

## Perbandingan Angka Kejadian Batuk Pascabronkoskopi pada Kelompok Premedikasi Kombinasi Kodein 10 mg dan Klorfeniramin Maleat 4 mg dengan Premedikasi Tunggal Kodein 10 mg

Maulidar Saputra,<sup>1,2</sup> Ardi Zulfariansyah,<sup>2</sup> Budiana Rismawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Umum Daerah Wamena, Kabupaten Jayawijaya, Papua, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

### Abstrak

Bronkoskopi merupakan tindakan esensial dalam penegakan diagnosis maupun terapeutic pada saluran pernapasan. Beberapa penelitian menunjukkan kejadian batuk yang tinggi baik selama tindakan maupun setelah bronkoskopi. Saat ini belum ada konsensus tentang pemberian premedikasi yang optimal mengurangi kejadian batuk pada pasien yang menjalani bronkoskopi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan efektivitas pemberian premedikasi kodein dengan kombinasi kodein-klorfeniramin maleat (CTM) dalam mengurangi batuk setelah bronkoskopi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan secara prospektif terhadap 52 subjek penelitian yang menjalani bronkoskopi di Rumah Sakit Paru Rotinsulu pada bulan Desember 2017–Februari 2018. Pada penelitian ini data numerik diuji dengan uji t tidak berpasangan, untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square*. Hasil penelitian ini didapatkan angka kejadian batuk pascabronkoskopi pada kelompok pasien yang diberikan premedikasi dengan kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg lebih rendah dibanding dengan kelompok yang diberikan premedikasi tunggal dengan kodein 10 mg pada semua pengukuran dengan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Simpulan penelitian ini adalah pemberian premedikasi dengan kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg lebih efektif menurunkan kejadian batuk pascabronkoskopi dibanding dengan premedikasi tunggal Kodein 10 mg.

**Kata kunci:** Batuk pascabronkoskopi, premedikasi kodein, premedikasi kodein-CTM

## Comparison of Postbronchoscopic Cough Incidence between Patients Premedicated with 10 mg Codeine and 4 mg Chlorpheniramine Maleate Combination and premedicated with 10 mg Codeine Only

### Abstract

Bronchoscopy is an essential airway procedure for diagnostic and therapeutic purposes that could cause discomfort and complications. Some studies have shown that cough complaint is often made during and after the procedure. There is no consensus that explains how to optimally premedicate a patient to reduce cough. The objective of this study was to understand the difference in the effectiveness of codeine and codeine and chlorpheniramine maleate (CTM) combination as a premedication to prevent coughing after bronchoscopy. This was a double blind, prospective experimental study in Rotinsulu Pulmonary Hospital from December 2017 to February 2018. Fifty two patients who were undergoing bronchoscopy under general anesthesia were randomly allocated to codeine group ( $n=26$ ) and Codeine-CTM Group ( $n=26$ ). It was showed that the incidence of cough after bronchoscopy in the group using combination of 10 mg Codeine and 4 mg CTM premedication was lower than in the group with 10 mg Codeine premedication in all measurements. Therefore, premedication using 10 mg codeine and 4 mg CTM combination is more effective to reduce the incidence of cough after bronchoscopy when compared to the single premedication with codeine 10 mg.

**Key words:** Postbronchoscopic cough, premedication with codeine, premedication with codeine-CTM

**Korespondensi:** Maulidar Saputra, dr., Rumah Sakit Umum Daerah Wamena, Kabupaten Jayawijaya, Papua, Jalan Trikora No. 9, Ketimavit, Wamena, Kabupaten Jayawijaya, Papua 99511, *Email:* saputramaulidar@gmail.com

## Pendahuluan

Bronkoskopi merupakan suatu tindakan medis untuk melakukan pemeriksaan secara visual terhadap saluran pernapasan atas dan bawah dengan tujuan penegakan diagnosis maupun terapeutik.<sup>1,2</sup> Secara umum, tindakan bronkoskopi dinilai aman namun tidak jarang menimbulkan komplikasi atau rasa tidak nyaman. Komplikasi yang dapat timbul, yaitu batuk, perdarahan intrabronkial, bronkospasme, dan pneumotorak.<sup>3</sup> Angka kejadian batuk yang berkaitan dengan bronkoskopi dilaporkan telah mencapai 55–86%. Penelitian lain menyatakan kejadian batuk setelah bronkoskopi 40–60%. Keluhan batuk dapat berupa munculnya batuk atau batuk yang bertambah parah setelah pasien menjalani bronkoskopi.<sup>3,4</sup> Batuk akibat bronkoskopi muncul akibat reaksi inflamasi di saluran pernapasan atau trauma mekanik yang dapat berlangsung sampai beberapa jam setelah bronkoskopi.<sup>4–6</sup>

Obat yang sering diberikan sebagai premedikasi untuk menekan angka kejadian batuk pada tindakan bronkoskopi adalah kodein.<sup>6–8</sup> Penelitian sebelumnya membandingkan antara pemberian premedikasi kodein dan plasebo pada pasien yang menjalani bronkoskopi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan penurunan kejadian batuk pada kelompok kodein dibanding dengan kelompok plasebo. Namun, beberapa pasien dari kelompok kodein masih mengeluhkan batuk yang mengganggu. Penelitian lain juga menyatakan hal yang sama. Hal ini disebabkan oleh batuk yang relatif resisten terhadap terapi kodein yaitu batuk yang muncul akibat reaksi inflamasi di percabangan trakea.<sup>7,9</sup>

Reaksi inflamasi merupakan respons tubuh yang muncul karena kerusakan jaringan. Reaksi ini muncul sebagai mekanisme pertahanan tubuh yang bertujuan melokalisasi kerusakan jaringan, menghilangkan penyebab kerusakan jaringan, serta menghilangkan jaringan rusak agar tubuh dapat segera memulai proses pemulihan. Histamin merupakan neurotransmitter endogen yang memiliki peranan penting dalam regulasi respons inflamasi melalui ikatan dengan reseptor histamin.<sup>10</sup>

Klorfeniramin maleat (CTM) adalah salah satu obat yang termasuk dalam golongan antihistamin yang bekerja meminimalisir reaksi inflamasi dan merupakan antihistamin yang paling banyak dipergunakan. CTM merupakan salah satu obat yang sering dikombinasi dengan obat batuk dalam penatalaksanaan batuk dan kelainan saluran pernapasan atas lain terutama

yang berkaitan dengan proses inflamasi. Kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas obat dalam mengurangi batuk dengan cara penghambatan batuk di pusat batuk serta penurunan reaksi inflamasi pada saluran pernapasan.<sup>10,11</sup>

Saat ini belum ada konsensus pemberian premedikasi yang optimal untuk mengurangi kejadian batuk pada pasien yang menjalani bronkoskopi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan angka kejadian batuk pascabronkoskopi pada kelompok yang diberikan premedikasi dengan kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg dibanding dengan kelompok yang mendapatkan premedikasi kodein 10 mg saja. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan premedikasi pada pasien yang menjalani bronkoskopi di masa yang akan datang.

## Metode

Penelitian ini bersifat eksperimental. Subjek penelitian ini adalah pasien yang menjalani bronkoskopi di Rumah Sakit Paru Dr. H.A. Rotinsulu (RSP Rotinsulu) Bandung pada bulan Desember 2017 hingga Februari 2018. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang menjalani bronkoskopi dengan anestesi umum yang dilakukan intubasi oral dengan menggunakan pipa endotrakeal, status fisik pasien berdasar atas *American Society of Anesthesiologists* (ASA) dalam kategori 1, 2 dan 3, dan usia pasien berada pada rentang 18–65 tahun. Kriteria eksklusi meliputi wanita hamil, memiliki kelainan jantung, pasien yang menderita asma bronkial, pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial, memiliki riwayat alergi terhadap obat-obatan yang digunakan dalam penelitian ini serta pasien yang sedang mendapatkan terapi kortikosteroid, antitusif, dan ekspektoran saat akan menjalani bronkoskopi. Kriteria pengeluaran, yaitu tindakan intubasi yang dilakukan lebih dari 1 kali percobaan dan pasien yang mengalami komplikasi selama bronkoskopi sehingga memerlukan perawatan intensif dan ventilasi mekanik pascabronkoskopi.

Penentuan besar sampel yang dilakukan berdasar atas perhitungan statistik dengan menetapkan taraf kepercayaan 95% dan kuasa uji (*power test*) 90%. Berdasar atas perhitungan didapatkan jumlah sampel minimal untuk tiap-tiap kelompok adalah 26 orang sehingga total sampel untuk 2 kelompok adalah 52 orang. Teknik pemilihan sampel yang digunakan adalah

**Tabel 1 Derajat Batuk**

Skala	Keterangan
0	Tidak ada batuk
1	Batuk satu kali
2	Batuk terus menerus selama kurang dari 5 detik
3	Batuk terus menerus selama lebih dari 5 detik

Dikutip dari: Jung dkk.<sup>5</sup>

*consecutive sampling*. Randomisasi dilakukan dengan teknik *block randomization*.

Setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran No. 1145/UN6.C.10.PN/2017, peserta penelitian yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok, dan menandatangani persetujuannya (*informed consent*) kepada pasien atau keluarga pasien dijelaskan pemeriksaan yang akan dilakukan. Premedikasi diberikan 90 menit sebelum bronkoskopi. Kelompok KC diberikan premedikasi kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg sedangkan kelompok K diberikan premedikasi Kodein 10 mg. Setelah 90 menit dilakukan induksi anestesi umum dengan fentanil 2 mcg/kgBB, propofol 2 mg/kgBB, dan atrakurium 0,5 mg/kgBB kemudian dilakukan intubasi menggunakan ETT *low pressure high volume* dengan ukuran 8 fr untuk laki-laki dan 7,5 fr untuk wanita. Balon ETT diisi dengan udara. Pemeliharaan anestesi dilakukan dengan memberikan sevofluran 1,5–2,5 vol% dengan O<sub>2</sub> dan N<sub>2</sub>O dan fraksi inspirasi oksigen 50%. Selama bronkoskopi berlangsung dilakukan pencatatan parameter hemodinamik setiap 5 menit. Antagonis pelumpuh otot, yaitu atropin sulfat 0,01 mg/kgBB dan neostigmin 0,02 mg/kgBB diberikan setelah bronkoskopi selesai, lalu dilakukan bantuan ventilasi dan dilakukan penghisapan sekret melalui mulut hingga bersih. Ekstubasi dilakukan setelah pasien bangun. Batuk dinilai sebelum bronkoskopi, 30 menit pascabronkoskopi, satu jam pascabronkoskopi, dan setiap jam selanjutnya sampai 6 jam pascabronkoskopi. Batuk dinilai berdasar atas kriteria pada Tabel 1.

Analisis data kategorik menggunakan uji *chi-square*. Data hasil penelitian dicatat dan diolah menggunakan program *statistical product and service solution* (SPSS) versi 24.0 for Windows.

## Hasil

Penelitian ini dilakukan terhadap 52 pasien. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa karakteristik subjek berdasar atas usia, jenis kelamin, ASA, diagnosis, lama bronkoskopi, dan batuk sebelum bronkoskopi pada kelompok K maupun kelompok KC tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ; Tabel 2).

Kejadian batuk pada kelompok kombinasi Kodein-CTM lebih rendah bila dibanding dengan kelompok kodein pada semua pengukuran. Kejadian batuk pascabronkoskopi pada kedua kelompok berbeda secara bermakna ( $p<0,05$ ; Tabel 3).

## Pembahasan

Tindakan bronkoskopi dapat dilakukan dengan anestesi lokal, *monitored anesthesia care* atau anestesi umum dengan mempertimbangkan kelebihan serta kekurangan masing-masing. Sejumlah penelitian yang lain menyarankan agar bronkoskopi dilakukan menggunakan anestesi umum berkaitan dengan kenyamanan pasien dan juga tingginya angka kepatuhan pasien untuk kembali menjalani bronkoskopi yang dijadwalkan selanjutnya pada kelompok pasien yang menjalani bronkoskopi dengan anestesi umum.<sup>4-6</sup>

Berdasar atas hasil analisis statistik pada kelompok K maupun kelompok KC terhadap diagnosis dan batuk sebelum bronkoskopi tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ). Karakteristik umum berdasar atas diagnosis penyakit dan batuk sebelum bronkoskopi ini berkaitan dengan kelainan saluran pernapasan dan keluhan batuk bahkan sebelum bronkoskopi dilaksanakan yang akan dapat membuat hasil penelitian menjadi bias bila terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Selain itu, durasi bronkoskopi juga dapat memengaruhi kejadian batuk pascabronkoskopi, hal ini berkaitan dengan derajat trauma dan inflamasi yang dapat terjadi selama proses bronkoskopi berlangsung. Analisis terhadap lama bronkoskopi pada kelompok K maupun kelompok KC juga tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian adalah homogen dan layak diperbandingkan.

Berdasar atas analisis statistik pada penelitian ini, angka kejadian batuk setelah bronkoskopi pada kelompok pasien yang sudah diberikan premedikasi dengan kodein 10 mg dan CTM 4 mg

**Tabel 2 Karakteristik Umum Subjek Penelitian**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	K (n=26)	KC (n=26)	
Diagnosis			1,000
Tumor paru	24	24	
Non tumor	2	2	
Batuk pra tindakan			0,480
Tidak ada batuk	20	19	
Batuk ringan	6	7	
Batuk sedang	0	0	
Batuk berat	0	0	
Durasi bronkoskopi (menit)			0,883
Mean±Std	25,57±4,319	25,76±4,169	
Median	25,00	25,00	
Range (min.-max.)	20,00-30,00	20,00-30,00	

Keterangan: untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif Uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Data kategorik nilai p dihitung berdasar atas Uji *Chi-Square* dengan alternatif Uji Kolmogorov Smirnov dan Eksak Fisher apabila syarat *chi-square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasar atas nilai  $p < 0,05$ . Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

lebih rendah dibanding dengan kelompok yang hanya diberikan premedikasi dengan kodein 10 mg pada waktu pengukuran 30 menit, 60 menit, 120 menit, 180 menit, 240 menit, 300 menit, dan 360 menit pascabronkoskopi dengan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ).

Batuk setelah bronkoskopi merupakan komplikasi paling sering terjadi pada tindakan bronkoskopi yang disebabkan oleh iritasi jalan napas akibat tindakan bronkoskopi. Batuk pada dasarnya merupakan refleksi fisiologis tubuh untuk mencegah aspirasi, namun batuk yang berlebihan dapat menimbulkan rasa yang tidak nyaman pada pasien serta meningkatkan risiko munculnya komplikasi lain dari tindakan bronkoskopi. Batuk yang terus menerus dapat memperberat kerusakan jaringan saluran napas yang terjadi selama bronkoskopi, keadaan ini dapat memperbesar risiko perdarahan saluran napas setelah bronkoskopi. Pneumotoraks dan bronkospasme merupakan komplikasi lain yang dapat muncul akibat bronkoskopi dan tekanan tinggi yang berkepanjangan di saluran napas akibat batuk yang terus menerus dapat memperbesar risiko komplikasi tersebut. Batuk berat juga dapat mengganggu proses pertukaran gas selama proses bernapas berlangsung sehingga risiko hipoksia pascabronkoskopi semakin besar pada pasien yang mengalami

batuk yang tidak tertangani.<sup>5,6,9</sup>

Tindakan bronkoskopi dapat menimbulkan cedera pada mukosa jalan napas sehingga menimbulkan reaksi inflamasi di sepanjang saluran pernapasan. Keadaan ini mengakibatkan dilepaskan histamin sehingga mengakibatkan edema, bronkokonstriksi, serta peningkatan produksi sekret di saluran napas yang dapat memicu batuk pascabronkoskopi. Pemberian kodein dapat menekan timbulnya batuk melalui aktivitasnya pada reseptor opioid di perifer dan sentral, sedangkan pemberian CTM dapat menekan batuk dengan cara menekan efek yang diakibatkan oleh histamin yang keluar akibat kerusakan jaringan.

Kodein merupakan obat golongan opioid yang selama ini dianggap sebagai *gold standard* dalam penatalaksanaan batuk dengan cara menghambat aktivitas reseptor  $\mu$  opioid di sistem saraf pusat maupun di sistem saraf perifer. Rangsangan batuk dari reseptor dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur takinergik dan jalur kolinergik. Pemberian opioid juga dapat menimbulkan efek antitusif melalui penghambatan transmisi takinergik dan juga transmisi kolinergik impuls batuk. Transmisi takinergik impuls batuk terjadi melalui blokade reseptor  $\mu$  opioid pada *excitatory non-adrenergic non-cholinergic* (eNANC) di saluran pernapasan

**Tabel 3 Kejadian Batuk Pascabronkoskopi**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Kodein n=26	Kodein+CTM n=26	
30 menit pascabronkoskopi			0,001**
Tidak ada batuk	12	26	
Batuk ringan	8	0	
Batuk sedang	6	0	
Batuk berat	0	0	
60 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	7	23	
Batuk ringan	13	3	
Batuk sedang	6	0	
Batuk berat	0	0	
120 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	3	23	
Batuk ringan	11	3	
Batuk sedang	10	0	
Batuk berat	2	0	
180 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	2	16	
Batuk ringan	7	10	
Batuk sedang	14	0	
Batuk berat	3	0	
240 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	2	15	
Batuk ringan	6	11	
Batuk sedang	15	0	
Batuk berat	3	0	
300 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	2	15	
Batuk ringan	5	11	
Batuk sedang	17	0	
Batuk berat	2	0	
360 menit pascabronkoskopi			0,000**
Tidak ada batuk	2	15	
Batuk ringan	5	11	
Batuk sedang	17	0	
Batuk berat	2	0	

Keterangan: untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasar atas Uji *chi-square* dengan alternatif Uji Kolmogorov Smirnov dan *Exact Fisher* apabila syarat *chi-square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasar atas nilai  $p < 0,05$ , Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

yang merupakan mekanisme transmisi impuls saraf autonom yang diperantarai oleh neurotransmitter selain epinefrin, norepinefrin, dan asetilkolin. Hal ini penghantaran impuls batuk ke tingkatan yang lebih tinggi. Selain itu, pemberian opioid juga dapat mengakibatkan inhibisi transmisi kolinergik impuls batuk dari perifer menuju pusat batuk. Opioid juga dapat menghambat bronkokonstriksi kolinergik pada saluran napas yang diduga terjadi oleh akibat penghambatan pelepasan asetilkolin dari pasca ganglionik saraf parasimpatis. Di pusat batuk, opioid juga menimbulkan inhibisi pada reseptor  $\mu$  opioid sehingga pusat batuk tidak meneruskan stimulus batuk yang diterima dari perifer.<sup>10,14</sup>

Penelitian sebelumnya telah membandingkan antara pemberian premedikasi kodein dan plasebo pada pasien yang menjalani bronkoskopi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penurunan kejadian batuk pada kelompok kodein bila dibanding dengan kelompok plasebo. Namun, beberapa pasien kelompok kodein masih mengeluhkan batuk yang mengganggu. Sebuah penelitian lain menunjukkan bahwa batuk yang ditimbulkan oleh stimulasi mekanik pada percabangan trakea merupakan batuk yang relatif resisten terhadap terapi kodein, sedangkan batuk yang muncul akibat rangsangan mekanik pada trakea dan laring dapat dihambat secara efektif oleh pemberian kodein.<sup>7-15</sup>

Terjadi kerusakan jaringan memicu respons tubuh untuk mempertahankan diri. Respons tersebut terdiri atas perubahan aliran darah, perubahan permeabilitas pembuluh darah, serta pergeseran cairan, protein, serta leukosit dari sirkulasi ke jaringan yang rusak yang bertujuan melokalisasi kerusakan jaringan, menghilangkan penyebab kerusakan jaringan, serta menghilangkan jaringan rusak agar tubuh dapat segera memulai proses pemulihan. Histamin merupakan neurotransmitter endogen yang memiliki peranan penting dalam regulasi respons inflamasi. Kebanyakan histamin dalam tubuh dihasilkan dalam granula di sel mast dan sel darah putih yang disebut basofil dan eosinofil. Sel mast sangat banyak ditemukan di lokasi yang mengalami cedera atau potensial cedera. Selain di dalam sel mast, ada juga histamin yang berasal dari beberapa jaringan lain seperti otak yang berfungsi sebagai neurotransmitter serta dalam *enterochromaffin like cell* (ECL) di lambung.<sup>13,16,17</sup>

Salah satu efek histamin adalah muncul efek yang mirip dengan reaksi anafilaktik. Efek histamin lainnya adalah pruritus, edema, nyeri, vasodilatasi, bronkokonstriksi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, serta stimulasi

reseptor batuk di saluran napas. Kerusakan mukosa saluran napas akan mengakibatkan dilepaskan histamin sehingga terjadi edema di saluran pernapasan, peningkatan produksi sekret saluran napas, serta bronkokonstriksi yang dapat memicu batuk.<sup>10,16</sup>

Klorfeniramin maleat adalah *propylamine derivative*, yaitu antagonis reseptor H1 yang juga memiliki efek antikolinergik dan efek sedasi. Klorfeniramin maleat dapat menurunkan reaksi inflamasi yang terjadi pada saluran pernapasan sehingga menurunkan rangsangan terhadap reseptor batuk sehingga impuls batuk yang diteruskan ke pusat batuk berkurang. Perbedaan utama antara antihistamin generasi pertama dan generasi kedua adalah efek obat gangguan pada sistem saraf pusat. Antihistamin generasi pertama mempunyai sifat lipofilik sehingga memungkinkan obat-obat tersebut menembus sawar darah otak sehingga menimbulkan efek sedasi. Hal ini dapat memperkuat efek sedasi yang dapat ditimbulkan oleh obat-obatan lain yang memiliki efek sedasi jika digunakan secara bersamaan. Efek sedasi ini juga berperan dalam menekan batuk.<sup>18,19</sup>

Penelitian lain juga menunjukkan efektivitas CTM sebagai antitusif baik pada batuk yang disebabkan oleh alergi maupun akibat iritasi saluran napas. Dalam penatalaksanaan batuk pasien dewasa, *Asian Conference on Clinical Pharmacy* telah merekomendasikan penggunaan antihistamin generasi yang pertama sebagai kombinasi terapi batuk. Rekomendasi ini dibuat berdasar atas pengalaman klinis yang luas serta pendapat para ahli. Sebuah studi lain pada 45 pasien dewasa yang menderita batuk kronik dan diterapi dengan kombinasi obat batuk dan antihistamin generasi pertama menunjukkan perbaikan gejala pada 39 pasien.<sup>20</sup>

Antihistamin generasi yang pertama juga direkomendasikan sebagai protokol terapi empiris pada pasien yang batuk akibat *upper airway cough syndrome* (UACS). Efek antitusif tersebut muncul melalui aktivitas antikolinergik di perifer. Selain itu, antihistamin generasi pertama memiliki efek antitusif melalui aktivitas di sistem saraf pusat dengan memengaruhi produksi sekret di saluran napas.<sup>18,19</sup>

Pada penelitian ini ditemukan kecenderungan kejadian batuk yang rendah pada saat awal pengukuran, hal ini diduga akibat efek sedasi dari obat anestesi yang dipergunakan selama bronkoskopi maupun efek sedasi kodein dan CTM. Ditemukan pula kecenderungan peningkatan kejadian batuk seiring berjalannya waktu terutama pada kelompok yang mendapatkan

premedikasi kodein saja. Hal ini diduga muncul akibat efek antitusif kodein yang semakin berkurang berkaitan dengan durasi kerja kodein, namun reaksi inflamasi di saluran napas akibat bronkoskopi tidak mendapatkan terapi. Keadaan ini senada dengan temuan pada penelitian sebelumnya yang membandingkan kelompok kodein dengan plasebo bahwa kejadian batuk pascabronkoskopi semakin meningkat seiring dengan berjalannya waktu.<sup>12</sup>

Penelitian ini menunjukkan angka kejadian batuk pascabronkoskopi pada kelompok yang diberikan premedikasi kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg lebih rendah daripada kelompok yang telah mendapatkan premedikasi kodein 10 mg. Terdapat kecenderungan kejadian batuk yang rendah pada pengukuran awal dan juga kecenderungan peningkatan pada kejadian batuk seiring dengan berjalannya waktu. Direkomendasikan agar pasien yang akan menjalani bronkoskopi diberikan premedikasi kombinasi kodein 10 mg dan CTM 4 mg 90 menit sebelum pasien menjalani bronkoskopi.

#### Daftar Pustaka

1. Manthous C, Tobin MJ. Flexible bronchoscopy (airway endoscopy). *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1-8.
2. Rand IA Du, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal F, Munavvar M, dkk. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2011;66(Suppl 3):1-21.
3. Chadha M, Kulsreshtha M, Biyani A. Anaesthesia for bronchoscopy. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):567-73.
4. Narula M, McGovern AE, Yang SK, Farrel MJ, Mazzone SB. Afferent neural pathways mediating cough in animals and humans. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 7):S712-9.
5. Jung SY, Park HB, Kim J. The effect of subhypnotic dose of propofol for prevention of coughing in adult during emergence from anesthesia with sevoflurane and ramifentanal. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(2):120-6.
6. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Ando F, Alfieri A, Blasio FD. Anatomy and neuropathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Resp Med*. 2012;7(1):1-5
7. Padma L. Current drugs for the treatment of dry cough. *Assoc Physicians India*. 2013;61(Suppl):9-13.
8. Ling IT, Piccolo F, Mulrennan SA, Phillips MJ. Posture influences patient cough rate, sedative requirement, and comfort during bronchoscopy: an observational cohort study. *Cough*. 2011;7(9):1-7.
9. Wang H, Nugent WC. Cough-induced bilateral spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1363-5.
10. Kain ZN. Preoperative evaluation, premedication, and induction of anesthesia in infants and children. *Am Soc Anesthesiol Ann Meet*. 2011;214:1-10.
11. Mutolo D, Canning BJ. Central and peripheral control of cough in: abstract book of international symposium on pain and cough. Italy: University of Florence; 2015.
12. Amaya F, Izumi Y, Matsuda M, Sasaki M. Tissue injury and related mediators of pain exacerbation. *Curr Neuropharmacol* 2013;11(6):592-7.
13. Vora A, Nadkar MY. Codeine: a relook at the old antitussive. *Assoc Physicians India*. 2015;63(4):80-5.
14. Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizon of an old practice. *Acta Anesthesiol Taiwanica*. 2014;52(3):134-42.
15. Benly P. Role of histamine in acute inflammation. *J Pharm Sci Res*. 2015;7(6):373-6.
16. Hattori M, Yamazaki M, Ohashi W, Tanaka S, Hattori K, Todoroki K, dkk. Critical role of endogenous histamine in promoting end-organ tissue injury in sepsis. *Intens Care Med Experiment*. 2016;4(36):1-19.
17. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *WAO J*. 2011;4(Suppl 3):22-7.
18. European Medicine Agency-Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 2015. Codeine containing medicinal products for the treatment of cough and/or cold in paediatric patients. United Kingdom: Europ Med Agency. 2015.
19. Dicipinigitis PV, Morice AH, Birring AH, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, dkk. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468-512.
20. Bosler DC. Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): Efficacy and Mechanism. *Lung*. 2008;186(Suppl 1):74-7.