

Perbandingan Kombinasi Bupivakain 0,25 % dan Epinefrin 1:10.000 dengan Epinefrin 1:10.000 terhadap Perdarahan Intranasal setelah Intubasi Nasotrakeal

Abdul Rachman, Uun Unaesih

Rumah Sakit Umum Daerah Agoesdjam Ketapang Kalimantan Barat, Indonesia

Abstrak

Epistaksis dan rasa tidak nyaman pada hidung merupakan komplikasi paling umum dari intubasi nasotrakeal, dengan angka kejadian yang dilaporkan antara 22–77%. Pencegahan komplikasi ini penting untuk meningkatkan kenyamanan pasien serta kelancaran prosedur anestesi dan pembedahan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas kombinasi bupivakain dan epinefrin dibanding dengan epinefrin tunggal dalam mengurangi epistaksis dan nyeri intranasal pascaoperasi. Penelitian dilakukan dengan desain uji klinis acak tersamar tunggal di RSUD Dr. Agoesdjam, Ketapang, Kalimantan Barat, pada Juni–Juli 2023. Sebanyak 72 pasien yang menjalani pembedahan elektif dengan intubasi nasotrakeal diacak ke dalam dua kelompok. Kelompok kombinasi (BE, n=36) menerima 2 mL larutan bupivakain 0,25%+epinefrin 1:10.000 intranasal, sedangkan kelompok epinefrin (E, n=36) menerima 2 mL epinefrin 1:10.000. Parameter yang dievaluasi meliputi status hemodinamik, kejadian epistaksis, dan nyeri intranasal pascaoperasi. Hasil menunjukkan bahwa angka kejadian epistaksis serupa pada kedua kelompok, namun skor nyeri intranasal pascaoperasi secara signifikan lebih rendah pada kelompok BE. Simpulan: kombinasi bupivakain dan epinefrin memberikan efektivitas setara dalam mencegah epistaksis dan memberikan manfaat tambahan berupa penurunan nyeri intranasal pascaoperasi

Kata kunci : Bupivakain; epinefrin; epistaksis; intubasi nasotrakeal

Comparison of Bupivacaine 0.25% with Epinephrine 1:10,000 Versus Epinephrine 1:10,000 Alone in Preventing Intranasal Bleeding After Nasotracheal Intubation

Abstract

Epistaxis and nasal discomfort are the most common complications of nasotracheal intubation, with reported incidence ranging from 22% to 77%. Preventing these complications is essential for enhancing patient comfort and ensuring a smooth anesthetic and surgical procedure. This study aimed to evaluate the efficacy of a combination of intranasal bupivacaine and epinephrine compared to epinephrine alone in reducing epistaxis and postoperative nasal pain. A single-blind randomized controlled trial was conducted at Dr. Agoesdjam Regional Hospital, Ketapang, Indonesia, during June–July 2023. Seventy-two patients undergoing elective surgery with nasotracheal intubation were randomized into two groups. The combination group (BE; n=36) received 2 mL of bupivacaine 0.25% with epinephrine 1:10,000, while the epinephrine group (E; n=36) received 2 mL of epinephrine 1:10,000 intranasally. Outcomes assessed included hemodynamic parameters, incidence of epistaxis, and postoperative nasal pain. The incidence of epistaxis was similar between the two groups. However, the BE group reported significantly lower postoperative nasal pain scores. Conclusion: The combination of bupivacaine and epinephrine provides comparable effectiveness to epinephrine alone in preventing epistaxis, with the added benefit of reducing postoperative nasal discomfort.

Keywords: Bupivacaine; epinephrine; epistaxis; nasotracheal intubation

Korespondensi: Abdul Rahman, dr., SpAn-TI., Rumah Sakit Umum Daerah Agoesdjam Ketapang Kalimantan Barat, Jl. DI Panjaitan No. 51, Sampit, Kec. Delta Pawan, Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat, Indonesia 78811, E-mail: rachmanabdul8138@gmail.com

Pendahuluan

Intubasi nasotrakeal merupakan metode manajemen jalan napas yang umum digunakan dalam anestesi. Pipa endotrakeal yang dimasukkan melalui jalur hidung lebih mudah diperbaiki dan distabilkan karena diameter rongga hidung lebih kecil dibanding dengan rongga mulut. Metode ini tidak hanya disukai oleh ahli anestesi, tetapi juga oleh ahli bedah yang melakukan operasi di daerah kepala dan leher, terutama pada operasi orofaring, gigi, dan maksilofasial, karena dapat membantu meningkatkan visualisasi serta akses selama prosedur pembedahan.

Dalam proses manajemen intubasi nasotrakeal, diperlukan instrumen tambahan, obat-obatan, serta manuver yang terampil. Dengan perkembangan teknik dan metode terkini, potensi masalah atau komplikasi akibat penggunaan pipa endotrakeal melalui rongga hidung dapat diminimalkan.¹

Komplikasi yang dapat timbul akibat intubasi nasotrakeal antara lain epistaksis, bakteremia, obstruksi tuba, kerusakan mukosa, dan rasa tidak nyaman pada hidung. Epistaksis merupakan komplikasi yang paling sering terjadi, dengan insidensi dilaporkan berkisar antara 22% hingga 77%. Umumnya, epistaksis berhenti secara spontan atau hanya menimbulkan ketidaknyamanan ringan pada hidung pasien pascaoperasi.

Pada kasus epistaksis yang berat, kondisi ini dapat memperburuk keberhasilan tindakan intubasi, menyulitkan pencapaian ventilasi yang memadai, bahkan berpotensi menimbulkan komplikasi yang mengancam jiwa. Beberapa metode telah diusulkan untuk mencegah komplikasi serius seperti epistaksis, antara lain evaluasi praanestesi, pretreatment dengan obat, persiapan pipa napas, pemilihan lubang hidung yang tepat, serta teknik intubasi yang benar.²

Epinefrin telah lama menjadi agen populer untuk vasokonstriksi lokal intraoperatif. Hingga kini belum terdapat prosedur baku mengenai konsentrasi epinefrin yang digunakan oleh ahli bedah THT. Berbagai konsentrasi dilaporkan, mulai dari 1:200.000

hingga 1:80.000 untuk injeksi, serta 1:10.000 hingga 1:1.000 untuk penggunaan topikal.³

Beberapa penelitian telah menilai efek epinefrin, baik injeksi maupun topikal dalam berbagai konsentrasi, terhadap stabilitas hemodinamik intraoperatif, respons sistemik, dan risiko efek samping.

Makalah *Triological Society Best Practice* baru-baru ini menyatakan bahwa penggunaan epinefrin topikal aman digunakan dalam operasi sinonasal.⁴ Namun demikian, penggunaan vasokonstriktor untuk *pretreatment* hidung dapat menyebabkan efek samping berupa takikardia terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.

Penggunaan anestesi lokal aminoamida, seperti bupivakain dapat lebih lanjut menurunkan kejadian epistaksis dengan mengurangi volume jaringan mukosa melalui vasokonstriksi pembuluh darah yang menyuplai mukosa hidung. Selain itu, bupivakain juga dapat membantu mempertahankan tanda vital yang stabil melalui efek analgesiknya.²

Dengan demikian, tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi efektivitas pemberian kombinasi bupivakain dan epinefrin dibanding dengan epinefrin tunggal dalam mengurangi epistaksis dan nyeri hidung pada pasien yang menjalani intubasi nasotrakeal.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain single blind randomized controlled trial. Populasi penelitian adalah pasien dewasa yang menjalani operasi odontektomi dan tonsilektomi dengan anestesi umum yang memerlukan intubasi nasotrakeal di RSUD dr. Agoesdjat Ketapang, Kalimantan Barat, pada periode Juni–Juli 2023.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Agoesdjat Ketapang (No: 001/KOMED/RSUD/2023). Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, yaitu merekrut subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah menandatangani formulir *informed*

consent. Besar sampel yang dibutuhkan adalah 72 subjek, yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok epinefrin (E) sebanyak 36 pasien dan kelompok bupivakain+epinefrin (BE) sebanyak 36 pasien.

Kriteria inklusi adalah pasien dengan status fisik *American Society of Anesthesiologists* (ASA) 1–2; berusia 18 tahun atau lebih, tetapi kurang dari 65 tahun, memiliki tanda vital dalam batas normal, tidak diprediksi kesulitan intubasi, bersedia menjadi subjek penelitian dan tidak memiliki kelainan saluran napas.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan infeksi jalan napas, riwayat DM, gangguan fungsi liver dan ginjal, kehamilan, hipertensi yang tidak terkontrol, kelainan hematologi, pasien yang menggunakan terapi antiplatelet atau antikoagulan, serta pasien dengan kesulitan intubasi.

Sebelum operasi pasien diberi penjelasan (*informed consent*) mengenai prosedur penelitian dan pasien dipuasakan selama delapan jam. Infus kristaloid dipasang, dan setelah masuk ke ruang operasi, dilakukan pemantauan tekanan darah dan frekuensi jantung. Pasien diberi preoksigenasi dengan oksigen 5 L/menit selama 4 menit melalui sungkup.

Premedikasi yang diberikan meliputi deksametason 5 miligram (mg), ondansetron 4 mg, ketorolak 30 mg, asam traneksamat 1 g dan midazolam 2 mg intravena. Induksi anestesi dilakukan dengan pemberian sufentanil (0,3 µg/kg/menit), propofol (1,5–2 mg/kg) intravena dan atrakurium (0,5 mg/kg). Setelah memastikan ventilasi adekuat, pada hidung yang akan dilakukan intubasi nasotrakeal diberikan epinefrin 1:10.000 sebanyak 2 mL atau bupivakain 0,25% dan epinefrin 1:10.000 dengan volume 2 mL. Intubasi dilakukan menggunakan videolaringoskop.

Selama operasi tidak dipasang *oropharyngeal airway* (OPA). Anestesi dipertahankan dengan oksigen 50% dalam nitrous oksida dan sevofluran. Ventilasi dikontrol dengan volume tidal 6 mL/kgBB dan frekuensi napas 12 kali/menit. Pemantauan standar dilakukan dengan EKG, tekanan darah noninvasif, laju nadi dan saturasi oksigen.

Tiga puluh menit sebelum operasi selesai, sufentanil dihentikan dan pasien diberikan analgetik pascoperasi parasetamol 1 gr intravena. Pada akhir operasi, diberikan agen *reversal* dengan neostigmin 0,3 mg/kgBB dan atropin 0,02 mg/kgBB. Daerah orofaring dibersihkan dengan *suction* secara hati-hati sebelum ekstubasi. bila sudah dipastikan bersih dan pasien sudah bernapas spontan dengan volume tidal ≥ 4 mL/kgBB dan frekuensi napas ≥ 10 kali/menit, dilakukan ekstubasi.

Ekstubasi dilakukan ketika pasien masih dalam kondisi sedasi, setelah bernapas spontan dengan volume tidal ≥ 4 mL/kgBB dan frekuensi ≥ 10 kali/menit. Setelah pasien sadar penuh di ruang pemulihan, dilakukan penilaian nyeri pada hidung dengan skala NRS (0= tidak nyeri; 1–3=nyeri ringan; 4–6 = nyeri sedang).

Analisis statistik data hasil penelitian, untuk data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Data numerik disajikan sebagai rerata±simpang baku atau median dengan rentang. Uji normalitas dilakukan dengan uji Kolmogorov–Smirnov. Data numerik dengan distribusi normal dianalisis menggunakan *independent t-test* (bermakna jika $p < 0,05$), sedangkan data ordinal dan nominal dianalisis menggunakan uji Chi-kuadrat (bermakna jika $p < 0,05$).

Analisis statistik dilakukan dengan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 27.0 untuk Windows. Hasil primer adalah ada tidaknya perdarahan hidung yang diamati pada dinding faring posterior selama intubasi, dikonfirmasi dengan videolaringoskop. Hasil sekunder meliputi penilaian nyeri di hidung pascaoperasi dengan skala NRS, serta pengukuran tekanan darah sistol, diastol, tekanan arteri rerata (MAP) dan frekuensi jantung (HR) selama 30 menit setelah intubasi nasotrakeal.⁵

Hasil

Penelitian ini diikuti oleh 72 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Tabel 1 menunjukkan

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Epinefrin (n=36)	Epinefrin+Bupivakain (n=36)	
Usia (tahun)			0,953
Mean±std	26,30±6,19	26,22±5,88	
Median	24,50	27,00	
Range (min.-maks.)	18–43	18–45	
Jenis kelamin, n (%)			0,330
Laki-laki	16 (44,44%)	11 (30%)	
Perempuan	20 (56,54%)	25 (70%)	
Berat badan (kg)			0,425
Mean±std	62,91±12,51	60,52±12,76	
Median	62,50	59,50	
Range (min.-maks.)	44–90	45–104	
Tinggi badan (cm)			0,489
Mean±std	161,61±7,59	160,33±7,98	
Median	159,50	160,00	
Range (min.-maks.)	150–178	145–179	
IMT (kg/m ²)			0,506
Mean±std	24,02±4,21	23,40±3,69	
Median	23,50	22,63	
Range (min.-maks.)	17,40–33,06	18,67–35,99	

Keterangan: Data usia, berat badan, tinggi badan, IMT diuji dengan uji T tidak berpasangan, data jenis kelamin dihitung menggunakan uji *chi-square*

bahwa karakteristik subjek kedua kelompok penelitian berdasarkan usia, berat badan, tinggi badan, status gizi dan jenis kelamin tidak berbeda bermakna ($p>0,05$).

Pada Tabel 2 dapat dilihat pemantauan tekanan darah sistol, diastol, dan MAP pada menit ke-5 selama operasi terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Sedangkan pada menit ke-10,15,20,25,30 tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

Tabel 3 menjelaskan mengenai kejadian epistaksis pascaintubasi. Ditemukan kejadian epistaksis pada tiap-tiap kelompok sebesar 10 subjek (27,7 %). Namun kejadian epistaksis ini tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$). Tabel 4 menunjukkan mengenai penilaian skala nyeri NRS di hidung pascaoperasi, diperoleh

hasil bahwa diantara kedua kelompok terdapat perbedaan skor nyeri yang bermakna secara statistik ($p<0,05$).

Pembahasan

Karakteristik subjek kedua kelompok penelitian dibuat berdasarkan usia, berat badan, tinggi badan, status gizi dan jenis kelamin. Pada tabel 1 tampak bahwa perbandingan karakteristik subjek penelitian antara kelompok yang mendapatkan epinefrin dan kombinasi epinefrin+bupivakain tidak berbeda bermakna, sehingga kedua kelompok dianggap homogen dan layak untuk dibandingkan.

Pada usia lebih dari 60 tahun terjadi

Tabel 2 Perbandingan Sistol, Diastol, MAP, Nadi antara Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Epinefrin (n=36)	Epinefrin+Bupivakain (n=36)	
Sistol (<i>mean</i>)			
Menit ke-5	106,11	96,88	0,004
Menit ke-10	100,41	98,33	0,54
Menit ke-15	100,3	96,5	0,134
Menit ke-20	98,3	96,5	0,439
Menit ke-25	104,52	96,5	0,004
Menit ke-30	102,47	98,25	0,079
Diastol (<i>mean</i>)			
Menit ke- 5	62,72	57	0,044
Menit ke- 10	58,02	59,72	0,56
Menit ke- 15	57,3	57,83	0,811
Menit ke- 20	59	57,66	0,545
Menit ke- 25	61,22	58,27	0,232
Menit ke- 30	59,44	57,11	0,31
MAP (<i>mean</i>)			
Menit ke- 5	75,41	68,33	0,009
Menit ke- 10	69,25	69,66	0,887
Menit ke- 15	68,63	67,86	0,725
Menit ke- 20	68,63	68	0,777
Menit ke- 25	73,02	67,61	0,024
Menit ke- 30	71,11	67,25	0,091
Nadi (<i>mean</i>)			
Menit ke-5	73,08	71,5	0,631
Menit ke-10	69,11	67,05	0,508
Menit ke-15	68,86	67,67	0,681
Menit ke-20	67,5	66,66	0,784
Menit ke-25	68,8	67,94	0,758
Menit ke-30	69,13	67,75	0,621

Keterangan : Data tekanan darah sistol, diastol, MAP dan nadi di uji dengan uji t tidak berpasangan

Tabel 3 Epistaksis Pascaintubasi pada Kelompok Epinefrin dibanding dengan Kelompok Bupivakain+Epinefrin

	Kelompok		Nilai p
	Epinefrin n (%)	Bupivakain+Epinefrin n (%)	
Epistaksis	27,7 (10)	27,7 (10)	1

Keterangan : Data epistaksis di uji dengan uji *Chi square*

Tabel 4 Skor nyeri Pascaoperasi pada Kelompok Epinefrin dibanding dengan Kelompok Bupivakain+Epinefrin

NRS	Kelompok		Nilai p
	Epinefrin (%)	Bupivakain+Epinefrin (%)	
Tidak nyeri (0)	0 (0)	32 (94,5)	0,001
Nyeri ringan (1-3)	36 (100)	4 (5,5)	

Keterangan: Data nyeri pascaoperasi di uji dengan uji Chi- square

perubahan proses sensorik dan persepsi nyeri akibat penurunan kepadatan serabut saraf, degenerasi serabut sensorik, dan penurunan kecepatan konduksi saraf sehingga akan menurunkan respons terhadap nyeri dibanding dengan kelompok usia muda.⁶ Indeks massa tubuh juga memengaruhi tingkat keparahan nyeri.

Pasien obesitas memiliki ambang nyeri yang lebih rendah karena jaringan lemak visceral yang berlebih meningkatkan pelepasan mediator pro-inflamasi sehingga menghasilkan respons nyeri yang tinggi dibanding dengan pasien tidak obesitas.⁷ Prevalensi nyeri umumnya lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Wanita juga lebih sering melaporkan nyeri pascaproedur invasif dibandingkan pria, meskipun temuan ini tidak selalu konsisten.⁸

Penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan hemodinamik dengan penggunaan epinefrin topikal 1:1000⁹. Penelitian tersebut menyatakan bahwa konsentrasi epinefrin 1:1000 topikal memiliki efek vaskular sistemik minimal, tidak terkait dengan komplikasi intraoperasi.¹⁰ Penelitian lain juga menyatakan bahwa pemberian oksimetazolin, fenilefrin, dan lidokain dengan epinefrin intranasal tidak meningkatkan tekanan darah sistemik pada orang dewasa tanpa riwayat hipertensi¹¹. Hasil ini sesuai dengan Tabel 2 mengenai perbandingan sistol, diastol, MAP dan frekuensi nadi antar kedua kelompok, pada menit ke-10,15,20,25 dan 30 tidak ditemukan peningkatan hemodinamik yang signifikan antara kelompok epinefrin dan kombinasi epinefrin+bupivakain.

Kejadian epistaksis pascaintubasi ditunjukkan pada Tabel 3 yaitu diperoleh hasil

bahwa pada kedua kelompok ada 10 subjek (27,7%) yang mengalami epistaksis. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Hal ini berbeda dengan penelitian lain yang mendapatkan insidensi epistaksis <15%.¹³ Namun penelitian lain melaporkan insidensi epistaksis dengan epinefrin 1:1000.¹⁴ Perbedaan hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh adanya berbagai lesi pada hidung yang tidak disingkirkan pada kriteria inklusi seperti adanya pembesaran konka, alergi, septum deviasi atau riwayat epistaksis. Pada penelitian selanjutnya, faktor-faktor tersebut sebaiknya dimasukkan dalam kriteria penilaian. Hal ini tidak hanya dapat menurunkan insidensi epistaksis, tetapi juga meningkatkan kualitas layanan anestesi secara umum.

Skor nyeri pascaoperasi ditunjukkan pada Tabel 4. Pada kelompok BE didapatkan NRS 0 sebesar 94,5% dan NRS 1-3 sebesar 5,5% sedangkan pada kelompok E didapatkan NRS 0(0%) dan NRS 1-3 (100%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa, kecuali pada jam pertama dan jam ke-24 pascaoperasi, nilai nyeri pada pemberian anestesi lokal terutama bupivakain lebih rendah. Hal ini dapat dijelaskan karena bupivakain merupakan obat anestesi lokal dengan efek analgesik yang lebih panjang.¹²

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa pemberian intranasal bupivakain 0,25% + epinefrin 1:10.000 sama efektifnya dengan epinefrin 1:10.000 dalam mencegah epistaksis, tetapi

lebih unggul dalam mencegah nyeri hidung pascaoperasi.

Daftar Pustaka

1. Park DH, Lee CA, Jeong CY, Yang HS. Nasotrakeal intubation for airway management during anesthesia. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2021;16(3):232–47. doi: 10.17085/apm.21040.
2. Yu HK, Park J, Kang YH, Park H bin, Bae S il, Lee SH, dkk. Nasal packing with bupivacaine during nasotrakeal intubation can reduce intubation-related epistaxis. *Oral Biology Research*. 2021;45(3):107–14.
3. Dow CL, Sideris AW, Singh R, Giles MH, Banks C, Meller C, dkk. A Non-inferiority trial: safety and efficacy of topical 1:1000 versus 1:10 000 epinephrine in sino-nasal surgeries. *Annals Otology, Rhinology and Laryngology*. 2021;130(6):563–70. doi: 10.1177/0003489420962825.
4. Kuan EC, Tajudeen BA, Bhandarkar ND, st. John MA, Palmer JN, Adappa ND. Is topical epinephrine safe for hemostasis in endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc. 2019;129(10):1–3. doi.org/10.1002/kary.28521.
5. Sato-Boku A, Sento Y, Kamimura Y, Kako E, Okuda M, Tachi N, dkk. Comparison of hemostatic effect and safety between epinephrine and tramazoline during nasotrakeal intubation: a double-blind randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):235. doi: 10.1186/s12871-021-01454-y.
6. Eltumi H, Tashani O. Effect of age, sex and gender on pain sensitivity: a narrative review. *The Open Pain Journal*. 2017;10(1):44–55. doi:10.2174/1876386301710010044
7. Van Helmond N, Timmerman H, Dasselaar NT, Van de Pol CC, Olesen SS, Drewes AM, dkk. Retrospective study high body mass index is a potential risk factor for Persistent Postoperative Pain after Breast cancer treatment. *Pain Physician*. 2017;20(5):661–71.
8. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009;10(5):447–85. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001
9. Gunaratne D, Barham H, Christensen JM, Bhatia DDS, Stamm AC, Harvey RJ . Topical concentrated epinephrine (1:1000) does not cause acute cardiovascular changes during endoscopic sinus surgery, *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(2):135–9. doi: 10.1002/alr.21642.
10. Korkmaz H, Yao W, Korkmaz M, Bleier BS. Safety and efficacy of concentrated topical epinephrine use in endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5(12):1118–23. doi: 10.1002/alr.21590.
11. BellewDS,JohnsonKL,NicholsMD,Kummer T. Effect of intranasal vasoconstrictors on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Emerg Med*. 2018; 55(4):455–64.doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.004.
12. Suheyl Haytoglu, Gokhan Kuran, Nuray Bayar Muluk, Arikan OK. Different anesthetic agents-soaked sinus packings on pain management after functional endoscopic sinus surgery: which is the most effective?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(7):1769–77. doi: 10.1007/s00405-015-3807-2.
13. Song J. A comparison of the effects of epinephrine and xylometazoline in decreasing nasal bleeding during nasotrakeal intubation. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017;17(4):281–28. doi: 10.17245/jdamp.2017.17.4.281.