

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN PREMEDIKASI TIGA DOSIS BERBEDA
GRANISETRON INTRAVENA DIKOMBINASIKAN DENGAN
DEKSAMETASON INTRAVENA TERHADAP KEJADIAN MUAL-
MUNTAH, DAN MENGGIGIL PADA PASIEN *SECTIO CAESAREA*
DENGAN ANESTESI SPINAL**

*Comparison of Three Different Intravenous Granisetron Doses Combined with
Intravenous Dexamethasone on Nausea, Vomiting, and Shivering Incidence in
Caesarean Section Patients Undergoing Spinal Anesthesia*

**IRFAN FAISAL SJATTAR
C113215204**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN PREMEDIKASI TIGA DOSIS GRANISETRON DIKOMBINASIKAN
DENGAN DEKSAMETASON TERHADAP KEJADIAN MUAL, MUNTAH DAN
MENGIGIL PADA *SECTIO SAESAREA* DENGAN ANESTESI SPINAL**

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Irfan Faisal Sjattar

Nomor Pokok: C113215204

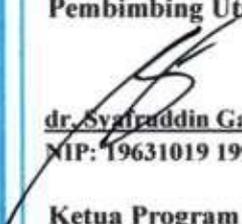
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 20 Agustus 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama


dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA
NIP: 19631019 199601 1 001

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN
NIP: 19741031 200801 1 009

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR
NIP: 19640821 199703 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Bada, Ph.D, Sp.M(K),M.Med.Ed
NIP: 19641221 199503 1 009



KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materiil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, SpAn-KMN-KNA sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Anestesi dan Ketua Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan karya akhir ini selesai.
4. Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
6. Prof. Dr. Elly Lilianty Sjattar, S.Kp., M.Kes yang turut membantu peneliti dalam melakukan analisis statistik penelitian ini
7. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

9. Direktur RSIA St Khadijah yang telah memberi fasilitas dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dengan baik
10. Kepada orang tua saya tercinta Ibunda Rosdiana Sanusi yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
11. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
12. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, rasa hormat dan terima kasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
13. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, 20 Desember 2021

Irfan Faisal Sjattar

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Irfan Faisal Sjattar
No. Pokok : C113215204
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Perbandingan Premedikasi Tiga Dosis Berbeda Granisetron Intravena Dikombinasikan dengan Deksametason Intravena terhadap Kejadian Mual Muntah, dan Menggigil pada Pasien *Sectio Caesarea* dengan Anestesi Spinal” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Desember 2021

Yang menyatakan,

10000
METEKAI
TEMPEL
874B5AJX577931408

Irfan Faisal Sjattar

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	1
KATA PENGANTAR	2
PERNYATAAN KEASLIAN.....	5
DAFTAR ISI.....	6
DAFTAR GAMBAR	9
DAFTAR TABEL.....	10
PENDAHULUAN	11
1.1 Latar Belakang	11
1.2 Rumusan Masalah	13
1.3 Tujuan Penelitian.....	14
1.4 Hipotesis Penelitian	14
1.5 Manfaat Penelitian.....	15
TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Seksio Caesarea	16
2.2 Anestesi Spinal	16
2.3 Perubahan Anatomi Selama Kehamilan.....	18
2.4 Serotonin	19
2.5 Reseptor serotonergik.....	21
2.6 Mual dan Muntah	25
2.7 Menggigil	27
2.8 Granisetron	29
2.9 Deksametason.....	31
KERANGKA TEORI	33
KERANGKA KONSEP.....	34
METODOLOGI PENELITIAN.....	35
5.1 Desain Penelitian	35

5.2	Tempat dan Waktu Penelitian	35
5.2.1	Tempat Penelitian	35
5.2.2	Waktu Penelitian.....	35
5.3	Populasi dan Sampel Penelitian	35
5.3.1	Populasi Penelitian.....	35
5.3.2	Sampel Penelitian	35
5.4	Perkiraan Besar Sampel.....	35
5.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out.....	36
5.5.1	Kriteria Inklusi.....	36
5.5.2	Kriteria Eksklusi	37
5.6	Kriteria Drop Out	37
5.7	Ijin Penelitian Dan Kelaikan Etik.....	37
5.8	Metode Kerja.....	37
5.8.1	Alokasi sampel.....	37
5.8.2	Cara kerja.....	38
5.9	Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel	39
5.9.1	Identifikasi variabel	39
5.9.2	Klasifikasi variabel	40
5.10	Definisi Operasional.....	40
5.11	Kriteria Objektif	41
5.12	Pengolahan dan Analisis Data	42
5.13	Jadwal Penelitian	43
5.14	Personalia Penelitian	43
	HASIL PENELITIAN.....	45
6.1	Karakteristik sampel.....	45
6.2	Kejadian mual pada pembedahan SC dengan anestesi spinal setelah pemberian premedikasi 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	46
6.3	Kejadian muntah pada pembedahan SC dengan anestesi spinal setelah pemberian premedikasi 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	48
6.4	Kejadian dan tingkatan menggigil pada pembedahan SC dengan anestesi spinal setelah pemberian premedikasi granisetron dikombinasikan dengan deksametason pada ketiga kelompok	49

6.5 Pemberian terapi obat tambahan Petidin untuk mengurangi Menggigil dan Midazolam untuk mengurangi gelisah pada SC dengan anestesi spinal pada ketiga kelompok setelah pemberian premedikasi granisetron dikombinasikan dengan deksametason	51
6.6 Faktor perancu terhadap kejadian mual, muntah dan menggigil.....	52
PEMBAHASAN	53
7.1. Karakteristik sampel.....	53
7.2. Perbandingan kejadian mual, muntah, dan menggigil.....	53
7.3. Keterbatasan Penelitian	55
KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
8.1. Kesimpulan.....	56
8.2. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kelengkungan tulang belakang dalam non-hamil (atas) dan pasien hamil (bawah). Puncak lordosis lumbal (lingkaran biru) bergerak kearah caudad dalam kehamilan. Dikutip dari kepustakaan 25	19
Gambar 2. Rangkaian biokimia sinaps serotonergik. Dikutip dari kepustakaan 34	22
Gambar 3. Sintesis dan degradasi serotonin. Dikutip dari kepustakaan 40	22
Gambar 4. Mekanisme kerja serotonin pada sistem saraf pusat. Dikutip dari kepustakaan 30	23
Gambar 5. Peran serotonin dalam sistem kardiovaskuler. Dikutip dari kepustakaan 30	23
Gambar 6. Jalur termoregulator pusat yang dilibatkan dalam respon yang dipicu oleh persarafan yang sensitif terhadap panas / warm-sensitive (WS) neurons pada medial preoptik/area anterior hipotalamus. Dikutip dari kepustakaan 41	24
Gambar 7. Efek serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) reseptor ligan pada bagian atas usus. Bagian bawah spingter esofageal; +, stimulasi; -, inhibisi; ?, ada perdebatan dalam literatur atau efeknya masih belum sepenuhnya terbukti. Dikutip dari kepustakaan 42	24

DAFTAR TABEL

Tabel 6.1.1	Karakteristik sampel berdasarkan umur, berat badan, tinggi badan dan IMT pada premedikasi 3 dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason pada pasien SC dengan anestesi spinal	45
Tabel 6.2.1	Kejadian dan tingkatan mual pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason.....	46
Tabel 6.2.2	Kejadian mual dan tidak mual pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	46
Tabel 6.2.3	Perbandingan jumlah sampel yang mengalami mual tiap menitnya.	47
Tabel 6.3.1	Kejadian dan tingkatan muntah pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	48
Tabel 6.3.2	Kejadian mual dan tidak mual pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	48
Tabel 6.3.3	Perbandingan jumlah sampel yang mengalami muntah tiap menitnya.....	49
Tabel 6.4.1	Kejadian dan tingkatan menggigil pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	49
Tabel 6.4.2	Kejadian menggigil dan tidak menggigil pada 3 kelompok yang memperoleh dosis granisetron dikombinasikan dengan deksametason	50
Tabel 6.4.3	Perbandingan jumlah sampel yang mengalami muntah tiap menitnya.....	50
Tabel 6.5.1	Perbandingan pemberian Petidin pada sampel yang mengalami kejadian menggigil pada masing-masing kelompok.....	51
Tabel 6.6.1	Regresi parameter multinomial yang terkait dengan mual, muntah dan menggigil	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sectio Caesarean (SC) merupakan pembedahan yang sering dilakukan di bidang obstetri. Pemilihan teknik anestesi untuk SC ditentukan oleh berbagai faktor antara lain, faktor risiko anestesi, obstetrik, janin, pilihan pasien, indikasi pembedahan, serta keterampilan dan pertimbangan dokter anestesi.^[1] Karena risiko morbiditas dan mortalitas maternal, fluktuasi hemodinamik saat induksi yang lebih besar, serta adanya kebutuhan analgesia tambahan pada saat pemulihan, anestesi regional menjadi teknik pilihan dibandingkan anestesi umum.^[2,3] Anestesi spinal merupakan pilihan utama dalam tindakan SC. Alasan pemilihan anestesi spinal karena rendahnya efek samping terhadap neonatus akan obat depresan, berkurangnya risiko terjadinya aspirasi paru pada maternal, kesadaran ibu akan lahirnya bayi, dan yang paling penting adalah pemberian opioid intratekal dalam mengurangi nyeri pascabedah.^[4]

Anestesi umum telah dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi daripada anestesi neuraksial. Mortalitas terkait anestesi paling sering terjadi pada prosedur SC sekitar 86%. Penyebab utama kematian adalah kegagalan intubasi atau masalah induksi sekitar 23%, kegagalan pernafasan sekitar 20%, dan blok spinal atau epidural yang tinggi sekitar 16%.^[5] Anestesi umum telah lama dianggap sebagai penyebab frekuensi dan keparahan mual dan muntah pascabedah (MMPB) yang lebih besar daripada teknik anestesi regional.^[6] Komplikasi anestesi neuraksial sering dibagi menjadi komplikasi berat dan ringan, komplikasi ringan termasuk mual, muntah, hipotensi ringan, menggigil, gatal, gangguan pendengaran, dan retensi urin. Mual dan muntah yang muncul setelah anestesi spinal membuat pasien stres dan dapat menghambat prosedur pembedahan oleh ahli bedah. Insiden mual dan muntah selama pembedahan (MMSP) pada nonobstetrik dapat mencapai 42% dan meningkat 80% pada obstetrik sedangkan kejadian menggigil pascaanestesi (MPA) neuraksial mencapai sekitar 55%. Disamping itu, anestesi

spinal dapat menurunkan suhu tubuh inti lebih cepat dari anestesi epidural dalam waktu 30 menit.^[7]

Mual dan muntah pascabedah merupakan salah satu keluhan paling sering. Literatur saat ini menunjukkan tingginya insiden MMSP di bawah pengaruh anestesi spinal hingga 80%. Dari segi anestesi dapat meningkatkan risiko aspirasi isi lambung ke paru, gangguan keseimbangan cairan, dan elektrolit. Hal ini dapat menimbulkan implikasi perpanjangan masa perawatan dan rawat inap serta meningkatnya biaya perawatan.^[8,9] Antiemetik yang saat ini digunakan bekerja pada empat sistem reseptor utama yang melibatkan etiologi MMPB yaitu reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D2), histaminergik (H1) atau serotoninergik (*5-hydroxytryptamine* atau 5-HT₃). Obat-obat antiemetik profilaksis yang sering diteliti antara lain ondansetron, deksametason dan granisetron.^[10]

Obat antiemetik antagonis 5-HT₃ bekerja mengikat reseptor serotonin di *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) dan di aferen vagal di traktus gastrointestinal, sedangkan mekanisme kerja deksametason mencegah mual dan muntah yang belum diketahui dengan pasti. Terdapat dugaan bahwa deksametason yang bersifat antagonis prostaglandin, pelepasan endorphin dan penurunan triptofan memegang peranan dalam efek antiemetik. Deksametason dapat menurunkan insiden MMPB dan memiliki beberapa keuntungan antara lain: murah, tidak memiliki efek sedatif dan durasi kerja yang panjang.^[9,10] Menurut Kushwaha dkk terapi antiemetik profilaksis kombinasi granisetron 40 mcg/kgBB dan deksametason 8 mg ditemukan lebih unggul daripada terapi tunggal granisetron dan terapi kombinasi ondansetron 1 mg/kgBB dan deksametason 8 mg lebih efektif dibanding ondansetron terapi tunggal pada pembedahan telinga tengah.^[11]

Menggigil merupakan komplikasi yang sering terjadi selama tindakan anestesi. Kejadian MPA ini cukup tinggi, yaitu hampir 65% pada pasien yang mengalami tindakan dengan anestesi umum dan sekitar 57% pasien dengan tindakan anestesi regional.^[12] MPA merupakan mekanisme kompensasi tubuh yang dapat menimbulkan efek samping yang merugikan diantaranya menyebabkan pasien merasa tidak nyaman bahkan nyeri akibat regangan bekas luka pembedahan serta dapat meningkatkan konsumsi oksigen hingga 300-400% dan produksi karbon

dioksida.^[13,14,15] MPA dapat diterapi dengan berbagai cara, diantaranya intervensi mekanik seperti alat pemanas cairan infus, suhu lingkungan yang ditingkatkan, selimut penghangat dan penggunaan obat-obatan seperti antipiretik, magnesium, opioid, alpha agonis, *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) antagonis, serotonin (5-HT) agonis, dan *neuromuscular blockade* (NMB). Penggunaan obat-obatan jenis 5-HT agonis sering digunakan untuk mengatasi kejadian menggigil selama anestesi dan pascaanestesi.^[14,16,17] Menurut Dehghani dkk, granisetron dosis 40 mcg/kgBB secara signifikan mengurangi prevalensi dan tingkat keparahan MPA, sedangkan Manunggal dkk mendapatkan pemberian granisetron 1 mg *intravena* (IV) sebelum anestesi spinal pada SC mengurangi kejadian MPA yang dibandingkan dengan plasebo.^[18,19]

Penelitian-penelitian yang menggunakan obat untuk terapi kejadian mual-muntah dan menggigil baik itu pemberian tunggal maupun kombinasi dengan dosis terapeutik, dalam hal ini granisetron dan deksametason untuk prosedur SC melatarbelakangi dilakukannya penelitian ini. Berkurangnya kejadian mual-muntah dan menggigil pada pasien yang diberikan granisetron kombinasi deksametason serta efek samping dari obat dengan durasi yang mencukupi kebutuhan prosedur ini diharapkan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas sehubungan dengan teknik anestesi spinal. Pemberian terapi granisetron dosis 5 mcg, 10 mcg dan 25 mcg dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg diharapkan sama baiknya dalam terapi kejadian mual-muntah dan menggigil selama pembedahan (MSP).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah pemberian kombinasi granisetron 25 mcg/kgBB dan deksametason 0,1 mg/kgBB sama baiknya dalam mencegah terjadinya mual dan muntah dibandingkan pemberian granisetron 10 mcg/kgBB dan 5 mcg/kgBB dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kgBB ?
2. Apakah pemberian kombinasi granisetron 25 mcg/kgBB dan deksametason 0,1 mg/kgBB sama baiknya dalam mencegah terjadinya menggigil

dibandingkan pemberian granisetron 10 mcg/kgBB dan 5 mcg/kgBB dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kgBB ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan premedikasi 3 dosis granisetron yang berbeda dikombinasikan dengan deksametason terhadap kejadian mual, muntah dan menggigil pada pasien SC dengan anestesi spinal.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui dan membandingkan kejadian mual dan muntah pada pasien SC dengan anestesi spinal setelah pemberian premedikasi 3 dosis granisetron yang berbeda dikombinasikan dengan deksametason.
- b. Mengetahui dan membandingkan kejadian menggigil pada pasien SC dengan anestesi spinal setelah pemberian premedikasi 3 dosis granisetron yang berbeda dikombinasikan dengan deksametason.
- c. Mengetahui jumlah kebutuhan terapi kejadian efek samping pada masing-masing kelompok.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Tidak ada perbedaan kejadian mual dan muntah antara kelompok yang mendapatkan granisetron 25 mcg/kg/BB/IV, granisetron 10 mcg/kg/BB/IV, dan granisetron 5 mcg/kg/BB/IV ketika dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kg/BB/IV.
2. Tidak ada perbedaan kejadian menggigil antara kelompok yang mendapatkan granisetron 25 mcg/kg/BB/IV, granisetron 10 mcg/kg/BB/IV, dan granisetron 5 mcg/kg/BB/IV ketika dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kg/BB/IV.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan 3 dosis granisetron yang berbeda dikombinasikan dengan deksametason terhadap kejadian mual, muntah dan menggigil pada SC dengan anestesi spinal.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan 3 dosis granisetron yang berbeda dikombinasikan dengan deksametason terhadap kejadian mual, muntah dan menggigil.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Seksio Caesarea

Kata *Caesarean* kemungkinan berasal dari kata *Lex Regia* yang belakangan disebut *Caesarea*, yang diperbolehkan untuk persalinan per abdomen pascamortem di Roma kuno atau dari bahasa latin *caesare* yang berarti memotong. *Sectio Caesarea* (SC) didefinisikan sebagai prosedur melahirkan melalui abdomen dengan laparotomi.^[20] Hingga tahun 1800 akhir, sebagian besar prosedur SC dilakukan setelah kematian ibu untuk berusaha menyelamatkan bayinya. Insisi segmen bawah uterus diperkenalkan oleh Kronig pada tahun 1912 dan dipopulerkan di Amerika Serikat oleh De Lee pada tahun 1922. Insisi uterus transversal dideskripsikan oleh Munro Kerr pada tahun 1926. SC telah dihubungkan dengan mortalitas maternal yang relatif rendah selama sekitar 100 tahun.^[21] Keamanannya meningkat pada 50 tahun terakhir karena teknik ini telah banyak digunakan dan antibiotik telah diperkenalkan. Persalinan melalui SC merupakan prosedur pembedahan yang semakin sering digunakan di negara berkembang saat ini. Insidens persalinan melalui SC berkisar 25-30% dari total persalinan. Peningkatan ini menyebabkan teknik anestesi regional pada SC semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum.^[21,22]

2.2 Anestesi Spinal

Teknik pemberian obat anestesi kedalam rongga subarachnoid untuk sementara diperkenalkan oleh Bier 50 tahun lalu. Walaupun penggunaan dan keuntungannya sudah ditemukan sejak tahun 1800-an, anestesi regional digunakan pada 95% persalinan SC terencana di Amerika Serikat. Anestesi subarachnoid dan anestesi epidural merupakan teknik utama yang harus dikuasai oleh spesialis anestesi.^[23,24] Anestesi subarachnoid atau intratekal disebut juga sebagai anestesi spinal. Kedua jenis blok tersebut memungkinkan ibu hamil tetap sadar dan dapat

merasakan kelahiran anaknya. Penelitian populasi besar di Inggris dan Amerika Serikat menunjukkan bahwa anestesi regional untuk persalinan secara SC dihubungkan dengan morbiditas serta mortalitas maternal yang lebih rendah jika dibandingkan dengan anestesi umum.^[25] Hal ini kemungkinan besar berhubungan dengan penurunan insidens aspirasi pulmonal serta gagal intubasi saat menggunakan anestesi neuraksial. Untungnya peningkatan ketersediaan *video laryngoscope* juga dapat mengurangi insidens efek samping jalan nafas sulit akibat penggunaan anestesi umum untuk persalinan SC.^[24,25]

Anestesi spinal untuk SC menguntungkan karena teknik yang mudah, pemberian serta onset anestesi yang cepat, penurunan risiko toksisitas sistemik, serta peningkatan densitas blok spinal. Anestesi spinal dapat memberikan kondisi operasi terbaik untuk operasi abdomen bawah, pelvis, serta ekstremitas bawah. Kebanyakan anestesi spinal merupakan injeksi tunggal dan memiliki keterbatasan durasi. Anestesi subarachnoid injeksi tunggal akan bertahan paling lama 2-3 jam. Tidak ada indikasi absolut anestesi spinal atau epidural, namun lebih tinggi kemungkinan diperlukannya terapi hipotensi.^[23,24] Penggunaannya ditentukan oleh kombinasi pilihan pasien, spesialis bedah, dan spesialis anestesi. Kontraindikasi anestesi spinal seperti penolakan pasien, koagulopati, instabilitas hemodinamik, serta infeksi pada daerah injeksi. Komplikasi teknik neuraksial disebabkan oleh efek fisiologis terhadap obat yang disuntikkan, cedera akibat penempatan jarum atau kateter, dan toksisitas anestesi lokal. Sebagian besar komplikasi anestesi regional berupa cedera sementara yang tidak permanen, diikuti berturut-turut oleh kematian, cedera saraf permanen, kerusakan otak permanen, dan cedera permanen lainnya.^[26]

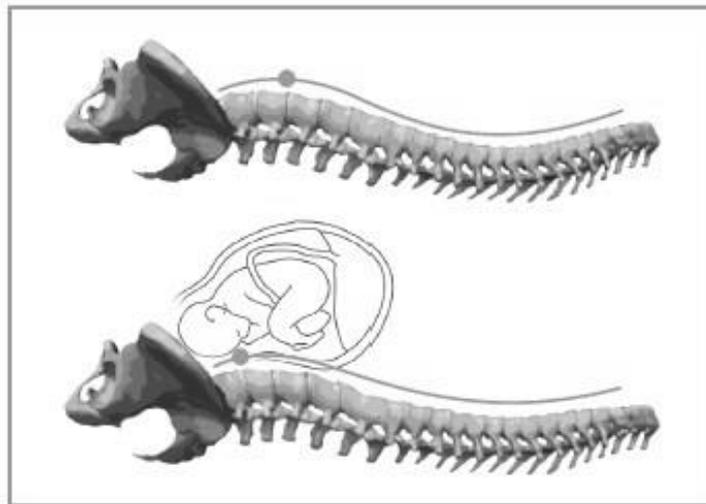
Baik teknik spinal dan epidural diketahui memberikan anestesi yang efektif untuk SC. Injeksi anestesi lokal dosis kecil subarachnoid dapat menghilangkan fungsi sensorik dan motorik beberapa kelompok nervus spinalis dan dengan cepat menghasilkan anestesi pembedahan. Injeksi subarachnoid hampir selalu dilakukan di daerah lumbal, dibawah akhiran medula spinalis. Pendekatan *midline* atau *paramedian*, pasien diposisikan pada dekubitus lateral, duduk, atau prone, dapat digunakan untuk anestesi spinal.^[23,24,25] Jarum yang digunakan untuk melakukan

anestesi spinal harus melewati kulit, jaringan subkutan, ligamentum supraspinatus, ligamentum interspinosus, ligamentum flavum, duramater, dan arachnoid sebelum dapat mencapai rongga subarachnoid dan CSF. Rongga antara ligamentum flavum dan duramater disebut sebagai rongga epidural, jarum dimasukkan ke kulit melewati struktur dalam hingga terasa 2 “pop”.^[25] Yang pertama adalah penetrasi ligamentum flavum, dan kedua adalah penetrasi membran dura-arachnoid. Keberhasilan punksi dura dikonfirmasi dengan menarik stylet untuk melihat adanya aliran bebas CSF. Untuk mendeteksi CSF, mungkin diperlukan aspirasi dengan jarum kecil (< 25 G). Jika awalnya terdapat aliran bebas namun CSF tidak dapat diaspirasi setelah memasang spoit, kemungkinan jarumnya telah bergeser. Jika terjadi paresthesia atau nyeri persisten selama injeksi obat, dokter harus menarik serta mengarahkan ulang jarumnya.^[25,27]

2.3 Perubahan Anatomi Selama Kehamilan

Perubahan anatomi normal selama kehamilan akan mempengaruhi teknik anestesi neuraksial. Dikarenakan kebutuhan metabolik yang tinggi karena pembesaran uterus, adanya plasenta dan fetus serta kompresi vena cava menyebabkan pelebaran vena-vena epidural, struktur ligamentum perivertebrata, termasuk ligamentum flavum dapat terasa kurang “padat” dan “lebih lunak” pada wanita hamil dibanding pasien yang tidak hamil, konsumsi oksigen meningkat selama kehamilan, bahkan pada waktu hamil aterm naik 40-60% di atas kondisi sebelum hamil.^[24] Vena epidural yang membesar juga menyebabkan perpindahan CSF dari regio *thoracolumbar* rongga subarachnoid, karena peningkatan tekanan intraabdominal selama kehamilan. Aksentuasi progresif lordosis lumbal akan mengubah anatomi permukaan columna vertebra.^[24,29] Setidaknya terjadi 3 perubahan. Pertama, pelvis wanita hamil akan berotasi pada axis panjang columna spinal; sehingga linea yang menghubungkan *crista illiaca* (linea Tuffier) lebih cephalad terhadap columna vertebralis (garis imajiner ini dapat melewati columna vertebralis pada interspace L3-L4, bukan pada interspace L4-L5). Kedua, selama kehamilan jarak antar processus spinosis lumbal akan berkurang. Sehingga akan

sulit untuk menggunakan pendekatan *midline* untuk mengidentifikasi rongga epidural atau subarachnoid pada wanita hamil dan seringkali disebut sebagai *narrow interspace*.^[28] Ketiga, MRI menunjukkan bahwa apex lordosis lumbal berubah ke arah cauda selama kehamilan, dan kifosis toraks tipikal pada wanita berkurang selama kehamilan. Perubahan tersebut dapat mempengaruhi penyebaran cairan anestesi subarachnoid pada pasien dalam posisi supine, menyebabkan titik sensoris yang lebih tinggi pada wanita hamil.^[28,29]



Gambar 1. Kelengkungan tulang belakang dalam non-hamil (atas) dan pasien hamil (bawah). Puncak lordosis lumbal (lingkaran biru) bergerak ke arah caudad dalam kehamilan. Dikutip dari kepustakaan 25

2.4 Serotonin

Serotonin, zat vasopressor serum, yang disebutkan dalam literatur pada awal 1870, pertama-tama dievaluasi secara farmakologi pada akhir 1940-an. Serotonin, kimiawi diketahui sebagai 5-hydroxyptamine (5-HT) merupakan *monoamine biogenic* dengan berat molekul 176 gr/mol. Serotonin disintesa dari beberapa proses enzimatik dengan proses pertama dimulai dengan enzim *tryptophan hydroxylase*. Bahan bakunya adalah asam amino triptofan.^[30] Konsentrasi *tryptophan* dalam tubuh merupakan substrat yang penting sebagai prekursor pembentukan serotonin. Serotonin dimetabolisme oleh *monoamine oxidase* menjadi *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA). Pada mamalia, 5-HT utamanya ditemukan pada platelet, sel

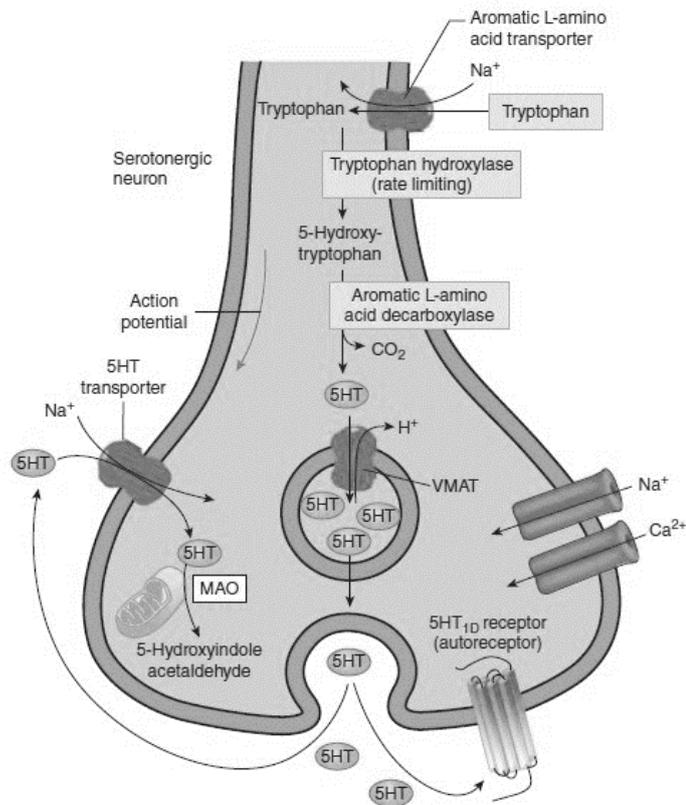
enterochromaffin (EC), dan Sistem Saraf Pusat (SSP), dimana berperan penting sebagai neurotransmitter.^[31,32] Serotonin konsentrasi tinggi ditemukan dalam platelet darah, serta dalam traktus *gastrointestinal* (GI) pada sel EC dan *plexus myenteric*. Juga ditemukan dalam batang otak pada raphe nukleus midline, yang terproyeksi ke sebagian besar *central nervous system* (CNS) seperti hipotalamus, sistem limbik, neocortex, cerebellum, dan medula spinalis.^[32]

Serotonin disintesis dari asam amino esensial *tryptophan*. Langkah *rate-limiting* adalah konversi asam amino menjadi *5-hydroxytryptophan* oleh *tryptophan hydroxylase*. Kemudian dikonversi menjadi serotonin oleh *aromatic L-amino acid decarboxylase*. Serotonin ditransportasikan ke dalam vesikel oleh *vesicular monoamine transporter* (VMAT).^[30] Setelah dilepas dari neuron serotonergik, serotonin ditangkap ulang oleh *serotonin transporter* (SERT) selektif relatif. Setelah serotonin kembali ke terminal saraf, maka akan dikembalikan ke vesikel atau diinaktivasi oleh *mitochondrial monoamine oxidase* (MAO) untuk membentuk *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA). Reseptor 5-HT₃ adalah reseptor kanal ion. Ikatan reseptor dengan protein G dengan mekanisme kaskade multi-reseptor, memberikan respons seluler yang relatif lambat.^[30,32] Sebaliknya, ligan langsung memiliki fungsi reseptor 5-HT₃ sebagai bagian dari salah satu saluran ion cepat (Na⁺/K⁺). Sel-sel EC dalam mukosa gaster merupakan daerah sintesis serta penyimpanan 5-HT terbanyak dalam tubuh, dan merupakan sumber 5-HT dalam sirkulasi. Serotonin (5-HT) yang dilepaskan dari sel-sel EC dalam usus halus nampaknya menginisiasi impuls melalui reseptor 5-HT₃ yang memicu muntah. Selain itu, terdapat reseptor dopamin D₂ serta reseptor 5-HT₃ dalam area protoma dan nukleus-nukleus traktus soliter.^[32,33] Antagonis 5-HT₃ seperti ondansetron dan antagonis D₂ seperti klorpromazin dan haloperidol merupakan obat antiemetik yang efektif. Kortikosteroid, cannabinoid, dan benzodiazepin tunggal atau kombinasi dengan antagonis 5-HT dan antagonis D₂ juga berguna untuk penatalaksanaan muntah akibat kemoterapi. Sebagian besar antagonis reseptor 5-HT₃ selektif, “golongan setron” seperti ondansetron, dolasetron, granisetron dan palonosetron digunakan untuk terapi berbagai gangguan GI. Semua antagonis

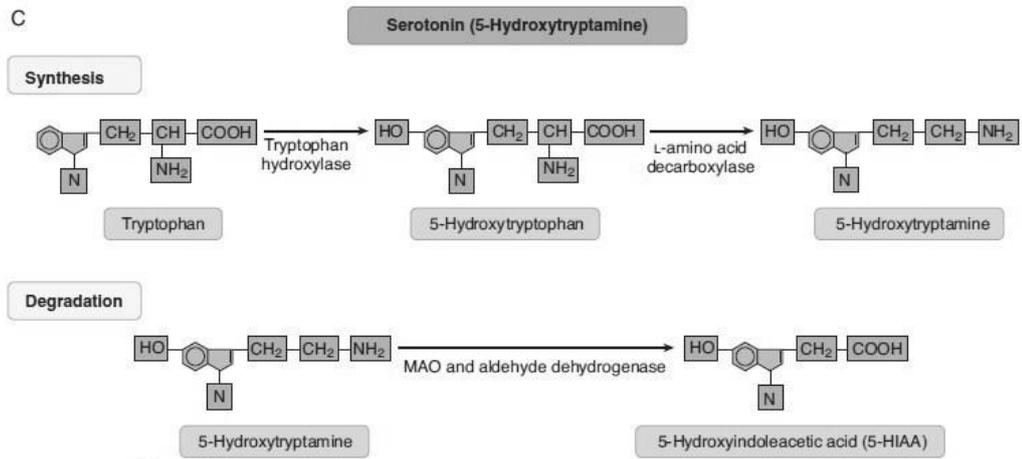
reseptor 5-HT3 sangat efektif untuk terapi mual, alosetron dan cilansetron sudah disetujui untuk terapi *irritable bowel syndrome*.^[33,34]

2.5 Reseptor serotonergik

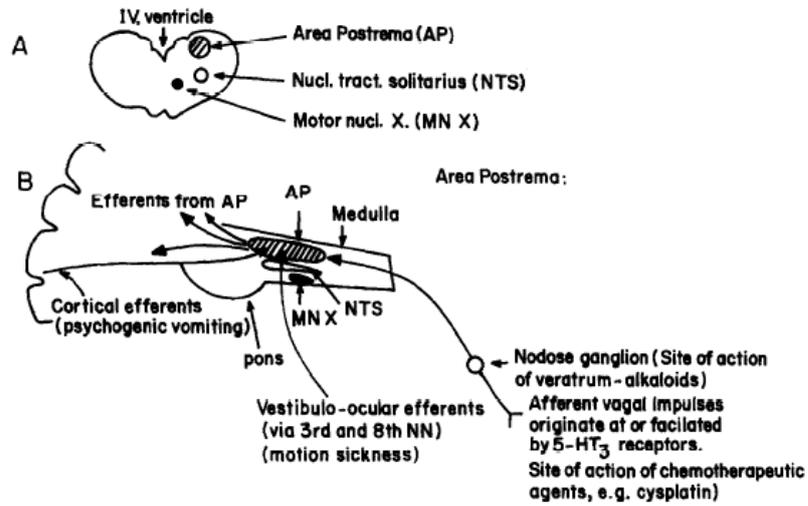
Terdapat 7 kelas reseptor 5-HT, semua reseptor selain (5-HT3) merupakan GPCR, dan akan mempengaruhi *adenylyl cyclase* atau *phospholipase C*. Dalam kelompok 5-HT1 terdapat sub tipe 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, dan 5-HT1F. dalam kelompok 5-HT2 terdapat sub tipe 5-HT2A, 5-HT2B, dan 5-HT2C. 5-HT5 memiliki 2 sub tipe: 5-HT5A and 5-HT5B. Beberapa reseptor serotonin terdapat pada presinaptik, sebagian lainnya postsinaptik.^[30] Data farmakologis menunjukkan bahwa empat dari sub tipe reseptor 5-HT, 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 dan 5-HT4, terlibat dalam aktivasi sistem saraf sensorik. Aktivasi langsung reseptor 5-HT1A pada aferen primer menghasilkan hiperalgesia. Aktivasi reseptor 5-HT2 menginduksi nosisepsi pada tingkat tulang belakang melalui stimulasi serat C somatik.^[35,36] Hal ini juga telah diamati bahwa melalui reseptor 5-HT3 eksogen 5-HT merangsang aferen kemosensitif vagal mukosa. Baru-baru ini penelitian sebelumnya menemukan bahwa endogenous 5-HT merangsang afferen viseral abdomen melalui reseptor 5-HT3, namun tidak melalui reseptor 5-HT1 atau 5-HT2. Jadi, walaupun beberapa sub tipe reseptor 5-HT mungkin aktif di jaringan neuronal, sebagian besar bukti menunjukkan bahwa reseptor 5-HT3 penting.^[37,38,39]



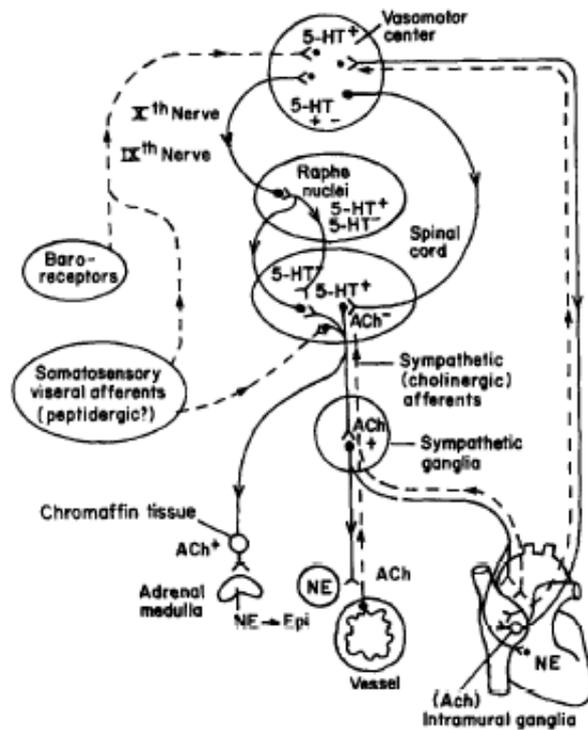
Gambar 2. Rangkaian biokimia sinaps serotonergik. Dikutip dari kepustakaan 34



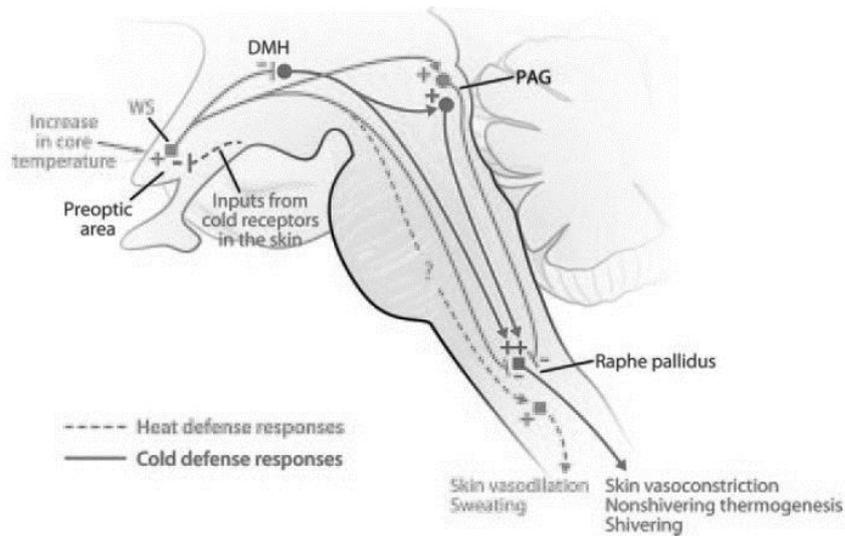
Gambar 3. Sintesis dan degradasi serotonin. Dikutip dari kepustakaan 40



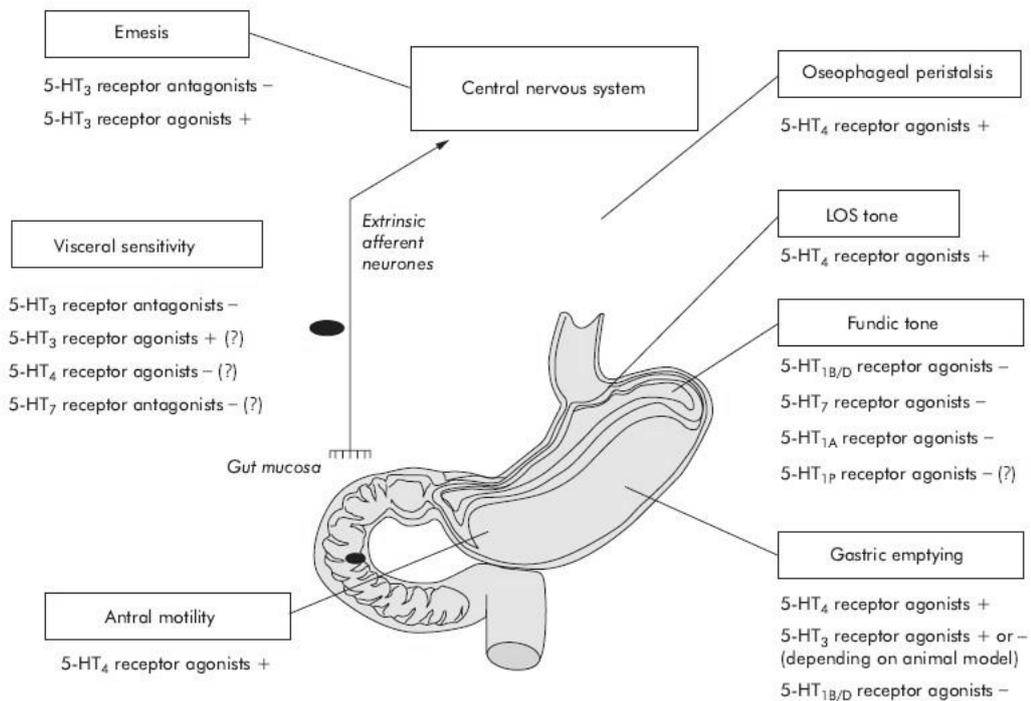
Gambar 4. Mekanisme kerja serotonin pada sistem saraf pusat. Dikutip dari kepustakaan 30



Gambar 5. Peran serotonin dalam sistem kardiovaskuler. Dikutip dari kepustakaan 30



Gambar 6. Jalur termoregulator pusat yang dilibatkan dalam respon yang dipicu oleh persarafan yang sensitif terhadap panas / warm-sensitive (WS) neurons pada medial preoptik/area anterior hipotalamus. Dikutip dari kepustakaan 41



Gambar 7. Efek serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) reseptor ligan pada bagian atas usus. Bagian bawah spingter esofageal; +, stimulasi; -, inhibisi; ?, ada perdebatan dalam literatur atau efeknya masih belum sepenuhnya terbukti. Dikutip dari kepustakaan 42

2.6 Mual dan Muntah

Mual dan muntah merupakan komplikasi anestesi spinal yang sudah diketahui dengan baik, lebih sering terjadi ketika blokade simpatik dilakukan di atas segmen Th 10. Penyebab komplikasi tidak menyenangkan ini adalah penurunan aliran darah serebral akibat hipotensi arterial, peningkatan peristaltik GI karena blokade simpatik preganglionik, traksi nervus vagus selama operasi intraabdominal.^[40,41] Tanpa profilaksis, MMPB terjadi pada sekitar 20-30% populasi pasien operasi umum, dan 70-80% pasien dengan faktor risiko predisposisi. Durasi MMPB akan meningkat seiring dengan durasi anestesi. Jika risikonya cukup tinggi, maka obat antiemetik profilaksis akan diberikan serta dimulai strategi untuk mengurangi insidensinya.^[41] MMPB di *postanesthesia care unit* (PACU) dapat menyebabkan keterlambatan pemulangan dari PACU, kejadian masuk ke rumah sakit yang tidak diinginkan, peningkatan insidens aspirasi pulmonal, serta rasa tidak nyaman pascabedah yang signifikan. Oleh karena itu kemampuan untuk mengidentifikasi pasien risiko tinggi yang memerlukan intervensi profilaksis dapat memperbaiki kualitas perawatan pasien serta kepuasan pasien di PACU.^[41,42]

Faktor Anestesi	Faktor Pasien	Faktor Operasi
1. Zat uap	1. Jenis kelamin wanita	1. Prosedur pembedahan yang lama
2. Nitrogen oksida	2. Riwayat MMPB atau <i>motion sickness</i>	2. Tipe pembedahan tertentu: intraabdominal; ginekologi mayor; laparoskopik; payudara; telinga, hidung, tenggorokan; strabismus; intrakranial
3. Opioid	3. Nyeri	
4. Neostigmin dosis tinggi	4. Tingkat kecemasan tinggi	

Tabel 2. Faktor Risiko MMPB. Dikutip dari kepustakaan 43

Terdapat setidaknya 5 sistem reseptor utama yang berperan dalam etiologi MMPB: reseptor dopamin (D2), kolinergik (muskarinik), histaminergik (H₁), serotonergik (5-HT₃), serta reseptor neurokinin-1 (NK-1). Terdapat tiga kelompok molekul yang memiliki sifat antiemetik yaitu: steroid (deksametason), antagonis reseptor serotonin 5-HT₃ (ondansetron) dan antagonis reseptor dopamin D2

(droperidol).^[43-44] Sudah lama antagonis pada reseptor-reseptor tersebut menjadi dasar penatalaksanaan MMPB. Antagonis reseptor 5-HT₃ sangat spesifik dan selektif untuk mual dan muntah. Efektifitas anti-muntahnya lebih baik dibanding efektifitas anti-mualnya. Obat dari kelompok ini menghasilkan efeknya dari ikatan dengan reseptor 5-HT₃ dalam CTZ serta aferen vagal dalam traktus GI.^[44] Literatur tentang kombinasi 2 antiemetik atau lebih untuk pencegahan MMPB saat ini kuat dan lebih unggul dibandingkan agen tunggal untuk sebagian besar penelitian. Penggunaan terapi kombinasi untuk pencegahan MMPB orang dewasa dapat digunakan dalam praktik anestesi saat ini. Karena MMPB bersifat multifaktorial dan terdapat sejumlah reseptor yang terlibat dalam patogenesis MMPB, maka meningkatlah ketertarikan untuk penggunaan antiemetik kombinasi yang menargetkan reseptor berbeda dalam jalur emetik. Kombinasi salah satu antagonis reseptor 5-HT₃ dengan droperidol, deksametason, atau metoclopramide merupakan terapi yang paling banyak diteliti. Selain kombinasi terapi metoclopramide, mayoritas penelitian yang ada melaporkan perbaikan profilaksis antiemetik untuk terapi kombinasi dibanding monoterapi.^[44-45]

	Tingkat 0	Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3
Mual	Tidak ada	Mual tingkat ringan dan membaik saat istirahat	Mual tingkat sedang dan kadang mual saat istirahat	Mual tingkat berat dan tidak membaik saat istirahat

Tabel 3. Tingkat mual akut. Dikutip dari kepustakaan 46

	Tingkat 0	Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3	Tingkat 4	Tingkat 5
Muntah	Tidak ada	1-2 episode/24 jam	3-5 episode/24 jam	≥ 6 episode/24 jam/indikasi rawat inap	Mengancam jiwa	Kematian

Tabel 4. Kriteria umum terminologi untuk efek samping. Dikutip dari kepustakaan 47

1. Dalam 12 jam terakhir, berapa jam Anda merasa mual atau tidak enak di perut?

> 6 jam	4-6 jam	2-3 jam	≤1 jam	Tidak ada
---------	---------	---------	--------	-----------

(5 poin)	(4 poin)	(3 poin)	(2 poin)	(1 poin)
----------	----------	----------	----------	----------

2. Dalam 12 jam terakhir, berapa kali Anda muntah?

7 atau lebih (5 poin)	5-6 (4 poin)	3-4 (3 poin)	1-2 (2 poin)	Tidak ada (1 poin)
--------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------------

3. Dalam 12 jam terakhir, berapa kali ada usaha untuk muntah tanpa ada isi lambung yang keluar?

7 atau lebih (5 poin)	5-6 (4 poin)	3-4 (3 poin)	1-2 (2 poin)	Tidak ada (1 poin)
--------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------------

Tabel 5. Penilaian khusus untuk kejadian muntah pada ibu hamil. Skor totalnya adalah gabungan dari setiap balasan dari 3 pertanyaan tersebut. Skor mual: ringan = ≤ 6 ; sedang = 7-12; berat = ≥ 13 . Dikutip dari kepustakaan 48

2.7 Menggigil

Regulasi pusat suhu tubuh diatur oleh mekanisme umpan balik yang dominan diatur melalui nukleus preoptik hipotalamus anterior. Area ini mengintegrasikan input aferen dari thermoreseptor kulit, jaringan dalam, serta medula spinalis. Namun tidak diketahui apakah terjadi modulasi input thermoregulatorik pada batang otak dan medula spinalis sebelum sebelum sampai ke hipotalamus. Termostat hipotalamus mendeteksi perubahan suhu tubuh serta menginisiasi thermorespon autonom, somatik, dan endokrin jika tercapai titik poin tertentu.^[24,25] Namun pada pasien sadar, respon tersebut biasanya terjadi sebelum suhu inti mencapai titik poin yang ditentukan. Pada kasus hipotermia, jika respon perilaku gagal atau hilang karena anestesi, maka *thermostat* hipotalamus akan menstimulasi vasokonstriksi.^[25] MPA memiliki insidens 30-40%. Anestesi spinal akan menghambat kontrol termoregulatorik sentral. Yang lebih penting, blok simpatik perifer dan nervus motorik mencegah vasokonstriksi serta menggigil. Seperti pada anestesi umum, suhu tubuh awalnya menurun karena redistribusi panas dari *core* ke perifer. Kehilangan panas akan terus terjadi melalui konveksi, radiasi, dan evaporasi.^[40] Hal ini merupakan efek samping menakutkan anestesi spinal untuk SC baik bagi ibu dan spesialis anestesi. Menggigil akan mengganggu kenyamanan ibu serta proses monitoring. Selain itu menggigil akan meningkatkan

konsumsi oksigen maternal. Selain mual dan muntah, MPA merupakan salah satu penyebab utama ketidaknyamanan pasien. Menggigil juga menyebabkan hipoksemia, asidosis laktat, peningkatan tekanan intraokular, tekanan intrakranial, serta mengganggu monitoring pasien seperti elektrokardiogram (EKG), tekanan darah non-invasif/ *Non-Invasive Blood Pressure* (NIBP), serta saturasi oksigen perifer (SpO₂). *Forced air warming*, penghangatan cairan, atau keduanya dapat membatasi penurunan suhu tubuh maternal setelah induksi anestesi subarachnoid untuk SC.^[40,49]

Etiologi menggigil belum diketahui dengan jelas. Mekanisme utama yang berperan terhadap kejadian menggigil pada pasien yang menjalani pembedahan adalah kehilangan suhu dalam pembedahan, peningkatan tonus simpatetik, nyeri, serta pelepasan pirogen sistemik.^[40] Aktifitas otot rangka merupakan sumber panas utama. Menggigil meningkatkan produksi panas tubuh sebagai respon terhadap penurunan suhu inti. Cara terbaik untuk menghindari komplikasi akibat MSP dan pascabedah adalah dengan mencegah menggigil itu sendiri. Hipotermia pascabedah serta menggigil biasanya dapat dicegah dengan metode fisik seperti penghangatan permukaan pembedahan serta secara farmakologis dengan obat-obatan seperti petidin, tramadol, klonidin, dan ketamin. Inhibisi sistem 5-HT₃ menyebabkan terjadinya pengurangan menggigil.^[40,41] Namun penurunan menggigil tersebut tidak hanya terjadi karena inhibisi sistem 5-HT₃ saja karena terdapat berbagai sistem neurotransmitter dengan efek anti menggigil. Antagonis serotonin nampaknya menurunkan rentang suhu tubuh manusia, sehingga akan mengurangi pertahanan metabolisme terhadap rasa dingin dan rasa tidak nyaman akibat hipotermia pascabedah. Ondansetron, sebuah antagonis reseptor 5-HT₃ yang juga sebuah antiemetik, dapat mencegah MPA. Namun peranannya sebagai obat anti menggigil masih kontroversial. Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa ondansetron mengurangi insidens menggigil pascabedah (MPB) tanpa adanya efek samping kardiovaskular seperti bradikardi.^[41,42]

Skor	Definisi
0	Tidak menggigil
1	Vasokonstriksi perifer tanpa terlihatnya aktivitas otot
2	Terlihat adanya aktivitas otot yang terbatas pada satu kelompok otot
3	Terlihat adanya aktivitas otot pada lebih dari satu kelompok otot
4	Aktivitas otot yang sangat jelas yang melibatkan seluruh tubuh

Tabel 6. Lima poin skor penilaian Wrench. Dikutip dari kepustakaan 18

2.8 Granisetron

Granisetron merupakan antagonis reseptor 5-HT₃ yang lebih selektif dibandingkan ondansetron dan dimetabolisme terutama pada hati oleh keluarga sitokrom CYP3A dan memiliki waktu paruh 6-9 jam, tergantung pada rute pemberian, dapat diberikan secara efektif lewat rute oral dan IV, seperti ondansetron dosis 4 mg, granisetron, 10-40 mcg/kg, dan dolasetron 12,5 mg, efektif dalam mencegah MMPB, dan terkadang dapat mengobati MMPB.^[18,50] Granisetron telah terbukti lebih efektif daripada ondansetron dalam mencegah mual dan muntah setelah anestesi spinal untuk pembedahan laparoskopi. Terjadinya MMPB dan gatal lebih rendah pada pasien yang telah menerima granisetron dibandingkan dengan metoklopramid. Akan tetapi granisetron ini juga dikaitkan dengan sindrom serotonin dan harus digunakan dengan hati-hati jika pasien menggunakan obat lain, seperti *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), yang dapat meningkatkan kadar 5-HT.^[50,51]

Granisetron dapat diberikan secara efektif lewat rute oral dan *intravena* (IV) dan terutama bertindak melalui mengurangi aktivitas saraf vagus pada pusat muntah di medula oblongata diaktifkan melalui stimulasi saraf vagus. Granisetron ditoleransi dengan baik oleh pasien berkat efek samping yang rendah. Efek samping yang paling sering dilaporkan granisetron adalah sakit kepala, pusing dan sembelit.^[43] Tidak ada interaksi obat yang signifikan telah dilaporkan dengan penggunaan obat ini. Perubahan interval elektrokardiogram (pemanjangan interval QT) merupakan ciri dari antagonis generasi pertama; sediaan dolasetron injeksi dikontraindikasikan untuk terapi profilaksis mual dan muntah yang diinduksi oleh

kemoterapi.^[53] Sediaan oral dikaitkan dengan tingkat risiko yang lebih rendah, namun risiko masih tetap ada. Antagonis reseptor 5-HT₃ biasanya digunakan sendiri atau dikombinasi dengan deksametason 4 atau 8 mg, dan menjadi landasan profilaksis antiemetik untuk pembedahan. Dalam meta-analisis tahun 2016, 17 *randomized controlled trial (RCT)* dinilai dengan 1402 peserta studi pada kombinasi antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason. Hasilnya adalah terapi kombinasi menghasilkan penurunan risiko MMPB secara signifikan dan kebutuhan antiemetik penyelamatan yang lebih rendah dibandingkan dengan antagonis reseptor 5-HT₃ saja.^[43,53]

Granisetron dapat diberikan sebagai sediaan transdermal yang mulai digunakan 24-48 jam sebelum kemoterapi dan dipakai hingga 7 hari. Secara umum, obat ini dapat ditoleransi dengan sangat baik. Pengikatan protein plasma sekitar 65% dan granisetron didistribusikan secara bebas antara plasma dan sel darah merah.^[50,54] Profil efek sampingnya yang baik, serta kurangnya efek sedasi membuat obat-obatan ini populer serta cocok untuk operasi rawat jalan. 2 mg granisetron IV setara dengan 8-16 mg ondansetron IV. Perlu diketahui bahwa ondansetron, obat yang paling sering diteliti dari kelompok obat tersebut, sudah menjadi obat generic.^[54] Selain itu ondansetron memiliki waktu paruh lebih pendek 3 jam, sedangkan granisetron memiliki umur paruh 8-9 jam, yang mana lebih efektif dalam mencegah mual dan muntah. Dosis 40 mcg/kg/IV efektif untuk mencegah MMPB. Karena waktu paruh granisetron eliminasi adalah 9 jam, yaitu 2,5 kali lebih lama dari pada ondansetron, dibutuhkan dosis yang lebih sedikit.^[54,55]

Granisetron telah terbukti lebih efektif daripada ondansetron dalam mencegah mual dan muntah setelah anestesi spinal untuk operasi laparoskopi sedangkan ondansetron lebih efektif daripada meperidine dalam pencegahan menggigil setelah operasi *coronary artery bypass grafting (CABG)*.^[41] Terjadinya MMPB dan gatal lebih rendah pada pasien yang telah menerima granisetron dibandingkan dengan metoklopramid. Tidak ada bukti bahwa efektifitas atau profil efek samping berbagai antagonis reseptor 5-HT₃ berbeda jika menggunakan dosis yang tepat untuk penatalaksanaan MMPB. Dalam tinjauan studi tentang terapi

kombinasi pada orang dewasa sejak panduan konsensus terakhir, panel menetapkan untuk tidak mengubah rekomendasi.^[41,42] Panel menemukan bukti pendukung untuk pedoman yang ada dan terus merekomendasikan terapi antiemetik kombinasi untuk pasien dengan risiko lebih tinggi untuk MMPB. Sebuah meta analisis dari 13 RCT dan 2.000 pasien ditemukan menurunkan angka kejadian MMPB pada anak yang diberikan profilaksis deksametason. Penelitian yang sama juga menemukan penurunan yang besar ketika diberikan kombinasi ondansetron.^[43]

2.9 Deksametason

Deksametason adalah turunan prednisolon berfluorinasi dan merupakan isomer dari betametason. Efek anti-inflamasi dari Deksametason 0,75 mg setara dengan kortisol 20 mg. Obat ini memiliki sediaan oral dan parenteral.^[55] Kortikosteroid ini biasanya menjadi pilihan untuk mengobati jenis edema serebral tertentu dan terbukti efektif sebagai antiemetik. Dalam sebuah meta-analisis terhadap 17 penelitian (1.946 pasien), deksametason dilaporkan efektif terhadap MMPB, ketika menggunakan 8 atau 10 mg IV untuk dewasa. Tidak ada laporan efek samping terkait deksametason jika digunakan sebagai profilaksis MMPB dosis tunggal.^[43,45] Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa dosis antiemetik dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah, khususnya pada pasien obesitas dan pasien diabetes. Suatu penelitian multisenter di Eropa menemukan bukti kuat deksametason dengan dosis 4 mg merupakan dosis yang efektif MMPB. Pemberian pada saat induksi anestesi memberi pencegahan yang lebih efektif terhadap MMPB dibandingkan pada pemberian di akhir pembedahan sedangkan kelompok antagonis reseptor serotonin terdiri dari ondansetron, tropisetron, dolastron dan granisetron. Obat-obatan antiemetik golongan setron lebih efektif mencegah MMPB jika diberikan di akhir pembedahan.^[55,56]

Deksametason mengurangi inflamasi akibat operasi karena penghambatan sintesis prostaglandin. Selain itu, juga menghasilkan efek antiemetik dengan meningkatkan pelepasan endorfin yang mengakibatkan perbaikan suasana hati (*mood*), serta merupakan glukokortikoid kerja panjang yang digunakan bersamaan dengan obat lain untuk mengurangi mual muntah selama kemoterapi kanker.^[56,57]

Deksametason mencegah hingga menangani mual, muntah, dan MSP dan pascabedah, serta bekerja sebagai agen analgesik baik saat diberikan secara IV maupun sebagai tambahan blok saraf perifer.^[57,58]

Deksametason merupakan salah satu obat steroid yang memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresan serta 25x lebih poten daripada kortisol pada efek glukokortikoidnya dan memiliki efek mineralokortikoid minimal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi dengan beberapa anti emetik mungkin lebih efektif dalam mengobati MMPB. Contohnya, ondansetron+droperidol+deksametason lebih efektif daripada ondansetron+droperidol dan palonosetron dosis tunggal, disarankan kebijaksanaan dari klinisi, dan penggunaan antiemetik pada terapi kombinasi harus dipilih dari golongan yang berbeda.^[44,58] Deksametason menurunkan kejadian menggigil dengan menurunkan gradien antara inti dan suhu tubuh dengan sifat antiinflamasinya dan menghambat pelepasan vasokonstriktor dan sitokin piogenik. Deksametason telah diuji keefektifannya untuk pencegahan MPB dan penelitian menunjukkan bahwa deksametason efektif untuk pencegahan menggigil meskipun ada kontroversi tentang komparabilitasnya dengan obat anti menggigil standar yang direkomendasikan yaitu petidin.^[58,59] Obat-obat seperti deksametason mereduksi gradien suhu antara kulit dan suhu inti tubuh. Obat ini dapat menurunkan kejadian menggigil dengan meregulasi respon imun. Beberapa obat seperti meperidine (petidin) diketahui efektif pada semua dosis. Namun masih ada perdebatan dari pertanyaan: Terapi mana yang lebih efektif untuk pasien setelah pembedahan?^[59,60]