

Perbandingan Kecepatan Penyuntikan Fentanil 5 Detik dan 20 Detik Terhadap Angka Kejadian Fentayl - Induced Cough (Fic)

Martunus Juddin¹, Galih², Bima Sanjaya³,
^{1,2,3}ITS PKU Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

Alamat : Jl. Tulang Bawang Sel. No.26, Kadipiro, Kec. Banjarsari, Kota Surakarta, Jawa Tengah

Korespondensi penulis: martunusjudin@itspku.ac.id

Abstract. Fentanyl is an opioid analgesic that is used as a co- induction in patients undergoing general anesthesia. The use of intravenous fentanyl can cause a cough known as fentayl-induced cough (FIC). Many cases of Fentayl-induced cough (FIC) are associated with the speed of fentanyl injection. This can lead to adverse effects associated with increased intracranial pressure, intraocular or intraabdominal pressure. To determine the difference in speed of fentanyl injection as co-induction on the incidence of fentayl-induced cough (FIC) by comparing the speed of 5 seconds and 20 seconds. This research method is a quasi-experimental design using post test only control design with Mann Whitney test. Based on the results of the Mann Whitney statistical test, the incidence of FIC between 5 seconds of fentanyl injection and 20 seconds of fentanyl injection in surgical patients was obtained $p < 0.000$ ($p < 0.05$). Based on the results of research and discussion that has been stated with the title "Comparison of 5 seconds and 20 seconds fentanyl injection speed on the incidence of FENTANYL INDUCED COUGH (FIC)" it can be concluded that there is a significant difference from Comparison of 5 seconds and 20 seconds fentanyl injection speed on the incidence of FENTANYL INDUCED COUGH (FIC) in patients with general anesthesia actions at Simo Boyolali Hospital with $p = < 0.000$.

Keywords: Fentanyl, Fentayl- Induced Cough (FIC), Injections

Abstrak. Fentanil merupakan analgetik opioid yang digunakan sebagai ko-induksi pada pasien yang menjalani anestesi umum. Penggunaan fentanil intravena dapat menimbulkan batuk yang dikenal dengan istilah batuk akibat fentayl (FIC). Banyaknya kasus batuk akibat fentayl (FIC) dikaitkan dengan kecepatan penyuntikan fentanil. Hal ini dapat menimbulkan efek samping yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial, tekanan intraokular maupun intraabdomen. Untuk mengetahui perbedaan kecepatan penyuntikan fentanil sebagai ko-induksi terhadap kejadian batuk akibat fentayl (FIC) dengan membandingkan kecepatan penyuntikan fentanil 5 detik dan 20 detik. Metode penelitian ini adalah quasi eksperimen dengan desain post test only control design dengan uji Mann Whitney. Berdasarkan hasil uji statistik Mann Whitney, kejadian FIC antara penyuntikan fentanil 5 detik dengan penyuntikan fentanil 20 detik pada pasien bedah diperoleh nilai $p < 0,000$ ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dikemukakan dengan judul "Perbandingan Kecepatan Penyuntikan Fentanil 5 Detik dan 20 Detik terhadap Kejadian Batuk Akibat Induksi Fentanil (BATUK INDUKSI FENTANYL (FIC))" dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari Perbandingan Kecepatan Penyuntikan Fentanil 5 Detik dan 20 Detik terhadap Kejadian Batuk Akibat Induksi Fentanil (BATUK INDUKSI FENTANYL (FIC)) pada Pasien Tindakan Anestesi Umum di RSUD Simo Boyolali dengan nilai $p = < 0,000$.

Kata Kunci: Fentanyl, Fentayl- Induced Cough (FIC), Penyuntikan

1. LATAR BELAKANG

Fentanil merupakan analgetik opioid yang hampir selalu digunakan sebagai ko-induksi pada pasien-pasien yang menjalani anestesi umum. Penggunaan fentanil intravena sebagai ko-induksi bisa menimbulkan batuk yang dikenal dengan istilah fentayl-induced cough (FIC). Seperti opioid lainnya, fentanil dan turunannya memiliki berbagai efek samping, termasuk mual, pusing, konstipasi, mengantuk, lemah, hipopnea, depresi pernapasan, dan lain sebagainya yang membatasi aplikasi klinisnya (Cao et al., 2017 ; Els et al. , 2017 ; Imam et al., 2018 ; Wiffen et al., 2014). Walaupun telah banyak penelitian yang dilakukan untuk

mengurangi kejadian batuk setelah injeksi fentanil intravena baik secara farmakologi maupun non-farmakologi, hingga saat ini belum ditetapkan terapi standar dalam mencegah terjadinya batuk (Hamam, 2021).

Secara global, prevalensi dari kejadian fentanyl-induced cough (FIC) yang didapat dari beberapa penelitian yaitu menunjukkan bahwa kejadian fentanyl-induced cough (FIC) lebih tinggi terjadi pada bayi dan anak kecil (Golmohammadi et al., 2018; Han et al., 2010). Usia muda merupakan salah satu faktor penting terjadinya kejadian tersebut. Menurut Schäpermeier dan Hopf, (2008) dalam penelitian Chen R, et al., (2020), ditemukan bahwa populasi Asia (28%) lebih sensitif terhadap analog fentanil dibandingkan populasi Eropa (3–6%). Menurut Rudyanto, S et al (2016), Angka kejadian fentanyl-induced cough (FIC) mencapai 65%. Terjadinya pada saat induksi anesthesia merupakan hal yang tidak menyenangkan bagi pasien fentanyl-induced cough (FIC) karena menyebabkan peningkatan tekanan intracranial, tekanan intraokular dan tekanan intraabdominal. Kejadian fentanyl-induced cough (FIC) salah satunya dihubungkan dengan kecepatan penyuntikan fentanil.

Menurut El Baissari et al., (2014) dan Shuying et al., (2016), Faktor yang mempengaruhi fentanyl-induced cough (FIC) antara lain kondisi fisik pribadi (jenis kelamin, usia, ras, riwayat merokok, riwayat penyakit, dan lain-lain) dan analog fentanil (jenis, dosis, konsentrasi, tempat suntikan, laju injeksi, dan lain – lain). Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa kejadian batuk yang disebabkan oleh pemberian analog fentanil intravena sebanding dengan dosisnya. Menurut Chen R, et al., (2020), kejadian batuk yaitu 3-6% ketika 1,5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil disuntikkan pada kecepatan 2, 5 dan 10 detik, bahwa kecepatan injeksi tidak berhubungan dengan kejadian batuk. Kemudian perpanjangan waktu injeksi lebih lanjut dapat mengurangi kejadian fentanyl-induced cough (FIC). Adapun ketika waktu penyuntikan diperpanjang hingga 30 detik, kejadian batuk menurun menjadi 1,3%. Pemberian 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil melalui jalur cairan intravena lambat dengan laju 0,058 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ s}^{-1}$ selama induksi mengurangi insiden fentanyl-induced cough (FIC) dibandingkan melalui injeksi langsung 9,1% vs. 55,9%, begitu pula derajat keparahan (Liu et al., 2017). Hal ini didukung penelitian menurut hasil penelitian Chen R, et al., (2009) menunjukkan bahwa semakin rendah laju injeksi, semakin rendah kejadian dan semakin tertunda waktu kejadian batuk.

Kejadian fentanyl-induced cough (FIC) bisa dicegah melalui cara farmakologi dan non-farmakologi. Namun pencegahan kejadian ini secara farmakologi (menggunakan obat- obatan seperti klonidin, efedrin, lidokain, deksmedetomidin dan lain-lain) disamping menambah biaya juga menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Salah satu faktor non farmakologi yang memengaruhi kejadian fentanyl-induced cough (FIC) adalah kecepatan

penyuntikan fentanil yang mengakibatkan lama tinggal di rumah sakit.(Rudyanto, S et al, 2016).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin meneliti tentang “Perbandingan Kecepatan Penyuntikan Fentanil 5 Detik dan 20 Detik Terhadap Angka Kejadian Fentanyl-Induced Cough (FIC)”.

2. KAJIAN TEORITIS

A. Fentanil sebagai Analgetik Opioi

Fentanil adalah salah satu analgetik opioid yang umum digunakan dalam anestesi umum. Secara farmakologis, obat ini dikenal memiliki efek analgesik kuat, tetapi juga memiliki sejumlah efek samping, termasuk Fentanyl-Induced Cough (FIC), yaitu batuk yang dipicu oleh pemberian fentanil intravena. Efek samping ini dapat menimbulkan komplikasi seperti peningkatan tekanan intrakranial, intraokular, dan intraabdominal.

B. Kecepatan Penyuntikan dan Kejadian FIC

Kecepatan penyuntikan fentanil menjadi salah satu faktor penting yang memengaruhi kejadian FIC. Penelitian menunjukkan bahwa penyuntikan yang lebih lambat dapat menurunkan angka kejadian FIC. Hal ini terkait dengan farmakokinetika fentanil, di mana penyuntikan lebih lambat menghasilkan konsentrasi puncak plasma yang lebih rendah, sehingga mengurangi kemungkinan mencapai ambang yang memicu FIC.

C. Mekanisme Terjadinya FIC

Beberapa teori mengemukakan bahwa FIC dapat terjadi melalui mekanisme berikut:

- Pelepasan Histamin: Memicu respons inflamasi lokal pada saluran napas.
- Deformasi Dinding Trakeobronkial: Merangsang reseptor iritan yang menyebabkan bronkokonstriksi dan batuk.
- Stimulus Vagal: Meskipun tidak sepenuhnya dimediasi oleh vagal, aktivitas simpatis dapat berperan.

D. Pengaruh Faktor Non-Farmakologi

Penanganan kejadian FIC dapat dilakukan dengan pendekatan farmakologi dan non-farmakologi. Penelitian ini fokus pada pendekatan non-farmakologi, yaitu mengatur kecepatan penyuntikan fentanil. Penyuntikan secara manual selama 20 detik dibandingkan 5 detik menunjukkan angka kejadian FIC yang lebih rendah, dengan derajat yang lebih ringan pada kelompok penyuntikan lambat.

E. Pentingnya Standarisasi Prosedur

Penelitian ini menyoroti pentingnya standarisasi prosedur penyuntikan, termasuk durasi dan teknik injeksi, untuk meminimalkan risiko efek samping. Penggunaan alat bantu seperti syringe pump direkomendasikan untuk memastikan akurasi waktu penyuntikan dan dosis yang konsisten

3. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif, metode penelitian ini menggunakan Quasi eksperimental design. Penelitian ini menggunakan post test only control design, yaitu terdapat dua kelompok yang dipilih secara random (R). Kelompok pertama diberikan perlakuan (X) dan kelompok kedua di beri perlakuan (C). Pengaruh adanya perlakuan (treatment). Jika terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol, maka perlakuan yang diberikan berpengaruh secara signifikan (Sugiyono,2012). penelitian ini dilakukan pada rentang bulan Februari – Maret tahun 2024 dengan nomor *ethical clearance* yaitu 800/881.6/4.23/2024

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji statisti Mann Whitney didapatkan kejadian FIC antara penyuntikan fentanil 5 detik dan penyuntikan fentanil 20 detik pada pasien pembedahan diperoleh $p < 0,000$ ($p < 0,05$).

Karakteristik responden

Tabel 1. Distribusi Usia

Karakteristik	Frekuensi	Prsentese (%)
Usia		30.0
20-24 tahun	5	24.3
25-29 tahun	9	16.7
30-34 tahun	7	6.7
35-39 tahun	5	6.7
40-44 tahun	2	16.5
45-50 tahun	2	
Total	30	100

Hasil penelitian diatas menggambarkan rata – rata usia responden rentang 20 – 24 tahun yaitu 5 responden (16.7%), umur 25 – 29 tahun yaitu 9 responden (30%), umur 30-34 tahun yaitu 7 responden (23.3%), umur 35-39 tahun yaitu 5 responden (16.7%), umur 40-44 tahun yaitu 2 responden (6.7%) Adapun jumlah responden yang umur 45-50 tahun yaitu 2

responden (6.7%).

Tabel 2. Distribusi ASA

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
ASA		
a. ASA I	21	70
b. ASA II	9	30
Total	100	100

Berdasarkan tabel 2. menunjukkan bahwa karakteristik responden berdasarkan status fisik ASA berjumlah 30 responden sebagian besar ASA I sebanyak 21 responden (70%) dan ASA II sebanyak 9 responden (30%).

Tabel 3. Distribusi jenis kelamin

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
a. Pria	15	50
b. Wanita	15	50
Total	100	100

Berdasarkan tabel 3. menunjukkan bahwa karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin berjumlah 30 responden dengan jenis kelamin pria 15 orang (50%) dan wanita 15 orang (50%).

Tabel 4. Distribusi waktu penyuntikan

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Waktu		
Penyuntikan	15	50
a. 5 Detik	15	50
b. 20 Detik		
Total	100	100

Berdasarkan tabel 4. menunjukkan bahwa karakteristik responden berdasarkan waktu penyuntikan berjumlah 30 responden dengan waktu penyuntikan 5 detik 15 orang (50%) dan waktu penyuntikan 20

1. detik 15 orang (50%). Kejadian FIC pada Penyuntikan Fentanil 5 Detik

Tabel 5. Distribusi Kejadian FIC Sesudah Penyuntikan Fentanil 5 Detik

No	Kejadian FIC (Induksi Fentanil 5 Detik)	Frekuensi	Persentase (%)
1	Ringan	0	0
2	Sedang	5	16,7
3	Berat	10	33,3
	Total	15	100

Berdasarkan tabel 5. di atas menunjukkan bahwa hasil distribusi frekuensi variabel kejadian FIC sesudah penyuntikan fentanyl 5 detik pada pasien pembedahan paling tinggi dari responden dengan kategori berat yaitu sebanyak 10 responden (33,3%), kategori sedang yaitu sebanyak 5 responden (16,7%) dan tidak satupun dari responden dengan kategori ringan (0%).

2. Kejadian FIC pada Penyuntikan Fentanyl 20 Detik

Tabel 6. Distribusi Kejadian FIC Sesudah Penyuntikan Fentanyl 20 Detik

No	Kejadian FIC (Induksi Fentanyl 20 Detik)	Frekuensi	Presentase (%)
1	Ringan	3	10.0
2	Sedang	8	26.7
3	Berat	4	13.3
	Total	15	100

Berdasarkan tabel 6. di atas menunjukkan bahwa hasil distribusi frekuensi variabel kejadian FIC sesudah penyuntikan fentanyl 20 detik pada pasien pembedahan paling tinggi dari responden dengan kategori ringan yaitu sebanyak 3 responden (10,0%), kategori yaitu sebanyak 8 responden (26,7%) dan kategori berat yaitu sebanyak 4 responden (13.3%). Perbedaan Kejadian FIC antara Penyuntikan Fentanyl 5 Detik dan Penyuntikan Fentanyl 20 Detik

Tabel 7. Uji Beda Mann-Whitey Test Kejadian FIC antara Penyuntikan Fentanyl 5 Detik dan Penyuntikan Fentanyl 20 Detik Pada Pasien Pembedahan

Kelompok	Rata- Rata	Z	Asymp. Sig (2-tailed)	Keterangan
Fentanyl 5 detik	8.00	- 5,182	< 0,000	Terdapat perbedaan yang signifikan
Fentanyl 20 detik	23.00			

Berdasarkan tabel 7. menunjukkan bahwa hasil statistik menggunakan Uji beda Mann-Whitney Test untuk uji hipotesis variabel kejadian FIC antara penyuntikan fentanyl 5 detik dan penyuntikan fentanyl 20 detik pada pasien pembedahan diperoleh $p < 0,000$ ($p < 0,05$), sedangkan mean rank kelompok perlakuan induksi fentanyl 5 detik adalah 8.00 dan mean rank kelompok perlakuan induksi fentanyl 20 detik adalah 23.00. Sehingga, hipotesis dalam penelitian ini adalah H_0 ditolak dan H_a diterima. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan derajat kejadian FIC dengan penyuntikan fentanyl 5 detik dan penyuntikan fentanyl 20 detik. Artinya semakin cepat penyuntikan akan semakin tinggi angka kejadian Fentanyl Induced Cough. hasil penelitian hubungan lama puasa dengan perbandingan penyuntikan fentanyl 5 detik dan 20 detik terhadap angka kejadian FIC di RSUD

Simo Boyolali, dapat diketahui bahwa hasil karakteristik usia responden dengan sebanyak 30 responden usia 20 – 24 tahun sebanyak 5 responden (16.7%), umur 25 – 29 tahun sebanyak 9 responden (30%), umur 30-34 tahun sebanyak 7 responden(23.3%), umur 35-39 tahun sebanyak 5 responden (16.7%), umur 40-44 tahun sebanyak 2 responden (6.7%), umur 45-50 tahun yaitu 2 responden (6.7%). Dari hasil karakteristik responden berdasarkan status fisik ASA berjumlah 30 responden sebagian besar ASA I sebanyak 21 responden (70%) dan ASA II sebanyak 9 responden (30%). Berdasarkan hasil data karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin berjumlah 30 responden dengan jenis kelamin pria 15 orang (50%) dan wanita 15 orang (50%). Dari hasil karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin berjumlah 30 responden dengan jenis kelamin pria 15 orang (50%) dan wanita 15 orang (50%). Dari hasil karakteristik responden berdasarkan waktu penyuntikan berjumlah 30 responden dengan waktu penyuntikan 5 detik 15 orang (50%) dan waktu penyuntikan 20 detik 15 orang (50%). 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. Sehingga kejadian batuk yang terjadi pada penelitian ini hanya disebabkan oleh karena efek fentanil atau fentanyl-induced cough (FIC). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa kecepatan penyuntikan fentanil secara pelan secara signifikan dapat menurunkan angka kejadian FIC, namun pada kelompok kecepatan 20 detik angka kejadian FIC lebih kecil dibandingkan kecepatan 5 detik pada penelitian ini. Pada penelitian ini pengamatan dilakukan selama 5 menit terhitung saat fentanil mulai diinjeksikan. 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 refleks bronkokonstriksi dan batuk. Pendapat lain menyatakan bahwa FIC kemungkinan tidak dimediasi melalui refleks vagal, karena pemberian sulfas atropin sebagai pretreatment tidak

memberikan pengaruh terhadap kejadian FIC. Menurut Bailey 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. 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. Mula kerja fentanil untuk terjadinya FIC berbeda dengan mulakerja fentanil untuk analgesia. Studi meta-analisis 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).

Teknik penyuntikan dan penghitungan waktu yang dilakukan secara manual tanpa menggunakan syringe pump merupakan suatu keterbatasan dalam penelitian ini, serta kurangnya responden yang memenuhi kriteria inklusi di RSUD Simo Boyolali 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).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Karakteristik responden dengan jumlah sampel 30 responden dengan mayoritas berusia 25-29 tahun sebanyak 9 responden (30%), 30-34 tahun sebanyak 7 responden (24,3%), 30-34 tahun sebanyak 7 responden (24,3%), 35-39 tahun sebanyak 5 responden (16,7%), 40-44 tahun sebanyak 2 responden (6,7%), 45-50 tahun sebanyak 2 responden (6,7%)
2. Kejadian FIC pada responden dengan penyuntikan fentanil 5 detik terdapat 15 responden dengan kejadian FIC sedang sebanyak 5 orang (16,7%), berat 10 orang (33,3%) dan ringan tidak ada (0%)
3. Kejadian FIC pada penyuntikan fentanil 20 detik terdapat 15 responden dengan kejadian FIC secara ringan sebanyak 3 orang (10,0%), sedang sebanyak 8 orang (26,7%), berat sebanyak 4 orang (13,3%).
4. Ada perbedaan yang signifikan terhadap kejadian FIC antara penyuntikan fentanil 5 detik dan 20 detik di RSUD Simo Boyolali dengan Hasil uji Mann Whitney $p < 0.000$.

DAFTAR REFERENSI

- Cao, X., Liu, S., Sun, J., Yu, M., Fang, Y., and Ding, Z. (2017). Fentanyl-induced respiratory depression is attenuated in pregnant patients. *Drug Des. Dev. Ther.* 11, 3325–3332. doi:10.2147/DDDT.S147304
- Chen R, Tang L, Sun T, Zeng Z, Zhang Y, Ding K, Meng Q (2020) Mechanism and Management of Fentanyl- Induced Cough. *Front. Pharmacol.* 11:584177. doi: 10.3389/fphar.2020.584177
- Chen R, Tang L, Sun T, Zeng Z, Zhang Y, Ding K, Meng Q (2020) Mechanism and Management of Fentanyl- Induced Cough. *Front. Pharmacol.* 11:584177. doi: 10.3389/fphar.2020.584177
- David, Fred R (2008). *Manajemen strategis*. Edisi sepuluh, Jakarta : Salemba Empat.
- El Baissari, M. C. T., Taha, S. K., and Siddik- Sayyid, S. M. (2014). Fentanyl-induced cough—pathophysiology and prevention. *Middle East J. Anesthesiol.* 22, 449–456.
- Golmohammadi, M., Shajiee, S., Sane, S., and Valie, M. (2018). Comparison of the effects of pretreatment intravenous fentanyl or intravenous lidocaine on suppression of fentanyl-induced cough in children: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Electron. Physician* 10, 6877–6883. doi:10.19082/6877
- Imam, M. Z., Kuo, A., Ghassabian, S., and Smith, M. T. (2018). Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression. *Neuropharmacology* 131, 238–255. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.032

- Mangku Gde & Senephati, Tjokorda GA. (2010). Buku Ajar Ilmu Anestesia Reanimasi. Jakarta: indeks
- Nur Hamam Prakosa, Dr. dr.Yusmein Uyun Sp. An, KAO ; dr. Yunita Widyastuti Sp. An, KAP, M.Kes, Ph.D.2021.Efek Pemberian Priming Fentanil 1mcg/Kgbb Terhadap Insidensi Batuk Pasca Preemptif Analgesia Fentanil 2mcg/Kgbb Di Rsup Dr Sardjito. Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>
- Oswari, E. (2012). Bedah Dan Perawatannya. Edisi 3. Jakarta : balai penerbit FKUI
- Pramono, Ardi.(2017).Buku kuliah anestesi. Jakarta: EGC
- Purwanto. (2018). Teknik Penyusunan Instrumen Uji Validitas Dan Reliabilitas Penelitian Ekonomi Syariah. Magelang: Staia Press
- Shuying, L., Ping, L., Juan, N., and Dong, L. (2016). Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 34, 440–447. doi:10.1016/j.jclinane.2016.05.034
- Silaen, Sofar., 2018., Metodologi Penelitian Sosial Untuk Penulisan Skripsi dan Tesis, In Media, Bandung
- Soenarjo, Jatmiko H. (2013). Anestesiologi. Semarang: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang
- Soenarjo, Jatmiko H. (2013). Anestesiologi. Semarang: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang
- Soenarjo, Jatmiko H. (2013). Anestesiologi. Semarang: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- Soerasdi, Erassmus., Satriyanto, D., dan Edy Susanto. 2010. Buku Saku ObatObat Anesthesia Sehari-hari. Bandung : Keperawatan Anestesi dan Gawat Darurat Medik
- Soerasdi, Erassmus., Satriyanto, D., dan Edy Susanto. 2010. Buku Saku Obat Obat Anesthesia Sehari-hari. Bandung : Keperawatan Anestesi dan Gawat Darurat Medik
- Soerasdi, Erassmus., Satriyanto, D., dan Edy Susanto. 2010. Buku Saku ObatObat Anesthesia Sehari-hari. Bandung : Keperawatan Anestesi dan Gawat Darurat Medik.
- Sugiyono. (2012). Memahami Penelitian Kualitatif?. Bandung : ALFABETA.
- Sugiyono. (2017). Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D. Bandung : Alfabeta, CV.
- Sugiyono. 2010. Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif, kualitatif, dan R&D. Bandung: Alfabeta