

KARYA AKHIR

**EFEK EFEDRIN 10 MG ATAU ONDANSETRON 4 MG SEBAGAI
PROFILAKSIS HIPOTENSI PASCA ANESTESI SPINAL PADA SEKSIO
SESAREA**

*Effect of Ephedrine 10 mg or Ondansetron 4 mg as Prophylaxis of
Post-Spinal Hypotension in Caesarean Section*

ALBERTUS MAGNUS MARIO HOLIWONO

C113216106



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

**EFEK EFEDRIN 10 MG ATAU ONDANSETRON 4 MG SEBAGAI
PROFILAKSIS HIPOTENSI PASCA ANESTESI SPINAL PADA SEKSIO
SESAREA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri

Disusun dan diajukan Oleh:

ALBERTUS MAGNUS MARIO HOLIWONO

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

EFEK EFEDRIN 10 MG ATAU ONDANSETRON 4 MG SEBAGAI PROFILAKSIS HIPOTENSI PASCA ANESTESI SPINAL PADA SEKSIO SESAREA

Disusun dan diajukan oleh :

ALBERTUS MAGNUS MARIO HOLIWONO

Nomor Pokok : C113216106

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

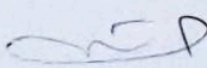
Pada tanggal 18 Agustus 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,

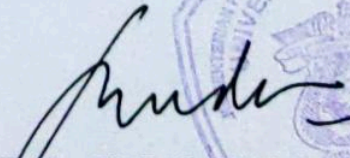

Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196403051999031002


Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC
NIP. 196111221996031001

**Pymt. Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**


Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
NIP. 196403051999031002


Prof. dr. Budu, Ph.D, SpM(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Albertus Magnus Mario Holiwono

No. Pokok : C113216106

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "Efek Efedrin 10 Mg atau Ondansetron 4 Mg Sebagai Profilaksis Hipotensi Pasca Anestesi Spinal Pada Seksio Sesarea" 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.

Makasar, 18 April 2021

Yang menyatakan,



Albertus Magnus Mario Holiwono

PRAKATA

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmat yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat diselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada istri tercinta Juliet Christy Gunawan Umbas, yang telah menemani, mendoakan dan mendukung selama proses pendidikan. Orang tua tercinta Ricky Holiwono dan Fanny Wijaya, mertua tercinta David Gunawan Umbas dan Marietha Veronica Liuw, serta adik-adik saya Andreas Michael Holiwono, Gregorius Gonzalles Gunawan Umbas dan Clarissa Priscilia Gunawan Umbas yang telah mendukung, memberi semangat dan bantuan kepada saya selama masa pendidikan ini.

Terima kasih kepada Rektor UNHAS dan Direktur Pasca Sarjana yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin (Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu); para Direktur Rumah Sakit dan staf (RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSIA St. Fatimah, RS Stella Maris, RS Akademis, RSU Islam Faisal, RSUD Wakatobi, RSUD Kolonodale, RSUD Tobelo) yang telah

memberikan fasilitas tempat, sarana belajar, dan bantuan lainnya di masing-masing rumah sakit tersebut.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA sebagai Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN-FIPM sebagai Ketua Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua Komisi Penasehat sekaligus pembimbing akademik saya Dr. dr. Hisbullah, SpAn-KIC-KAKV dan Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC sebagai Anggota Komisi Penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.

Terima kasih kepada teman seperjuangan saya The Legend Juli 2016 (dr. Rachmat Hidayat dan dr. Andi Wija Indrawan sahabat dan teman diskusi dinamika kehidupan residen, dr. Ridwan alias Ridho teman diskusi pasien dan badminton, dan dr. Abdullah Syawal teman yang selalu disiplin dalam jam kerja), kepada dr. Bumi Zulheri Herman yang telah bersedia membantu saya dalam konsultasi mengenai hambatan-hambatan data penelitian dan juga teman sejawat residen anestesi terutama dr. Herwin dan dr. Lius Hariman yang telah banyak membantu proses penelitian.

Terima kasih kepada Kak Sukni, Kak Nining, Kak Dewa, Kak Rahmi, Kak Anna, dan Kak Irma yang setiap saat tanpa pamrih membantu administrasi maupun fasilitas selama pendidikan saya.

Terima kasih kepada seluruh pasien dan keluarganya yang telah memberi saya kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman, dan keterampilan hingga saat akhir pendidikan saya. Semoga Tuhan senantiasa memberkati.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, 18 April 2021



Albertus Magnus Mario Holiwono

ABSTRAK

ALBERTUS MAGNUS MARIO HOLIWONO. *Efek Efedrin 10 Mg atau Ondansetron 4 Mg Sebagai Profilaksis Hipotensi Pascaanestesi Spinal pada Seksio Sesarea* (dibimbing oleh Hisbullah dan Syamsul Hilal Salam).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh efedrin atau ondansetron profilaksis terhadap hipotensi pascaanestesi spinal pada pembedahan seksio sesarea.

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar tunggal tiga kelompok yang dilakukan pada pasien yang menjalani SC pada bulan Maret - Juni 2020 di RS afiliasi. Kelompok intervensi mendapatkan efedrin 10 mg atau ondansetron 4 mg intravena, dan NaCl 0.9% sebagai pembanding. Pengukuran data hemodinamik (sistol, diastol, MAP, dan laju nadi) dilakukan setiap 2 menit 18 menit pertama dan dilanjutkan setiap 10 menit sampai proses pembedahan selesai. Kejadian efek samping mulai dicatat setelah anestesi spinal hingga 24 jam pascabedah. Jumlah *rescue* dengan efedrin antarkelompok juga dicatat. Uji t berpasangan dilakukan untuk melihat perbedaan antarwaktu. Uji ANOVA dilakukan untuk melihat perbedaan antarkelompok pada unit waktu dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan profil diastol dan MAP lebih sedikit pada kelompok efedrin dan ondansetron dibandingkan dengan kelompok kontrol. Laju nadi lebih rendah secara umum pada kelompok efedrin dan ondansetron. Terdapat 6 sampel pada kelompok efedrin dan ondansetron, dan 10 sampel pada kelompok kontrol mendapatkan *rescue vasopressor*. Total *rescue* pada kelompok efedrin, odansetron, dan kontrol adalah 75 mg, 110 mg, dan 145 mg. Total sampel yang mengalami mual pada kelompok efedrin, ondansetron, dan kontrol adalah 4 sampel, 2 sampel, dan 6 sampel. Pemberian efedrin 10 mg atau ondansetron 4 mg profilaksis mengurangi hipotensi pascaspinal, mengurangi kebutuhan *rescue* terutama pada pemberian efedrin dan mengurangi kejadian mual muntah terutama pada pemberian ondansetron.

Kata kunci: efedrin, hipotensi, intraoperatif, ondansetron, seksio sesarea, anestesi spinal



ABSTRACT

ALBERTUS MAGNUS MARIO HOLIWONO. *The Effect of Ephedrine 10 Mg or Ondansetron 4 Mg as Prophylaxis of Post-Spinal Hypotension in Caesarean Section* (supervised by **Hisbullah** and **Syamsul Hilal Salam**)

This study aims to assess the effect of ephedrine or ondansetron prophylaxis to post-spinal hypotension in SC.

This study was a three groups single blind randomized clinical trial, done in patients who underwent SC at affiliate hospitals from March to June 2020. The treatment group received intravenous Ephedrine 10mg or ondansetron 4mg and 0.9% NaCl for control group. Measurement of hemodynamic data (systole, diastole, MAP, and pulse rate) were performed every 2 minutes in the first 18 minutes and continued every 10 minutes until the surgical procedure was finished. The occurrence of side effects was recorded after spinal anaesthesia up to 24 hours postoperatively. The amount of rescue with ephedrine between groups was also recorded. Paired t-test was used to compare differences between time. ANOVA test was used to compare the difference between groups based on time with 95% confidence level.

The results indicate that the decrease of diastolic and MAP is less in ephedrine and ondansetron group compared to control group. Pulse rates are lower in ephedrine and ondansetron group. Six subjects in ephedrine or ondansetron group and ten subjects in control group receive vasopressor rescue. Total rescue in ephedrine, ondansetron, and control groups are 75mg, 110mg, and 145mg, respectively. Total subjects who have postoperative nausea in ephedrine, ondansetron, and control groups are four subjects, two subjects, and six subjects, respectively. Thus, prophylactic administration of 10mg ephedrine or 4mg ondansetron reduces post-spinal hypotension, the need for rescue especially with ephedrine administration, and the occurrence of nausea and vomiting, especially with ondansetron administration.

Keywords: caesarean section, ephedrine, hypotension, intraoperative, ondansetron, spinal anaesthesia



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Serotonin	7
2.2 Efedrin	11
2.3 Ondansetron.....	13
2.4 Anestesi Spinal.....	16
2.5 Refleks Bezold-Jarisch (RJB).....	32
BAB III. KERANGKA TEORI	21
BAB IV. KERANGKA KONSEP	22
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	23
5.1 Desain Penelitian.....	23
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23

5.4 Perkiraan Besar Sampel	24
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out.....	25
5.6 Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	25
5.7 Metode Kerja.....	27
5.8 Metode Analisa	27
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Vairabel.....	28
5.10 Definisi Operasional	29
5.11 Kriteria Objektif.....	33
5.12 Jadwal Penelitian	36
5.13 Personalia Penelitian.....	37
5.14 Alur Penelitian	38
BAB VI. HASIL PENELITIAN	39
6.1 Karakteristik Sampel	39
6.2 Tekanan <i>Darah Sistol</i>	40
6.3 Tekanan Darah Diastol	42
6.4 Tekanan Arteri Rerata	44
6.5 Laju Nadi	46
6.6 Kebutuhan Rescue Vasopressor	48
6.7 Mual dan Muntah	51
BAB VII. PEMBAHASAN	52
7.1 Karakteristik Sampel	52
7.2 Efek Efedrin atau Ondansetron terhadap Hemodinamik	52
7.3 Efek Efedrin atau Ondansetron terhadap Mual Muntah	56
7.4 Keterbatasan Penelitian	57
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
BAB VI		
Tabel 1.	Distribusi sampel berdasarkan rata-rata umur, tinggi badan (TB), IMT, ASA PS, dan Durasi Pembedahan.....	39
Tabel 2.	Perbandingan rata-rata TDS sampel	41
Tabel 3.	Hasil uji statistik perubahan rata-rata TDS ketiga kelompok sebelum dan sesudah tindakan.....	41
Tabel 4.	Perbandingan rata-rata TDD Sampel	43
Tabel 5.	Hasil uji statistik perubahan rata-rata TDD ketiga kelompok sebelum dan sesudah tindakan.....	43
Tabel 6.	Perbandingan rata-rata TAR sampel	45
Tabel 7.	Hasil uji statistik perubahan rata-rata TAR ketiga kelompok sebelum dan sesudah tindakan.....	45
Tabel 8.	Perbandingan rata-rata Laju Nadi sampel	47
Tabel 9.	Hasil uji statistik perubahan rata-rata Laju Nadi ketiga kelompok sebelum dan sesudah tindakan.....	47
Tabel 10.	Jumlah sampel yang mendapatkan rescue pada ketiga kelompok	48
Tabel 11.	Rata-rata rescue efedrin pada ketiga kelompok	49
Tabel 12.	Jumlah sampel yang mengalami mual muntah	51

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB II	
Gambar 1. Mekanisme kerja serotonin pada sistem saraf pusat.....	10
Gambar 2. Peran serotonin dalam sistem kardiovaskuler.....	10
Gambar 3. Reseptor 5-HT pada jantung	11
Gambar 4. Struktur kimiawi Efedrin.....	13

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB VI	
Grafik 1. Perbandingan rata-rata TDS sampel	40
Grafik 2. Perbandingan rata-rata TDD Sampel.	42
Grafik 3. Perbandingan rata-rata TAR Sampel	44
Grafik 4. Perbandingan rata-rata Laju Nadi Sampel	46
Grafik 5. Jumlah sampel yang mendapatkan rescue pada ketiga kelompok.....	48
Grafik 6. Jumlah rescue efedrin pada ketiga kelompok	49
Grafik 7. Jumlah rescue efedrin pada ketiga kelompok pada waktu pemberian.....	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Persalinan melalui Seksio Caesaria (SC) merupakan prosedur operasi yang semakin sering digunakan di negara berkembang saat ini. Sekitar 15-30% kelahiran pertahun di negara berkembang dan maju melalui SC. Peningkatan ini dipengaruhi oleh perubahan pada praktik dan permintaan dari ibu hamil untuk menjalani persalinan melalui SC. Peningkatan ini menyebabkan tehnik anestesi regional pada SC semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum.(1,2)

Anestesi spinal telah menjadi teknik pilihan untuk SC. Hal ini disebabkan teknik yang sederhana, cepat, andal, dan hemat biaya. Namun, perhatian yang signifikan terhadap hipotensi pada ibu, yang terkait dengan efek ibu dan janin yang tidak diinginkan. Studi klinis mengkonfirmasi bahwa kejadian hipotensi sekitar 80%. Hipotensi pasca anestesi spinal pada pembedahan Seksio Sesaria sering terjadi. Bila terjadi, gejala yang terjadi berupa mual dan muntah. Hipotensi berat dapat menyebabkan gangguan kesadaran dan kolaps kardiovaskular. Selain itu, hipotensi maternal dapat menyebabkan penurunan aliran darah uteroplasenta dan konsekuensi merugikan potensial untuk janin. Dengan

demikian, tujuan ahli anestesi harusnya untuk mengobati hipotensi maternal dengan cepat dan efektif.(2–4)

Beberapa metode telah diuji untuk menemukan teknik yang efektif profilaksis terhadap hipotensi, misalnya, preloading atau coloadung kristaloid, coloadung koloid, pencegahan kompresi aortokaval, penggunaan obat-obatan seperti efedrin atau fenilefrin.(3,4)

Penurunan tekanan arteri terutama akibat penurunan tahanan vaskular yang disebabkan oleh blokade saraf simpatis. Bradikardia mungkin disebabkan oleh dominasi relatif sistem parasimpatis, peningkatan aktivitas refleks Bezold-Jarisch (RBJ). Mekanisme ini dipicu oleh stimulasi reseptor intrakardiak dan konsekuensinya meliputi bradikardia, vasodilatasi, dan hipotensi.(5,6)

Reseptor yang memicu RBJ adalah reseptor mekanik yang terletak di dinding jantung yang berpartisipasi dalam respons sistemik terhadap hipervolemia dan hipovolemia. Reseptor juga termasuk kemoreseptor yang sensitif terhadap serotonin (reseptor 5-HT₃). Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa serotonin dapat menjadi faktor penting stimulasi RBJ dalam penurunan volume darah. Yamano dkk. menunjukkan bahwa blokade reseptor 5-HT₃ menekan aktivitas RBJ yang diinduksi oleh pemberian serotonin pada tikus.(7)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Ondansetron, antagonis reseptor serotonin (5-HT₃), dapat mencegah hipotensi setelah anestesi spinal pada kasus obstetri dan non-obstetri.

Owczuk dkk juga mempelajari penggunaan 8 mg Ondansetron intravena pada populasi geriatri dan menyimpulkan bahwa obat ini efektif dalam profilaksis terhadap penurunan tekanan arterial rata-rata dan tekanan darah diastolik.(8)

Sahoo dkk meneliti efek Ondansetron pada pasien yang menjalani SC. Serupa dengan penelitian ini, mereka telah memberi 4mg Ondansetron. Namun, mereka memasukkan 52 pasien dalam penelitian mereka, dan preloading kristaloid dengan dosis 20 ml/KgBB selama 30 menit. Mereka menyimpulkan bahwa profilaksis dengan IV 4 mg Ondansetron efektif terhadap anestesi spinal yang menginduksi hipotensi.(9)

Penelitian pada tahun 2015 oleh Khalifa pada 80 ibu hamil yang mendapatkan Granisetron 1 mg, ondasetron 4 mg, efedrin 10 mg, atau 10 ml cairan salin menyimpulkan pada SC penggunaan profilaksis granisetron intravena, ondansetron, atau efedrin dapat mengurangi hipotensi, kejadian mual muntah, dan penggunaan vasopresor.(10)

Studi oleh Bhat dkk menunjukkan bahwa efedrin 10 mg atau phenylephrine 100 mcg sebagai profilaksis dapat mengurangi kejadian hipotensi dan kebutuhan vasopressor tambahan setelah anestesi spinal pada pembedahan seksio sesar. Mereka memberikan salah satu dari obat ini satu menit setelah anestesi spinal diberikan. Perbedaan dari kedua grup yang menerima obat ini adalah insidens bradikardia yang lebih tinggi pada grup phenylephrine.(11)

Studi oleh Lonkar S.S.,dkk menunjukkan bahwa efedrin, phenylephrine, dan mephenteramine efektif dalam mengurangi kejadian hipotensi setelah anestesi spinal pada pembedahan seksio sesar. Mereka memberikan salah satu dari ketiga obat ini bersamaan dengan pemberian anestesi spinal dengan dosis efedrin 6 mg atau mephenteramine 6 mg, atau phenylephrine 50 mcg. Perbedaan dari ketiga grup yang mendapatkan salah satu dari antara 3 vasopresor ini adalah insidens bradikardia yang lebih tinggi pada grup phenylephrine.(12)

Perlu diperhatikan bahwa dalam studi diatas, mereka juga memberikan loading cairan, dan studi-studi ini juga melakukan displasemen uterus ke kiri dengan memiringkan meja operasi 15-20 derajat.(8–12)

Berdasarkan perbedaan pendapat dari beberapa penelitian sebelumnya, profilaksis ondansetron lebih efektif atau sebanding dengan profilaksis efedrin, maka kami tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian Efedrin dibanding Ondansetron sebagai profilaksis hipotensi pasca anestesi spinal pada seksio caesaria.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka kami merumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimana pengaruh pemberian antara efedrin dibanding ondansetron sebagai profilaksis hipotensi pasca anestesi spinal pada seksio caesaria?

1.3. HIPOTESIS

1. Pemberian efedrin profilaksis memberikan kejadian hipotensi yang lebih sedikit dibandingkan dengan ondansetron pasca anestesi spinal pada seksio caesaria
2. Pemberian efedrin profilaksis membutuhkan rescue vasopressor yang lebih sedikit dibandingkan dengan ondansetron pasca anestesi spinal pada seksio caesaria
3. Pemberian efendrin maupun ondansetron profilaksis mengurangi kejdian mual muntah pasca anestesi spinal pada seksio caesaria

1.4. TUJUAN PENELITIAN

1.4.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian efedrin dibanding ondansetron sebagai profilaksis hipotensi pasca anestesi spinal pada pembedahan seksio caesaria.

1.4.2. Tujuan khusus

1. Mengukur hemodinamik ibu yang menjalani seksio sesarea dengan anetesi spinal setelah pemberian efedrin.
2. Mengukur hemodinamik ibu yang menjalani seksio sesarea dengan anetesi spinal setelah pemberian ondansetron
3. Membandingkan hemodinamik ibu yang menjalani seksio sesarea dengan anetesi spinal setelah pemberian efedrin atau ondansetron

4. Mengetahui jumlah kebutuhan rescue efedrin pada masing-masing kelompok
5. Mengetahui pengaruh pemberian efedrin dibanding ondansetron terhadap kejadian efek samping mual dan muntah pasca bedah.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas pemberian efedrin dibanding ondansetron sebagai profilaksis hipotensi pasca anestesi spinal pada pembedahan seksio sesarea.
2. Dapat diterapkan secara klinis sebagai salah satu teknik pencegahan hipotensi dan bradikardi pada pasien yang menjalani prosedur seksio sesarea dengan anestesi spinal.
3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. 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 176Da. Serotonin disintesa dari beberapa proses enzimatik dengan proses pertama dimulai dengan enzim *tryptophan hydroxylase*. Bahan bakunya adalah asam amino triptofan. Konsentrasi triptofan 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, dan Sistem Saraf Pusat (SSP), dimana berperan penting sebagai neurotransmitter.(5,6)

Konsentrasi reseptor 5-HT₃ yang tinggi ditemukan di sistem saraf pusat (SSP) di daerah postrema (zona pemicu kemoreseptor), nucleus tractus solitarius (pusat muntah), substansial gelatinosa (di semua tingkat), inti batang otak bagian bawah, seperti inti trigeminal dan kompleks vagal dorsal, dan di sumsum tulang belakang.(13–15)

Serotonin disintesis dari prekursornya triptofan dengan bantuan enzim triptofan hidroksilase dan asam amino aromatik dekaroksilase.

Serotonin yang terbentuk akan disimpan di dalam vesikel penyimpanan prasinaptik dengan bantuan transporter monoamine vesicular (VMAT = vesicular monoamine transporter). Selanjutnya, jika ada stimulasi maka serotonin akan dilepaskan menuju celah sinaptik.(14,15)

Penyimpanan dan pelepasan keduanya membutuhkan langkah energi dan beroperasi melalui mekanisme pompa aktif. Serotonin memiliki jumlah sub tipe reseptor terbesar di antara amina biogenik dan zat neurotransmitter. Mayoritas reseptor serotonin berikatan dengan protein G. Reseptor 5HT3 adalah reseptor kanal ion. Ikatan reseptor dengan protein G dengan mekanisme kaskade multi-reseptor, memberikan respons seluler yang relatif lambat. Sebaliknya, ligan langsung memiliki fungsi reseptor 5-HT3 sebagai bagian dari salah satu saluran ion cepat (Na^+ / K^+)(16)

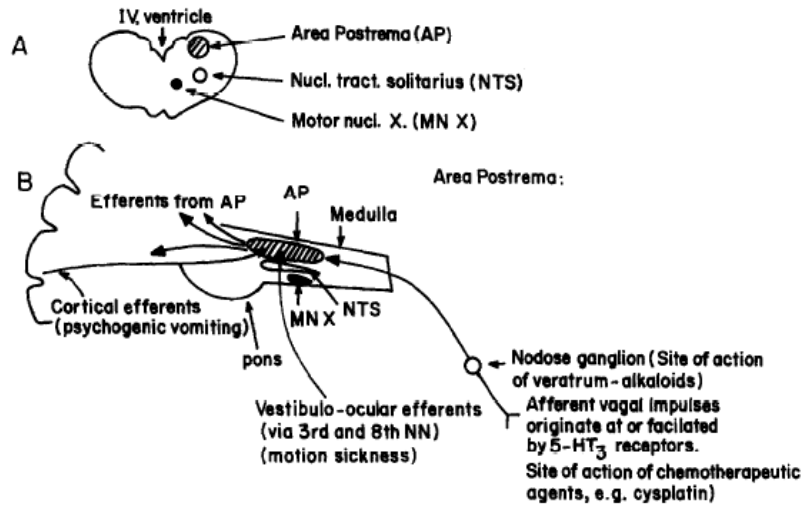
Data farmakologis menunjukkan bahwa empat dari sub tipe reseptor 5-HT, 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 dan 5-HT4, terlibat dalam persepsi dan modulasi nyeri sentral. Reseptor 5-HT1 dan 5-HT3 merupakan yang paling terlibat dalam proses nosisepsi dibanding reseptor lainnya dengan sedikit keterlibatan dari 5-HT2. Aktivasi reseptor 5-HT2 menginduksi nosisepsi pada tingkat tulang belakang. Juga telah diamati bahwa reseptor 5-HT3 eksogen merangsang aferen vagal pada jantung dan vena cava. Penelitian terbaru menemukan bahwa 5-HT endogen 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 merupakan yang paling penting.(16,17)

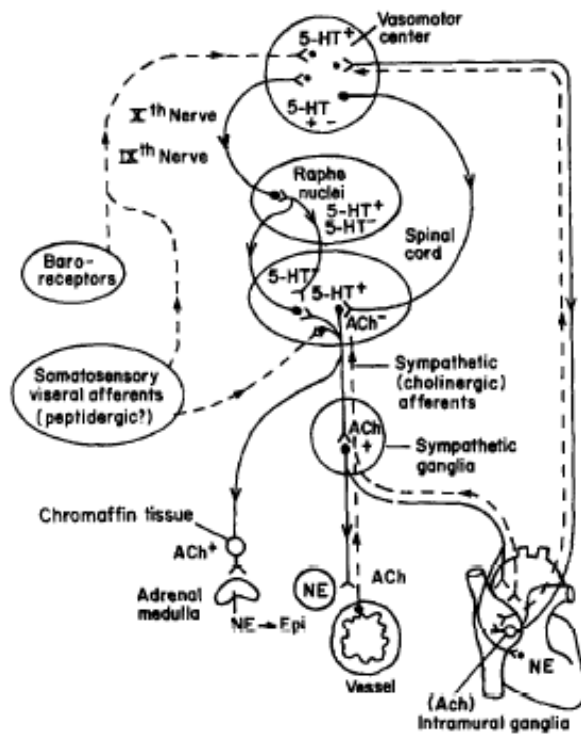
Reseptor untuk 5-HT ada terletak pada dinding jantung dan pada saraf vagus dan simpatik. Stimulasi reseptor pada dinding jantung menyebabkan bradikardi, vasodilatasi, dan hipotensi oleh aktivasi dari refleksi Bezold-Jarisch, yang berespon terhadap hiper- dan hipovolemia. 5-HT adalah mediator platelet utama dan kemungkinan bertanggung jawab untuk stimulasi trombosit aktif pada reseptor dinding jantung yang sensitif secara kimiawi.(18,19)

Trombosit mengandung sejumlah molekul kecil dan ion, termasuk ATP, ADP, 5-hydroxytryptamine (5-HT, yaitu serotonin), histamin, kalsium, dan fosfat anorganik, yang tersimpan dalam butiran padat platelet. Dari mediator trombosit, termasuk 5-HT dan histamin, berpotensi berperan dalam eksitasi saraf vagus yang dimediasi oleh platelet.(8)

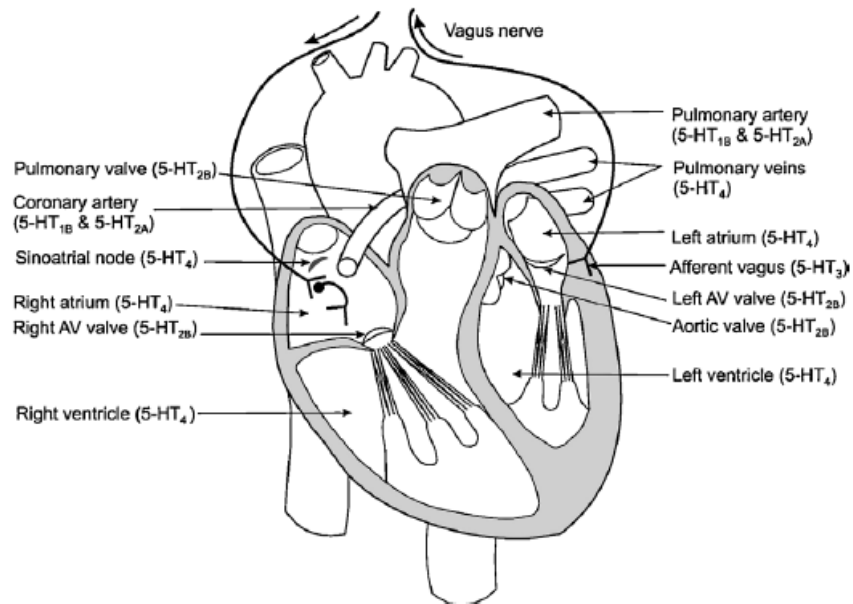
5-HT juga dapat bertindak sebagai simpatolitik melalui aktivasi reseptor 5-HT₁ pada terminal saraf simpatis, menghambat pelepasan norepinephrine. Kedua mekanisme ini berkontribusi pada penurunan curah jantung, yang akan dikaitkan dengan penurunan tekanan darah. 5-HT merangsang aferen simpatik abdomen sensitif secara kimia melalui mekanisme reseptor 5-HT₃.(9,20,21)



Gambar 1. Mekanisme kerja serotonin pada sistem saraf pusat.(16) Dikutip dari: Gyermek J. Pharmacology of serotonin as related to anesthesia. J Clin Anesth 1996;8:402-5



Gambar 2. Peran serotonin dalam sistem kardiovaskuler.(16) Dikutip dari: Gyermek J. Pharmacology of serotonin as related to anesthesia. J Clin Anesth 1996;8:402-5



Gambar 3. Reseptor 5-HT pada jantung.(22)

Dikutip dari : Kaumann AJ, Levy FO. 5-Hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111:674–706.

2.2. Efedrin

Efedrin adalah nonkatekolamin agonis sintetik pada reseptor α , β_1 , β_2 dengan kerja langsung dan tidak langsung. Ia merupakan produk natural dari tumbuhan efedra (*Ephedra sinica*), dan beraktivitas campuran. Ia bekerja dengan kompetisi tidak langsung dengan norepinefrin untuk berikatan lokal dengan vesikel sinaptik, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi dari norepinefrin pada daerah reseptor. Efek intravena mirip dengan epinefrin, dengan kerja yang sedikit kurang poten namun efek yang lebih lama. Efek efedrin bertahan 10 - 15 menit.(23)

Efedrin diberikan secara bolus intravena 5 dan 10 mg. Ia efektif pada dosis yang sama saat diberikan secara intramuskuler, walaupun dengan onset dan durasi yang lebih lama. Saat diberikan pada dosis berulang,

terjadi takifilaksis, mungkin karena deplesi dari cadangan norepinefrin. Efedrin memberikan peningkatan dari tekanan sistolik, diastolik, dan tekanan arteri rerata. Ia meningkatkan kontraktilitas miokard, denyut nadi, dan curah jantung.(23)

Efedrin merelaksasikan otot polos bronkial, meningkatkan otot trigona dan sfingter pada vesika urinaria, dan memiliki efek stimulatori pada sistem saraf pusat (SSP) yang meningkatkan MAC (*Minimum Alveolar Concentration*). (23)

Pada keadaan akut, efedrin digunakan untuk mengatasi hipotensi ringan dan bradikardia yang dikaitkan dengan anestesi umum maupun regional. Sebelumnya, efedrin merupakan terapi lini pertama pada pasien yang akan melahirkan dengan hipotensi yang terjadi secara sekunder karena anestesi spinal maupun epidural, karena efedrin mempertahankan aliran darah uterus dibanding vasopresor lainnya.(24,25)

Pada dosis yang lebih tinggi, efedrin menyebabkan hipertensi dan takikardia. Karena ia melewati sawar darah-otak, efedrin dapat menyebabkan agitasi dan insomnia. Pada pasien dengan hipertrofi prostat, efedrin dapat menyebabkan retensi urin. Karena efedrin menyebabkan pelepasan norepinefrin, pasien yang mengkonsumsi *Monoamin Oxidase Inhibitor* (MAOIs) dapat memiliki efek hipertensi yang berlebihan.(23)

Efedrin tidak termasuk dalam katekolamin karena ia tidak terhidroksilasi pada karbon ketiga dan keempat pada cincin benzena. Kurangnya hidroksilasi ini mencegah efedrin untuk berikatan dengan

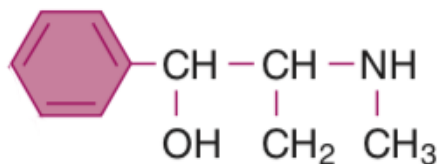
reseptor adrenergik secara langsung. Adanya grup metil pada karbon α menghambat oksidasi dari oksidasi monoamin dan memperpanjang kerjanya.(23)

Metabolisme

Efedrin tahan terhadap metabolisme, namun karena ia melepaskan norepinefrin, maka norepinefrin ini akan dimetabolisme oleh MAO, yang mengkatalisasi deaminasi oksidatif terhadap norepinefrin tersebut.(23)

Eliminasi

Efedrin dieliminasi secara utuh melalui urin, dengan beberapa metabolit yang terdeaminasi. Kurang dari 10% efedrin dieskresikan sebagai norepinefrin. Pada individu normal. 70-80% dieliminasi tanpa perubahan melalui urin dalam 48 jam.(23)



Gambar 4. Struktur kimiawi Efedrin.(23)

Dikutip dari: Zimmerman J., Cahalan M. Vasopressors and Inotropes. Dalam: Pharmacology and Physiology for Anesthesia. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.390-402

2.3. Ondansetron

Ondansetron hidroklorida dihidrat adalah turunan karbazol yang dipasarkan sebagai campuran rasemat. Rumus empirisnya adalah C₁₈H₁₉N₃O · HCl · 2H₂O, dengan berat molekul 365,9. Ini tersedia untuk

pemberian intravena atau intramuskular, seperti tablet, larutan oral, tablet dan supositoria. Ini adalah dasar lipofilik yang lemah ($pK_a = 7,4$, $\log D = 2,28$ pada pH 7,4) dengan kelarutan berkurang dalam larutan berair. (13–15)

Farmakodinamik

Sifat antagonis dari Ondansetron pada reseptor 5-HT₃ telah diperiksa dengan menggunakan preparat neuronal yang diisolasi pada tikus dan respons refleks Bezold-Jarisch pada kucing dan tikus yang teranestesi. Ondansetron adalah antagonis kompetitif yang potensial dan sangat selektif pada reseptor 5-HT₃. Ia menunjukkan afinitas terhadap sub tipe reseptor lainnya, termasuk reseptor 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT₄, opioid, dan α -adrenergik. Namun, Ondansetron memiliki selektivitas 1000: 1 terhadap reseptor 5-HT₃. (13,22)

Ondansetron bekerja pada system saraf pusat dan perifer. Ondansetron kemungkinan akan menghambat reseptor 5-HT₃ di daerah SCP (termasuk area postrema, nucleus tractus solitarius, amigdala dan inti raphe dorsal) dan, melalui antagonisme reseptor 5-HT₃, tampaknya menghambat pelepasan sel dopamin ke nucleus accumbens. Di perifer, Ondansetron juga menghambat reseptor 5-HT₃, sehingga menghalangi depolarisasi nervus aferen vagal dan neuron myenterik, yang menyebabkan berkurangnya respons terhadap reseptor 5-HT₃. (19,26)

Ondansetron bertindak sebagai antagonis kompetitif pada reseptor 5-HT₃ dengan afinitas mengikat PKI dari 8.07 dan dapat dengan mudah dipindahkan oleh konsentrasi tinggi dari serotonin. R- dan S- isomer dari

Ondansetron ditemukan mirip pada saraf vagus tikus, meskipun S-isomer memiliki efek yang lebih nyata pada jantung hewan.(8)

Farmakokinetik

Ondansetron hidroklorida dihidrat merupakan turunan karbazoldipasarkan sebagai campuran rasemat. Rumus empirisnya adalah $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$, dengan berat molekul 365,9 dengan sifat basa lemah. Ondansetron tersedia baik untuk pemberian oral maupun intravena.. Pemberian secara oral dapat diberikan bersama makanan atau antasida tanpa efek signifikan pada penyerapan. Sediaan intravena adalah larutan berair isotonik yang telah disangga sampai pH 3,5 dengan natrium sitrat dan asam sitrat monohidrat. Obat diberikan baik dengan injeksi intravena lambat atau infus intravena selama beberapa menit.(26)

Bioavailabilitas Ondansetron oral hanya 60%. Bioavailabilitas yang rendah disebabkan oleh metabolisme pertama yang signifikan. Konsentrasi plasma puncak Ondansetron biasanya mencapai sekitar 1,5 jam setelah pemberian oral. Sebagian besar obat ini, sekitar 75%, terikat pada protein plasma. Konsentrasi cairan serebrospinal pada ondansetron kurang dari 15% dari konsentrasi plasma. 95% obat yang diberikan dimetabolisme dengan hidroksilasi fase I, dilanjutkan dengan konjugasi fase II dengan asam glukuronat dan sulfat di hati. Telah ditunjukkan bahwa sitokrom P450 IA2, 2D6, dan 3A. Metabolit yang tidak aktif diekskresikan dalam urin dan kotoran. eliminasi terminal paruh 2 sampai 4 jam. Pada pasien dengan disfungsi hati sedang sampai parah, pengurangan dosis ondansetron

direkomendasikan, terutama bila obat tersebut digunakan pada dosis yang semakin tinggi selama periode waktu tertentu, seperti pada pengobatan kanker. Kerusakan ginjal tidak mempengaruhi farmakokinetik ondansetron dan tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan.(26)

Dosis intravena Ondansetron 4 mg mencapai keefektifan klinis yang relevan dibandingkan dengan plasebo untuk PONV. Dosis pediatrik adalah 0,05 - 0,1 mg / kg dengan dosis maksimum 4 mg intravena.(27)

Ondansetron dapat menyebabkan pemanjangan interval QT dan torsade de pointes pada pasien yang memiliki risiko (long QT syndrome, imbalance elektrolit, dan penyakit jantung kongestif) sehingga penilaian risiko ini penting dilakukan. Efek samping pada bayi adalah risiko terjadinya bibir sumbing pada janin bila dikonsumsi selama trimester pertama.(27)

2.4. Anestesi Spinal

Anestesi spinal atau *Subarachnoid Block* (SAB) merupakan teknik sederhana yang memberikan blok nervus yang dalam dan cepat melalui injeksi dosis kecil dari anestesi lokal ke dalam rongga subaraknoid. Hal ini merupakan bentuk dari anestesi regional dengan injeksi anestesi lokal ke dalam cairan serebrospinal (CSF).(28)

Anestesi spinal lebih populer karena relatif lebih sederhana, onset lebih cepat, rehabilitasi dan densitas dari blok. Anestesi spinal biasanya diberikan secara injeksi tunggal, pada daerah *interspace* vertebra L₂-L₃ atau L₃-L₄ dengan suatu jarum *atraumatic non cutting, pencil point* (misalnya

Whitacre atau Sprotte) ukuran 25-27 G untuk mengurangi kejadian *post-dural puncture headache* (PDPH).¹(28,29)

Pemilihan anestesi lokal tergantung pada lama operasi dan rencana untuk analgesia pascabedah. Dosis Bupivakain yang digunakan pada anestesi spinal selama persalinan dikurangi 25% dibandingkan dosis yang dibutuhkan oleh wanita yang tidak hamil; volume CSF yang kecil, pergerakan kearah *cephalad* pada penggunaan anestesi lokal hiperbarik pada posisi supine bagi wanita hamil, sensitivitas yang meningkat pada serabut saraf selama kehamilan. Dosis Bupivakain spinal pada penggunaan SC berkisar 4,5-15 mg.(15,30)

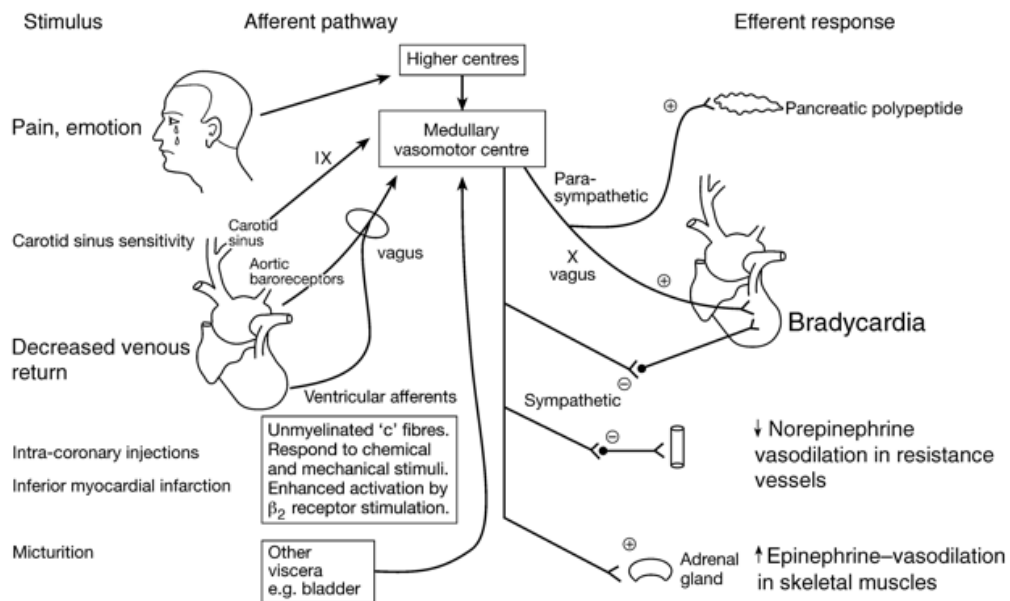
Anestesi spinal memberikan keuntungan yang banyak, seperti mudah dilakukan, sederhana, obat dan peralatan yang tersedia, mengurangi penggunaan obat-obat yang mendepresi, efek minimal pada kardiovaskuler dan respirasi, dan perawatan yang mudah di PACU. Anestesi spinal dengan anestesi lokal adalah suatu teknik yang sering digunakan untuk berbagai operasi termasuk prosedur SC.(1,16)

2.5. Refleks Bezold-Jarisch (RJB)

RJB merupakan reflex inhibisi yang berasal dari reseptor sensorik jantung dan aferen vagal yang dipengaruhi oleh stimulasi mekanik dan kimiawi. Pengamatan ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1867 oleh von Bezold dan Hirt, dan dikonfirmasi pada tahun 1938-1940 oleh Jarisch. Penelitian membuktikan bahwa reseptor jantung dan aferen vagal yang

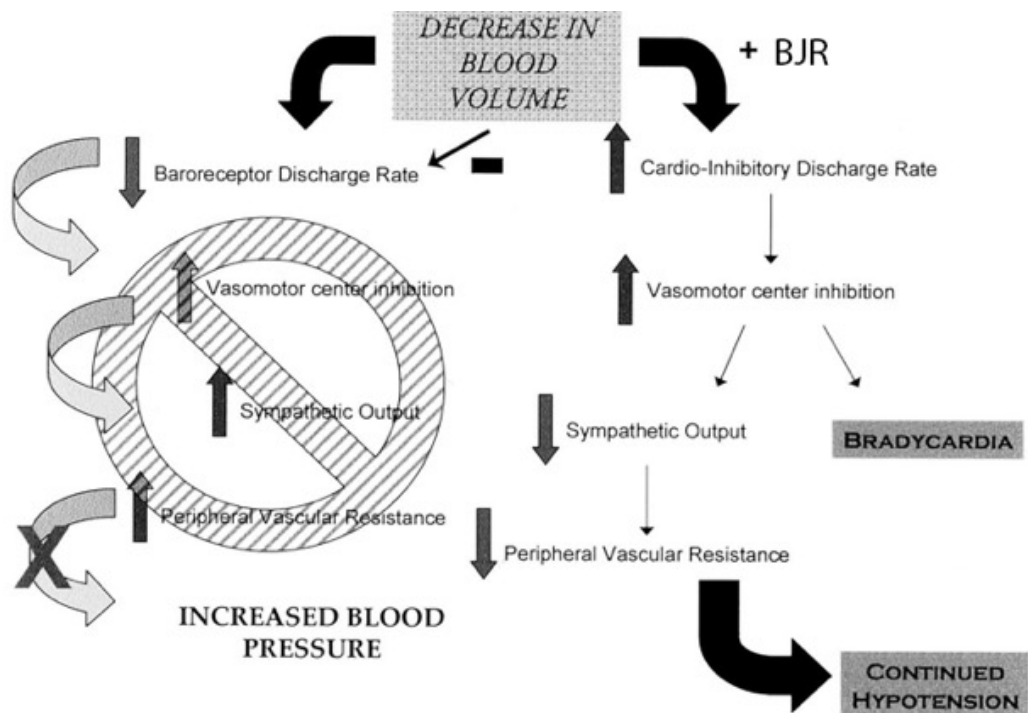
tidak bermielin (serabut C) membentuk aferen dari RBJ dan sensitif terhadap stimulus kimiawi dan mekanik.(5,30)

Reseptor mekanik pada dinding jantung mencetuskan RBJ, berperan dalam respon sistemik pada keadaan hiper- atau hipovolemia. Sebagai respon terhadap hipovolemia, stimulasi reseptor sensorik jantung menghasilkan bradikardi, hipotensi, dan vasodilatasi. Reseptor kimiawi diaktifkan sebagai respon penurunan volume darah oleh serotonin. Aktivasi dari reseptor 5-HT₃ akan meningkatkan aktivitas eferen nervus vagus. (4–6)



Gambar 6. Mekanisme Refleks Bezold Jarisch.(31)

Dikutip dari: Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: Relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. Br J Anaesth. 2001;86:859-68.



Gambar 7. Mekanisme Refleks Bezold-Jarisch.(6)
 Dikutip dari: Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. Anesthesiol. 2003;98:1250–60.

Persarafan vagus pada system cardiopulmonal merupakan kumpulan aferen serabut C yang sensitif terhadap stimulus kimiawi dan mekanik yang tersebar pada atrium, ventrikel, aorta, dan paru. Meskipun umumnya diketahui bahwa reseptor 5-HT₃ sensitif terhadap stimulus kimia, reseptor ini juga sesnsitif terhadap rangsangan mekanik. Hipotensi dan bradikardi berasal dari penghambatan simpatis, dan apnea diperantarai oleh vagal aferen Serabut C.(5,6,31)

Barorefleks arteri merupakan system umpan balik yang krusial dalam menjaga kestabilan tekanan darah dalam menghadapi tekanan eksogen. Barorefleks arteri berasal dari baroreseptor yang tersebar pada dinding sinus carotis dan arkus aorta, yang mana merupakan asal dari

aferen nervus glossopharyngeus dan nervus vagus. Peningkatan tekanan arteri menimbulkan kontraksi dari baroreseptor untuk transmisi signal ke SSP. Signal dari baroreseptor menghambat proses vasokonstriksi sehingga menimbulkan vasodilatasi pembuluh darah perifer dan menghambat kontraktilitas jantung.(5,31)

Percobaan pada hewan, RJB diaktifkan secara kimiawi oleh bahan seperti veratradine, nicotine, capcaisin, dan seretonergeik selektif agonis, Phenybiguanide (PBG). Jalur simpatis pada barorefleks melewati batang otak seperti nucleus tractus solitaries (NTS), caudal ventrolateral medulla (CVLM), rostral ventrolateral medulla (RVLM). Aferen Serabut C nervus vagus berakhir di NTS.(7)