepatan penyuntikan,

### Comparison of Fentanyl Injection Rate Between 5 Seconds And 20 Seconds To Fentanyl-Induced Cough (FIC)

#### Abstract

Fentanyl, an analgesic opioid, is commonly used by anaesthesiologists in the operating room as co-induction. However, co-induction of intravenous fentanyl bolus is associated with coughing, known as *fentanyl-induced cough* (FIC). Coughing during anesthesia induction is undesirable as it is associated with increased intracranial, intraocular, and intraabdominal pressures. Incidence of FIC is associated with injection rate of fentanyl. This study compared the incidence and severity of FIC between 5 seconds and 20 seconds fentanyl injection rate in Melayan race patients in Cipto Mangunkusumo hospital. This was a double blind randomized study in Melayan race patients that underwent operations with general anesthesia at Cipto Mangunkusumo hospital. 124 subjects were included in the study and divided into 2 groups (5 seconds and 20 seconds group). Subjects were randomized to receive co-induction fentanyl 2 mcg/kgBW with either 5 second or 20 seconds injection rate. The incidence and severity of FIC were recorded in each group. Based on the number of coughs observed, cough severity was graded as mild (1–2), moderate (3–5), or severe (>5). Data was analyzed by Chi-square and Kolmogorov-Smirnov test. The incidence of FIC was significantly lower in the 20 seconds group than in the 5 seconds group, 8.07% vs 29.03% ( $p < 0.05$ ). The severity of FIC was statistically not significant in both groups ( $p > 0.05$ ). Incidence and severity of FIC was lower in the 20 seconds group compared with the 5 seconds group in co-induction using fentanyl injection 2 mcg/kgBW.

**Key words :** *Fentanyl, fentanyl-induced cough (FIC), rate of injection*

## Pendahuluan

Fentanil merupakan analgetik opioid yang hampir selalu digunakan sebagai ko-induksi pada pasien-pasien yang menjalani anestesia umum. Penggunaan fentanil intravena sebagai ko-induksi bisa menimbulkan batuk yang dikenal dengan istilah *fentanyl-induced cough* (FIC). Angka kejadian FIC mencapai 65%. Terjadinya FIC pada saat induksi anestesia merupakan hal yang tidak menyenangkan bagi pasien. *Fentanyl-induced cough* juga menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, tekanan intraokular dan tekanan intraabdominal.<sup>1</sup>

Data awal di RSCM bulan April 2014 selama 10 hari menunjukkan angka kejadian FIC 30% pada pasien yang menjalani anestesia umum dengan analgetik fentanil intravena sebagai ko-induksi, dengan rerata kecepatan penyuntikan fentanil 5 detik.

Kejadian FIC bisa dicegah melalui cara farmakologi dan non-farmakologi. Namun pencegahan FIC secara farmakologi (menggunakan obat-obatan seperti klonidin, efedrin, lidokain, deksmedetomidin dan lain-lain) disamping menambah biaya juga menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.<sup>1-3</sup> Salah satu faktor non-farmakologi yang mempengaruhi kejadian FIC adalah kecepatan penyuntikan fentanil.

Penelitian tentang pengaruh kecepatan penyuntikan fentanil terhadap angka kejadian FIC di Indonesia (pada ras Melayu) khususnya di RSCM belum pernah dilakukan. Penelitian Lin dkk.<sup>15</sup> di China (pada ras Mongoloid) dengan menggunakan fentanil 1.5 mcg/kgBB intravena mendapatkan angka kejadian FIC secara signifikan lebih rendah pada penyuntikan fentanil yang lebih lama yaitu kecepatan 30 detik dan 15 detik masing-masing 1.3% dan 8% dibanding dengan kecepatan 2 detik (18%). Derajat FIC juga dinilai berdasarkan jumlah batuk yang terjadi, yaitu : ringan (1–2 kali batuk), sedang (3–5 kali batuk) dan berat (>5 kali batuk).

Penelitian ini mencoba melihat pengaruh kecepatan penyuntikan fentanil sebagai ko-induksi terhadap angka kejadian FIC dengan membandingkan antara kecepatan 5 detik dan 20 detik. Kecepatan 5 detik adalah kecepatan rata-

rata-rata penyuntikan fentanil di kamar operasi yang didapatkan dari data awal. Kecepatan 20 detik adalah ambang batas kecepatan penyuntikan fentanil untuk terjadinya FIC, dimana menurut sebagian peneliti ambang batas konsentrasi plasma fentanil untuk terjadinya FIC dicapai jika kecepatan penyuntikan dilakukan di bawah 20 detik.

## Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, uji klinis acak tersamar ganda. Kriteria penerimaan yaitu pasien ras Melayu, laki-laki dan perempuan usia 18–65 tahun, ASA 1–2, berat badan 40–90 kg yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesia umum, pasien terencana dan puasa sesuai jadwal tindakan. Pasien setuju menjadi peserta penelitian dan mematuhi aturan penelitian. Kriteria penolakan adalah pasien dengan riwayat asma dan PPOK, menderita ISPA dalam 2 minggu sebelum operasi, pasien dalam terapi bronkodilator atau steroid, perokok (masih merokok atau berhenti merokok <6 bulan), kemungkinan sulit ventilasi dan atau sulit intubasi, berat badan >20% berat badan ideal, kelainan ginjal dan hepar, riwayat alergi opioid dan dalam pengobatan ACE *inhibitor*, serta pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial, cedera mata terbuka, aneurisma aorta dan sinus bradikardi.

Penelitian dilakukan di kamar operasi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta periode April sampai Juni 2014 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo serta persetujuan tertulis dari setiap pasien yang telah mendapat penjelasan (*informed consent*) mengenai tindakan yang akan dilakukan.

Sampel didapatkan dengan teknik *consecutive sampling*. Randomisasi untuk alokasi sampel dilakukan dengan cara randomisasi sederhana dalam bentuk tabel random yang dilakukan oleh asisten peneliti. Kemudian disajikan dengan metode amplop dan amplop tersebut akan dibuka oleh residen anestesi yang akan melakukan tindakan penyuntikan fentanil pada saat pasien telah berada di kamar operasi.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus penelitian analitis kategorik tidak berpasangan. Berdasarkan data awal di RSCM bulan April 2014 yang didapatkan oleh peneliti melalui pengamatan, terdapat 12 kasus FIC dari 41 pasien yang menjalani anestesia umum (sekitar 30%), dengan menetapkan nilai  $\alpha$  sebesar 5% dan nilai  $\beta$  sebesar 20%, maka besar sampel yang diperlukan adalah 62 orang untuk masing-masing kelompok atau 124 orang untuk kedua kelompok.

Sampel yang memenuhi kriteria dibagi menjadi dua kelompok, kelompok I yaitu pasien yang mendapatkan fentanil dosis 2 mcg/kg dengan kecepatan penyuntikan 5 detik dan kelompok II yaitu pasien yang mendapatkan fentanil dosis 2 mcg/kg dengan kecepatan penyuntikan 20 detik. Setelah pasien masuk kamar operasi, pasien dipasang infus perifer di punggung tangan kiri atau kanan. Kemudian dipasang monitor rutin, yaitu tekanan darah (*non invasive blood pressure*), EKG dan *pulse oximetry*.

Sebelum induksi dilakukan, pasien diberikan obat premedikasi yaitu midazolam 1 mg dan dilanjutkan dengan pemberian fentanil dosis 2 mcg/kg berat badan secara intravena sebagai ko-induksi. Fentanil 2 mcg/kgBB pada kelompok I disuntikkan dengan kecepatan 5 detik, sedangkan pada kelompok II disuntikkan dengan kecepatan 20 detik. Kedua kelompok dilakukan pengamatan serta pencatatan selama 2 menit terhitung mulai saat penyuntikan fentanil apakah ada kejadian batuk. Kejadian batuk selama pengamatan dikategorikan sebagai FIC. Pada pasien yang mengalami batuk (FIC) dicatat berapa jumlah batuk yang terjadi untuk selanjutnya akan dibagi

menjadi derajat ringan (1–2 kali batuk), sedang (3–5 kali batuk) dan berat (>5 kali batuk).

Pada kelompok I dan II juga dilakukan pengamatan dan pencatatan efek samping lain yang mungkin terjadi karena penyuntikan fentanil yaitu, depresi pernapasan, rigiditas dinding dada, bradikardi, desaturasi. Pada kelompok I dan II, bila terjadi laju nafas <8 kali/menit atau terjadi desaturasi akan dilakukan pemberian oksigen dan tatalaksana jalan napas. Bila terjadi laju nadi <60 kali/menit atau irama laju nadi menjadi tidak teratur, pasien akan dilakukan tatalaksana resusitasi jantung. Bila terjadi rigiditas dinding dada dilakukan induksi anestesia kalau perlu diberikan pelumpuh otot. Induksi anestesia dilakukan setelah 2 menit pengamatan dan dilakukan sesuai prosedur induksi yang sudah direncanakan oleh tim anestesia di kamar operasi.

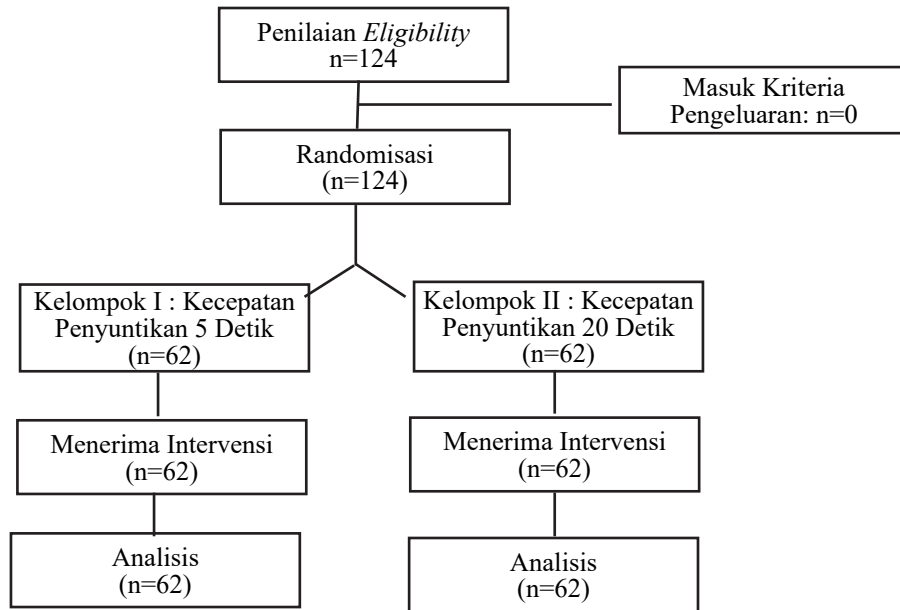
Seluruh data dicatat pada lembar status penelitian (terlampir). Analisis dilakukan dengan uji *Chi Square* bila syarat terpenuhi, atau uji alternatif yaitu uji Fisher. Efek samping disajikan dalam bentuk jumlah (n) dan proporsi (%).

## Hasil

Penelitian ini melibatkan 124 subjek penelitian yang terbagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok fentanil 2 mcg/kgBB kecepatan penyuntikan 5 detik (kelompok I) dan kelompok fentanil 2 mcg/kgBB kecepatan penyuntikan 20 detik (kelompok II). Jumlah subjek penelitian pada masing-masing kelompok 62 orang (Gambar 1). Tidak ada subjek penelitian yang dikeluarkan. Karakteristik subjek penelitian

**Tabel 1 Data Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Kelompok 5 Detik	Kelompok 20 Detik
Usia (tahun)	42,82±14,09	40,10±14,25
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	22,03±3,49	22,38±3,14
Jenis Kelamin		
Laki-laki	30 (48,39%)	28 (45,16%)
Perempuan	32 (51,61%)	34 (54,84%)
Klasifikasi ASA		
ASA 1	14 (22,58%)	21 (33,87%)
ASA 2	48 (77,42%)	41 (66,13%)



Gambar 1 Diagram Alur Subjek Penelitian

Tabel 2 Angka Kejadian FIC

	Kelompok 5 Detik		Kelompok 20 Detik		p
	n	%	n	%	
FIC	18	29.03	5	8.07	0.003*
Tidak FIC	44	70.97	57	91.93	
Total	62	100	62	100	

\*Uji *Chi-Square*

dapat dilihat pada Tabel 1. Angka kejadian FIC pada penggunaan fentanil 2 mcg/kgBB dengan kecepatan penyuntikan 20 detik signifikan lebih rendah dibanding dengan kecepatan penyuntikan selama 5 detik (Tabel 2). Derajat keparahan FIC pada penggunaan fentanil 2 mcg/kgBB kecepatan penyuntikan 5 detik dan 20 detik dapat dilihat pada Tabel 3. Secara klinis pada kelompok 20 detik derajat FIC lebih ringan dibandingkan kelompok 5 detik, namun secara statistik hasil ini tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ), seperti yang terlihat pada Tabel 3.

**Pembahasan**

Berbagai kondisi yang bisa menimbulkan batuk selama penelitian dan akan mempengaruhi hasil

penelitian sudah disingkirkan. Kejadian batuk bisa disebabkan oleh pemakaian obat-obatan selain fentanil. Pada saat masuk kamar operasi, subjek penelitian tidak dalam pengaruh obat. Pasien yang diketahui mempunyai kelainan paru dan penyakit jalan napas lain seperti asma bronkial, PPOK, perokok, hiperreaktif jalan napas sudah dikeluarkan di awal pada saat pengambilan sampel dan tidak dimasukkan sebagai subjek penelitian. Suhu dingin bisa merangsang batuk pada pasien dengan penyakit hiperreaktifitas jalan napas, sehingga pasien-pasien dengan riwayat alergi terhadap suhu dingin tidak dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kondisi hipoksia bisa disingkirkan dengan melihat hasil *pulse oximetry* pada saat pasien masuk kamar operasi. Semua subjek penelitian menunjukkan nilai *pulse oximetry* 98–99% dengan udara ruangan.

**Tabel 3 Derajat FIC pada Masing-Masing Kelompok**

Kelompok	Tidak FIC		FIC								P
			Ringan		Sedang		Berat		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
5 detik	44	70.97	13	20.96	2	3.23	3	4.84	62	100	0.131*
20 detik	57	91.93	3	4.84	2	3.23	0	0	62	100	

\* Uji kolmogorov-smirnov

Sehingga kejadian batuk yang terjadi pada penelitian ini hanya disebabkan oleh karena efek fentanil atau *fentanyl-induced cough* (FIC).

Hasil penelitian ini mendapatkan angka kejadian FIC setelah penyuntikan fentanil 2 mcg/kgBB intravena yang disuntikkan dalam waktu 5 detik dan 20 detik masing-masing 29.03% dan 8.07%. Penelitian sebelumnya di RSCM Jakarta oleh Fauzi R dkk.<sup>4</sup> mendapatkan angka kejadian FIC sebesar 30% pada penggunaan fentanil 2 mcg/kgBB yang diinjeksikan dalam waktu 3–5 detik melalui vena perifer. Kejadian FIC kelompok 5 detik pada penelitian ini hampir sama dengan kejadian FIC pada penelitian Fauzi R dkk.<sup>4</sup>, hal ini disebabkan karena kesamaan pada dosis fentanil yang digunakan, kecepatan penyuntikan, jalur masuk fentanil dan subjek yang diteliti.

Hasil penelitian ini membuktikan kejadian FIC berhubungan dengan kecepatan penyuntikan fentanil. Penyuntikan fentanil secara pelan efektif menurunkan angka kejadian FIC, kejadian FIC menurun dari 29.03% pada kelompok 5 detik menjadi 8.07% pada kelompok 20 detik.

Secara statistik hasil ini berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ). Penelitian Lin dkk.<sup>5</sup> juga mendapatkan penurunan yang signifikan angka kejadian FIC pada penyuntikan fentanil secara pelan, angka kejadian FIC berkurang dari 18% pada kelompok kecepatan 2 detik menjadi 1.3% pada kelompok kecepatan 30 detik ( $p < 0.001$ ). Lin dkk.<sup>5</sup> menggunakan dosis fentanil 100 mcg untuk berat badan 40–69 kg dan 150 mcg untuk berat badan 70–90 kg.

Walaupun hasil penelitian ini dan penelitian Lin dkk.<sup>5</sup> sama-sama membuktikan bahwa kecepatan penyuntikan fentanil secara pelan secara signifikan dapat menurunkan angka kejadian FIC, namun pada kelompok kecepatan 20 detik angka kejadian FIC yang ditemukan

Lin dkk.<sup>5</sup> lebih kecil dibandingkan kecepatan 5 detik pada penelitian ini. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh 3 hal yaitu, Perbedaan dosis fentanil yang digunakan, dimana Lin dkk.<sup>5</sup> tidak menggunakan dosis fentanil berdasarkan berat badan sedangkan pada penelitian ini berdasarkan berat badan yaitu 2 mcg/kgBB.

Perbedaan waktu pengamatan, dimana Lin dkk.<sup>5</sup> mengamati kejadian FIC dibatasi sampai 30 detik setelah penyuntikan fentanil, sedangkan pada penelitian ini pengamatan dilakukan selama 2 menit terhitung saat fentanil mulai diinjeksikan. Perbedaan ras subjek penelitian, dimana Lin dkk.<sup>5</sup> melakukan penelitian pada ras Mongoloid sedangkan penelitian ini pada ras Melayu.

Menurut berat ringannya FIC yang terjadi, pada penelitian ini didapatkan FIC derajat ringan menurun dari 20.96% pada kelompok 5 detik menjadi 4.84% pada kelompok 20 detik. Kejadian FIC derajat sedang sama diantara 2 kelompok yaitu 3.23% baik pada kelompok 5 detik maupun 20 detik. Kejadian FIC derajat berat terjadi penurunan dimana hanya ditemukan pada kelompok 5 detik 4.84% dan tidak ditemukan pada kelompok 20 detik. Secara klinis terlihat bahwa kecepatan penyuntikan fentanil dalam 20 detik menyebabkan kejadian FIC dengan derajat yang lebih ringan dibandingkan kecepatan 5 detik walaupun secara statistik hasil ini tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

Mekanisme FIC belum sepenuhnya dimengerti, namun berbagai teori telah dikemukakan untuk menjelaskan terjadinya FIC antara lain: inhibisi jalur simpatis pusat sehingga vagal predominan, pelepasan histamin, deformasi dinding trakeobronkial yang merangsang reseptor iritan sehingga terjadi reflek bronkokonstriksi dan batuk.<sup>6,7</sup> Pendapat lain menyatakan bahwa FIC kemungkinan tidak dimediasi melalui reflek

vagal, karena pemberian sulfas atropin sebagai *pretreatment* tidak memberikan pengaruh terhadap kejadian FIC.<sup>8</sup> Menurut Bailey<sup>9</sup> terjadinya reflek batuk setelah pemakaian opioid kelihatannya juga berhubungan dengan waktu sirkulasi dan mungkin memberikan nilai klinis berupa waktu sirkulasi vena menuju otak atau *cardiac output*. Makin cepat terjadinya FIC setelah penyuntikan fentanil menggambarkan waktu sirkulasi vena menuju otak atau organ lain makin singkat.

Ada 3 hipotesis utama yang menjelaskan mekanisme terjadinya FIC.<sup>10</sup>

Substan seperti histamin dan neuropeptida yang dilepaskan oleh reseptor  $\mu$ -opioid *pre junctional* setelah penyuntikan fentanil intravena. Adduksi pita suara yang tiba-tiba atau obstruksi supraglotik karena rigiditas otot yang disebabkan oleh fentanil. *Pulmonary chemoreflex* yang dimediasi oleh reseptor iritan atau oleh reseptor vagal *C-fiber* di sekitar pembuluh darah pulmonal.

Mekanisme yang mendasari terjadinya penurunan angka kejadian FIC dengan teknik penyuntikan fentanil secara pelan juga belum sepenuhnya diketahui. Menurut Lin dkk.<sup>5</sup> secara farmakokinetik, durasi penyuntikan obat memengaruhi konsentrasi puncak plasma, dimana makin panjang waktu penyuntikan menghasilkan konsentrasi puncak plasma yang lebih kecil dibanding dengan penyuntikan secara cepat. Ambang terjadinya FIC dengan mudah dicapai pada konsentrasi puncak plasma yang lebih besar. Semakin lama waktu penyuntikan fentanil menyebabkan konsentrasi plasma fentanil tidak mencapai ambang untuk terjadinya FIC sehingga angka kejadian FIC makin berkurang. Memperlambat kecepatan penyuntikan fentanil tidak hanya menurunkan angka kejadian FIC tetapi juga menurunkan derajat FIC.

Menurut Yu H dkk.<sup>11</sup> penyuntikan fentanil secara pelan akan mengurangi stimulasi reseptor-reseptor iritan pada otot polos trakea dan reseptor-reseptor *C-fiber* di pembuluh-pembuluh pulmoner (*pulmonary chemoreflex*) yang pada akhirnya mencegah atau mengurangi terjadinya reflek batuk (FIC). *Pulmonary chemoreflex* adalah salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya FIC, yang dimediasi oleh salah satu reseptor iritan RAR (*rapidly adapting receptors*) atau oleh reseptor vagal *C-fiber* (yang dikenal

juga dengan *J receptors* atau *juxtacapillary receptors*) yang berada dekat pembuluh darah paru. Sekali reseptor ini dirangsang oleh fentanil, terjadi bronkokonstriksi yang tiba-tiba dan batuk akan dicetuskan.

Hung KC dkk.<sup>12</sup> berpendapat bahwa reseptor opioid yang terdapat pada terminal saraf otot trakea, bronkus dan dinding alveolar akan melepaskan neurotransmitter ketika terjadi rangsangan oleh fentanil. Pelepasan neurotransmitter ini bisa terjadi secara tiba-tiba dalam jumlah yang banyak, yaitu pada penyuntikan fentanil secara cepat dan dosis besar. Neurotransmitter merangsang reseptor iritan dan reseptor *C-fiber* di pembuluh pulmoner (*pulmonary chemoreflex*) dan terjadilah FIC. Sebaliknya penyuntikan fentanil secara pelan atau dengan *priming dose* fentanil dosis kecil menyebabkan pelepasan neurotransmitter terjadi secara perlahan dalam jumlah kecil dan tidak mencapai ambang rangsang reseptor untuk terjadinya FIC.

Mulakerja fentanil untuk terjadinya FIC berbeda dengan mulakerja fentanil untuk analgesia. Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Kim JE dkk.<sup>13</sup> melaporkan bahwa mulakerja fentanil untuk FIC rata-rata adalah 15 detik, sedangkan mulakerja fentanil untuk analgesia sekitar 2 menit. Penyuntikan fentanil dalam 15 detik atau di bawah 15 detik menyebabkan fluktuasi konsentrasi plasma yang tiba-tiba, dimana dengan cepat mencapai konsentrasi puncak plasma melewati ambang terjadinya FIC. Pada keadaan ini terjadi rangsangan reseptor iritan pada otot polos trakea dan reseptor *C-fiber* di pembuluh darah paru (*pulmonary chemoreflex*) dan terjadilah batuk (FIC).

Perbedaan kejadian FIC pada ras yang berbeda juga belum bisa dijelaskan sepenuhnya. Penelitian Lin dkk.<sup>5</sup> pada ras Mongoloid menyatakan penyuntikan fentanil secara pelan signifikan menurunkan angka kejadian FIC sedangkan penelitian Schapermeier dkk.<sup>14</sup> pada ras Kaukasoid menyatakan kecepatan penyuntikan fentanil secara pelan tidak signifikan menurunkan angka kejadian FIC. Penelitian ini pada ras Melayu mendapatkan hasil bahwa penyuntikan fentanil secara pelan signifikan menurunkan angka kejadian FIC walaupun angka kejadian FIC yang didapatkan tidak persis samadengan

penelitian Lin dkk.<sup>5</sup> Hubungan antara ras dengan kejadian FIC ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hal-hal yang mendasari perbedaan kejadian FIC pada ras yang berbeda, apakah berkaitan dengan reseptor FIC (reseptor iritan RAR dan reseptor *C-fiber*) atau ada hal lain.

Teknik penyuntikan dan penghitungan waktu yang dilakukan secara manual tanpa menggunakan *syringe pump* merupakan suatu keterbatasan dalam penelitian ini karena berpotensi menyebabkan kerancuan hasil penelitian. Untuk mengatasi potensi kerancuan ini maka pelaku penyuntikan melakukan simulasi sebelum penyuntikan fentanil sampai didapatkan kecepatan penyuntikan yang tepat dan sesuai baik untuk kecepatan 5 detik maupun 20 detik. Penelitian terdahulu tentang perbandingan kecepatan penyuntikan fentanil terhadap kejadian FIC juga menggunakan teknik penyuntikan dan penghitungan waktu secara manual, karena penyuntikan fentanil dengan volume yang kecil dimana rata-rata kurang dari 5 mL dalam waktu 30 detik atau kurang akan sulit dilakukan dengan menggunakan *syringe pump* (berat badan rata-rata 75 kg menggunakan 150 mcg fentanil dengan volume 3 mL).

## Simpulan

Teknik penyuntikan fentanil secara pelan dalam 20 detik merupakan cara sederhana, hemat biaya dan efektif menurunkan angka kejadian FIC serta tidak menimbulkan efek samping lain. Kecepatan penyuntikan fentanil dalam 20 detik secara klinis juga menurunkan tingkat keparahan atau derajat FIC yang terjadi walaupun secara statistik tidak berbeda signifikan dengan kecepatan 5 detik.

## Daftar Pustaka

1. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, Lin CJ, Yeh HM, Mok MS. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl induced cough. *Can J Anesth* 2004; 5: 654–9.
2. Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, Huh BK, Kuo CP, Cherng CH, *et al* . Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 862–5.
3. Yu J, Lu Y, Dong C, Zhu H, Xu R : Premedication with intravenous dexmedetomidine–midazolam suppresses fentanyl-induced cough. *Ir J Med Sci* 2012; 181: 517–20.
4. Fauzi R. Keefektifan Dilusi Fentanil 10 mcg/ml Terhadap Efek Batuk yang Ditimbulkannya. Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Jakarta Juni 2008, Hal 18–23.
5. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, Wu CT, Lin SL, Wong CS. Prolonged injection time and light smoking decreases the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* 2005; 101: 670–4.
6. Stellato C, Cirillo R, Paulis A, Casolaro V, Patella V, Mastronardi P, *et al* . Human basophil/mast cell releasability. IX. Heterogeneity of the effect of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992; 77: 932–40.
7. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, Bose N, Dhiraj S, Sahu D. Salbutamol, beclomethasone, or Sodium chromoglycate suppress coughing induced by i.v. fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50: 297–300.
8. Phua WT, Teh BT, Jong W: Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330–4.
9. Bailey P: Possible Mechanism(s) of Opioid-induced Coughing. *Anesthesiology* 1999; 90: 335.
10. Ai Q, Hu Y, Wang YJ, Wu S, Qin Z, Wang J, *et al* . Pentazocine pretreatment suppresses fentanyl-induced cough. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 747–50.
11. Yu H, Yang XY, Zhang X, Li Q, Zhu T, Wang Y, *et al* . The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing. *Anesthesia* 2007; 62: 919–22.
12. Hung KC, Chen CW, Lin CH, Weng HC, Hsieh: The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4–7.
13. Kim JE, Min SK, Chae YJ, Lee YJ,

- Moon BK, Kim JY. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis. *J Anesth* 2014; 28: 257–66.
15. Schaperneier D, Hopf HB. Fentanyl-induced cough does not depend on injection speed: A randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52: 1071–5.