

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN TIGA DOSIS GABAPENTIN ORAL TERHADAP
NYERI PASCABEDAH, SEDASI, DAN MUAL-MUNTAH PADA
HISTEREKTOMI TOTAL DENGAN ANESTESI SPINAL**

*Comparison Between Three Doses of Oral Gabapentin Against
Postoperative Pain, Sedation, and Nausea-Vomiting in Total Hysterectomy
with Spinal Anesthesia*

RAKHMAT ILHAMSYAH

C113214202



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

**PERBANDINGAN TIGA DOSIS GABAPENTIN ORAL TERHADAP
NYERI PASCABEDAH, SEDASI, DAN MUAL-MUNTAH PADA
HISTEREKTOMI TOTAL DENGAN ANESTESI SPINAL**

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:

RAKHMAT ILHAMSYAH

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN TIGA DOSIS GABAPENTIN ORAL TERHADAP NYERI
PASCABEDAH, SEDASI, DAN MUAL-MUNTAH PADA HISTEREKTOMI TOTAL
DENGAN ANESTESI SPINAL**

Disusun dan diajukan oleh :

RAKHMAT ILHAMSYAH

Nomor Pokok : C113214202

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 1 Desember 2020

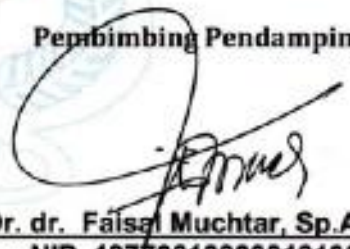
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :


Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

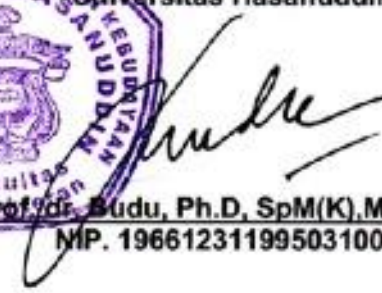

dr. Syafriddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA
NIP. 196310191996011001


Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-KIC
NIP. 197708132008121002

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rakhmat Ilhamsyah

No. Pokok : C113214202

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "Perbandingan Tiga Dosis Gabapentin Oral Terhadap Nyeri Pascabedah, Sedasi dan Mual-Muntah pada Histerektomi Total 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.

Makasar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Rakhmat Ilhamsyah

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, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-KIC 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. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-KMN-KAO, selaku Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. 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.
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. Kepada orang tua saya tercinta Maknun BBA dan Miskunnah Hamid, serta kakak dan adik yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
10. 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.
11. 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.
12. 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, 1 Februari 2021

Rakhmat Ilhamsyah

ABSTRAK

ILHAMSYAH R. *Perbandingan Tiga Dosis Gabapentin Oral terhadap Nyeri Pascabedah, Sedasi, dan Mual-Muntah pada Histerektomi Total dengan Anestesi Spinal (dibimbing oleh Gaus S., Faisal, Wahab A.)*

Penelitian ini bertujuan membandingkan tiga dosis gabapentin oral pada operasi histerektomi total dengan anestesi spinal efeknya pada sedasi, mual-muntah, dan nyeri pascabedah.

Penelitian ini menggunakan desain uji klinis acak tersamar tunggal. Sampel terbagi dalam kelompok G600: gabapentin 600 mg, kelompok G750 gabapentin 750 mg dan kelompok G900: gabapentin 900 mg. Analisis statistik dengan uji Mann Whitney U.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan durasi analgesia antara kelompok G600 dan G750 menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,035$), namun pada kelompok G750 dan G900 tidak berbeda secara statistik ($p > 0,05$). Perbandingan analgesik tambahan pascabedah kelompok G600 membutuhkan lebih banyak analgesik tambahan dibandingkan dengan kelompok G750 ($p = 0,021$) dan begitu juga untuk kelompok G750 dibandingkan dengan kelompok G900 ($p = 0,004$). Perbandingan antara ketiga kelompok untuk skor sedasi Ramsay menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Perbandingan kelompok G600 dan G750 untuk skor sedasi dan agitasi Richmond berbeda bermakna pada jam ke-3,6, dan 9 (nilai $p = 0,004$; $0,007$; dan $0,03$) dan kelompok G600 dan G900 juga berbeda bermakna pada jam ke-3,6, dan 9 ($p = 0,007$). Untuk PONV terdapat perbedaan bermakna antara kelompok G600 dan G900 dan juga antara kelompok G750 dan G900 ($p = 0,043$).

Kata kunci : Gabapentin, Nyeri, Durasi Analgesia, Sedasi, PONV, Histerektomi Total, Spinal



ABSTRACT

ILHAMSYAH R. *Comparison between Three Doses of Oral Gabapentin and Post-Surgery Pain, Sedation, and Nausea-Vomiting in Total Hysterectomy with Spinal Anaesthesia (supervised by Gaus S., Faisal and Wahab A).*

The research aims at comparing the three doses of the oral gabapentin in the total hysterectomy with the spinal anaesthesia and its effect on the sedation, nausea-vomiting, and post-surgery pain.

The research used a single blind randomised clinical experiment. Samples were divided into G600, gabapentin 600 mg, groups of G750, 750 mg gabapentin, and group of G900: gabapentin 900 mg. The data were analysed using the statistical analysis with Mann Whitney U test.

The comparison of the analgesia duration between the group of G600 and G750 indicates the significant difference ($p = 0.035$), however, G750 and G900n groups are statistically different ($p > 0.05$). The comparison of the post-surgery adjunctive analgesia of G600 group requires more adjunctive analgesia compared with G750 group ($p = 0.021$), and similarly G750 group compared with G900 group ($p = 0.004$). The comparison of the three groups for Ramsey's sedation score indicates the insignificant difference ($p > 0.05$). The comparison of G600 and G750 groups for the scores of the sedation and Richmond's agitation are significantly different at the 3rd, 6th, and 9th hours (p value of 0.004; 0.007; and 0.03) and G600 and G900 groups are also significantly different at 3rd, 6th, and 9th hours ($p = 0.007$). For PONV, there is the significant difference between G600 and G900 groups and also between G750 and G900 groups ($p = 0.043$).

Key words: Gabapentin, pain, analgesic duration sedation, PONV, hysterectomy, total, spinal



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	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis Penelitian	8
1.5 Manfaat Penelitian	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Anestesi Spinal	10
2.2 Nyeri pembedahan pada histerektomi	13
2.3 Gabapentin	17
2.4 <i>Post Operative Nausea And Vomiting</i> (PONV)	27
2.5 Penggunaan Gabapentin terhadap insiden PONV	32
BAB III. KERANGKA TEORI	37
BAB IV. KERANGKA KONSEP	38
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	39
5.1 Desain Penelitian	39
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	39
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	39

5.4	Perkiraan Besar Sampel	40
5.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	40
5.6	Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik	42
5.7	Metode Kerja	42
5.8	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	45
5.9	Definisi Operasional	46
5.10	Kriteria Objektif	48
5.11	Pengolahan dan Analisis Data	49
5.12	Jadwal Penelitian	50
5.13	Personalia Penelitian	50
5.14	Alur Penelitian	51
BAB VI.	HASIL PENELITIAN	52
6.1	Karakteristik Sampel	52
6.2	Perbandingan <i>Numerical Rating Scale (NRS)</i>	53
6.3	Durasi Analgesia	56
6.4	Analgesik Tambahan Pascabedah	57
6.5	Perbandingan Skor Sedasi Ramsay	58
6.6	Perbandingan Skor Sedasi dan Agitasi Richmond	58
6.7	Perbandingan PONV	59
BAB VII.	PEMBAHASAN	61
7.1	Karakteristik Sampel	61
7.2	Perbandingan <i>Numerical Rating Scale</i>	61
7.3	Durasi Analgesia	64
7.4	Analgesik Tambahan Pascabedah	65
7.5	Perbandingan Skor Sedasi Ramsay	67
7.6	Perbandingan Skor Sedasi dan Agitasi Richmond	68
7.7	Perbandingan PONV	69
7.8	Keterbatasan Penelitian	71
BAB VII.	KESIMPULAN DAN SARAN	72
	DAFTAR PUSTAKA	73

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
BAB II		
Tabel 1.	Skor Sedasi Ramsay.....	34
Tabel 2.	Skor agitasi dan sedasi Richmond	35
BAB VII		
Tabel 1.	Profil sampel berdasarkan umur, BB, TB dan IMT pada ketiga kelompok	52
Tabel 2.	Perbandingan NRS diam dosis 600 mg, 750 mg dan 900 mg	53
Tabel 3.	Perbandingan NRS gerak dosis 600 mg, 750 mg dan 900 mg	55
Tabel 4.	Perbandingan durasi analgesia dosis 600 mg, 750 mg dan 900 mg	56
Tabel 5.	Perbandingan analgesik tambahan pascabedah dosis 600 mg, 750 mg, dan 900 mg	57
Tabel 6.	Perbandingan skor sedasi Ramsay dosis 600 mg, 750 mg, dan 900 mg	58
Tabel 7.	Perbandingan skor sedasi dan agitasi Richmond dosis 600 mg, 750 mg dan 900 mg	59
Tabel 8.	Perbandingan PONV dosis 600 mg, 750 mg, dan 900 mg	60

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 1. Jalur penghantaran nyeri dan intervensi yang dapat memodulasi aktivitas pada setiap titik	17
Gambar 2. Rumus bangun gabapentin.....	18
Gambar 3. Mekanisme kerja gabapentin	23
Gambar 4. Kerangka Teori	37

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemberian analgesia multimodal dengan cara menggunakan kombinasi obat analgetik golongan opioid dengan non-opioid bertujuan meningkatkan efikasi analgetik, mengurangi kebutuhan opioid, dan juga mengurangi efek samping opioid (Yacob MC dkk., 2016; Arumugam S dkk., 2016).

Konsep terbaru analgesia pascabedah adalah kombinasi beberapa jenis analgetik seperti opioid, obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS), parasetamol, ketamin dosis rendah, dan juga pemberian anestetik lokal perioperatif. Obat-obat tersebut masing-masing memiliki keterbatasan sehingga terus dikembangkan penelitian untuk mendapatkan obat adjuvan yang mempunyai efek analgetik serta dapat meningkatkan kualitas analgesia opioid, mengurangi kebutuhan opioid, mencegah atau mengurangi toleran. Obat analgesia yang baik adalah yang mempunyai efek meningkatkan kualitas analgesia opioid, toleransi baik terhadap opioid, mengurangi ansietas, dan juga tidak ada efek samping yang dimiliki oleh analgesia yang lain, mungkin dapat menjadi adjuvant analgesia perioperatif (Yacob MC dkk., 2016; Arumugam S dkk., 2016; Agustine R dkk., 2014).

Obat dengan karakteristik seperti di atas antara lain adalah golongan gabapentinoid seperti gabapentin dan pregabalin. Kedua obat ini adalah obat yang sering digunakan sebagai antikonvulsan yang kemudian diketahui dapat digunakan untuk penatalaksanaan nyeri akut pascabedah dan nyeri kronik (Arumugam S dkk., 2016). Pengobatan nyeri tradisional dengan opioid saja saat ini sudah tidak memadai lagi. Untuk mengoptimalkan perawatan nyeri dan hasil pascabedah, analgesik baru dan kombinasi baru analgesik yang sudah ada terus dicari (Hafez MH dkk., 2017).

Gabapentin adalah obat dengan struktur kimia yang meniru neurotransmitter GABA (gamma amino butyric acid) dan bekerja pada reseptor otak yang sama. Namun, modus tindakannya tidak sepenuhnya dipahami. Di antara mekanisme lain seperti penurunan sintesis neurotransmitter glutamat, gabapentin bekerja dengan mengikat subunit $\alpha 2\delta$ saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan. Obat ini telah diperkenalkan sebagai obat antiepilepsi tetapi terbukti efektif dalam mengendalikan nyeri neuropatik (Hafez MH dkk., 2017).

Baru-baru ini, gabapentin telah digunakan untuk mengurangi kecemasan pra-operasi, nyeri akut pascabedah, kebutuhan opioid pascabedah dan mual-muntah pascabedah, dan delirium. Kemanjuran dan keamanan gabapentin oral pra operasi pada nyeri dan konsumsi opioid diteliti pada pasien yang menjalani berbagai prosedur bedah sebagai total histerektomi abdominal, histerektomi vaginal, torakotomi, dan operasi

tulang belakang tetapi kesimpulan tentang dosis optimal dan durasi pengobatan tidak dapat dibuat karena heterogenitas uji coba (Hafez MH dkk., 2017).

Beberapa tahun belakangan, banyak penelitian acak terkontrol mengindikasikan gabapentin sangat efektif sebagai analgetik pasca operasi. Gabapentin diberikan 1-2 jam pre operasi sebagai *pre-emptive analgesic* maupun diberikan pasca operasi sebagai adjuvant. Rasionalitas dibalik *pre-emptive analgesic* adalah pemberian anti nosiseptif sebelum pembedahan lebih efektif menurunkan nyeri pascabedah dibanding pemberian pada awal pasca operasi. Intensitas paling tinggi nyeri akut pascabedah terjadi saat awal timbulnya trauma. Pemberian gabapentin 1-2 jam sebelum operasi akan menyebabkan terjadinya waktu kadar puncak plasma obat (*P-peak*) tercapai saat stimulus pertama pembedahan sehingga kemampuan untuk menghambat pengeluaran neurotransmitter eksitatori dan mencegah sensitisasi neuron kornu dorsalis medulla spinalis dan otak semakin besar dibandingkan pemberian pada awal pasca operasi (Khabi PM dkk., 2011).

Akibat penyembuhan dan stabilisasi di bagian luka, jumlah neurotransmitter yang dilepaskan berkurang, sementara sistem modulasi masih terus aktif sehingga nyeri secara bertahap akan berkurang. Nyeri pasca operasi memicu perubahan sensitivitas sistem saraf pusat dan memperkuat sinyal nyeri dari jaringan perifer. Akibat perubahan sensitasi ini maka nyeri pasca bedah ditandai dengan gejala hiperalgesia, allodinia

dan *prolonged pain*. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan kearah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses tersebut (Katz J & Clarke H, 2008).

Penelitian yang dilakukan oleh Hafez dkk (2017), dengan membandingkan efek gabapentin oral 900 mg dengan 600 mg pada pasien yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal didapatkan bahwa gabapentin oral 900 mg lebih efektif daripada 600 mg dalam mengurangi nyeri pascabedah caesar, konsumsi opioid, mual, dan muntah.

Penelitian lainnya oleh Ardi Zulfariansyah dkk (2013), untuk menilai efek gabapentin 600 mg dan 1200 mg per oral preoperatif terhadap nilai VAS dan pengurangan kebutuhan petidin pascabedah didapatkan gabapentin 1.200 mg per oral preoperatif lebih baik bila dibandingkan dengan 600 mg dalam mengurangi nilai VAS pascabedah pada operasi modifikasi mastektomi radikal, namun tidak mengurangi kebutuhan petidin.

Pada penelitian oleh Yacob M dkk (2016), yang menilai efektivitas gabapentin 600 mg dan 900 mg per oral kombinasi ketorolac 30 mg/8 jam intravena sebagai analgesia pascabedah pada histerektomi total dengan anestesi umum didapatkan gabapentin 600 mg dengan gabapentin 900 mg kombinasi ketorolac 30 mg/8 jam sebagai analgesia pascabedah tidak berbeda efektivitasnya dalam mengurangi nilai VAS dan kebutuhan *rescue* analgesia petidin selama 24 jam pasca bedah.

Penelitian lainnya oleh Kandappan (2016), didapatkan dosis tunggal Gabapentin 300 mg oral ketika diberikan sebelum operasi mengurangi skor nyeri pasca operasi dan total konsumsi tramadol pada pasien yang menjalani histerektomi abdominal dengan anestesi spinal. Sedasi adalah satu-satunya efek samping signifikan yang diamati dengan penggunaan Gabapentin. Dengan demikian, Gabapentin dapat dianggap sebagai tambahan dalam mengobati rasa nyeri pascabedah.

Karena gabapentin tampaknya mencegah nyeri nosiseptif dan inflamasi akut dan mungkin mengurangi nyeri pasca operasi, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk membandingkan gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg pada operasi histerektomi total dengan anestesi spinal efeknya pada sedasi, mual-muntah, dan nyeri pascabedah.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah ada perbedaan skor NRS istirahat dan gerak pada pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg, 750 mg dan 600 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal ?
2. Apakah ada perbedaan skor sedasi pada pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg, 750 mg dan 600 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal ?
3. Apakah ada perbedaan efek mual dan muntah pada pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg, 750 mg dan 600 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efektivitas gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg pasien pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai NRS istirahat pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- b. Menilai NRS istirahat pada pasien yang diberikan gabapentin oral 750 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- c. Menilai NRS istirahat pada pasien yang diberikan gabapentin oral 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- d. Membandingkan NRS istirahat pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- e. Menilai NRS gerak pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.

- f. Menilai NRS gerak pada pasien yang diberikan gabapentin oral 750 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- g. Menilai NRS gerak pada pasien yang diberikan gabapentin oral 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- h. Membandingkan NRS gerak pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- i. Menilai skor sedasi pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg preoperatif pascabedah histerektomi dengan anestesi spinal.
- j. Menilai skor sedasi pada pasien yang diberikan gabapentin oral 750 mg preoperatif pascabedah histerektomi dengan anestesi spinal.
- k. Menilai skor sedasi pada pasien yang diberikan gabapentin oral 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi dengan anestesi spinal.
- l. Membandingkan skor sedasi pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.

- m. Membandingkan efek mual dan muntah pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- n. Membandingkan efek mual dan muntah pada pasien yang diberikan gabapentin oral 750 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- o. Membandingkan efek mual dan muntah pada pasien yang diberikan gabapentin oral 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
- p. Membandingkan efek mual dan muntah pada pasien yang diberikan gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg preoperatif pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg memiliki analgesia lebih baik dibandingkan 600 mg dan 750 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
2. Skor sedasi pada pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg lebih tinggi daripada 600 mg dan 750 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
3. Efek mual dan muntah lebih rendah pada pasien yang mendapatkan gabapentin oral 900 mg daripada 600 mg dan 750 mg pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan pemberian gabapentin oral 600 mg, 750 mg dan 900 mg terhadap nyeri, sedasi, dan efek samping pascabedah histerektomi total dengan anestesi spinal.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan gabapentin oral preoperatif terhadap nyeri, sedasi, dan efek samping pascabedah.
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. Anestesi Spinal

Anestesi regional untuk operasi obstetrik dan ginekologi menjadi semakin populer pada dua dekade terakhir. Dibandingkan anestesi epidural, penggunaan anestesi spinal untuk SC elektif maupun pada pasien tanpa komplikasi dapat dilakukan dengan lebih cepat, murah dan lebih kurang membutuhkan suplementasi obat anestesi intravena. Anestesi spinal dapat diberikan pada posisi lateral maupun posisi duduk. Pendekatan yang digunakan dapat pada garis tengah (median), lateral (paramedian), atau lumbosakral (Taylor). Pendekatan garis tengah lebih mudah dilakukan dan prosedurnya lebih tidak menyebabkan nyeri bagi pasien. Lokasi injeksi biasanya di celah L3-4 atau celah L4-5, pada umumnya dilakukan pada celah L3-4. Celah diatas L2-3 sebaiknya dihindari untuk menurunkan risiko trauma pada saraf spinalis. Setelah membersihkan daerah insersi dan memasang duk steril, obat anestesi lokal diinjeksikan setelah dipastikan adanya cairan serebrospinalis (barbotage positif). Struktur yang dilalui saat melakukan anestesi spinal yaitu kulit, jaringan subkutis, ligamentum supraspinatum, ligamentum interspinatum, ligamentum flavum (*yellow ligament*), duramater dan araknoid. Efek yang sering terjadi pada anestesi spinal adalah hipotensi yang dapat disebabkan oleh :

1. Dilatasi vena akibat blok simpatis yang berperan menjaga tonus vena.
2. Dilatasi *post arteriolar capillaries*.
3. Penurunan kardiak output akibat penurunan aliran balik vena dan bradikardi yang dapat terjadi akibat inhibisi langsung pada *cardiac accelerator fibres*.
4. Penurunan produksi katekolamin.
5. Kompresi pada vena kava dan aorta akibat uterus gravid ataupun tumor abdomen (*supine hypotension syndrome*) (Butterworth JF dkk., 2013; Bryson GL dkk., 2007; Kjaer K & Kim J, 2007; Yilmaz M & Wong CA, 2007).

Faktor-faktor yang mempengaruhi ketinggian blok spinal antara lain sebagai berikut :

1. Volume (dosis) obat. Semakin besar volumenya, semakin tinggi blok yang dicapai.
2. Barisitas. Barisitas adalah rasio gravitasi spesifik sebuah obat pada suhu tubuh tertentu terhadap gravitasi spesifik cairan serebrospinalis dalam menentukan penyebaran obat dan ketinggian blok.
 - a. Hiperbarik. Merupakan jenis obat yang paling banyak digunakan. Anestesi spinal dengan obat hiperbarik dipengaruhi oleh posisi pasien selama anestesi spinal dan setelah injeksi hingga obat menetap di jaringan saraf, yang normalnya memakan waktu 20-30 menit untuk bupivakain.

- b. Hipobarik. penyebaran obat ini berbanding terbalik dengan obat hiperbarik. Posisi trendelenburg akan menyebabkan obat menyebar ke kaudal untuk memblok dermatom sakrum.
 - c. Isobarik. Obat ini menetap pada ketinggian yang sama dengan tempat injeksi.
3. Posisi pasien. Faktor ini sangat mempengaruhi ketinggian blok. Volume obat yang sama akan mencapai blok yang lebih tinggi jika pasien diposisikan Trendelenburg (10° - 20°).
 4. Tekanan intraabdomen. Peningkatan tekanan intraabdomen karena ascites, kehamilan, dan tumor abdomen mengurangi volume ruangan subdura dan meningkatkan tekanan cairan serebrospinalis dan menghasilkan blok yang lebih tinggi.
 5. Kurvatura vertebra
 6. Faktor pasien:
 - a. Usia. Ruang spinal dan epidural menyempit pada pasien lansia, sehingga dapat menyebabkan ketinggian blok yang lebih tinggi.
 - b. Obesitas. Pada pasien obesitas meningkatkan ketinggian blok akibat peningkatan tekanan intraabdomen.
 - c. Tinggi badan. Pasien dengan tubuh yang lebih tinggi memiliki tulang belakang yang lebih panjang sehingga memerlukan volume obat yang lebih banyak (Butterworth JF dkk., 2013; Bryson GL dkk., 2007; Kjaer K & Kim J, 2007).

Berbagai perubahan fisiologis terjadi selama kehamilan yang dapat menyebabkan peningkatan risiko terhadap penggunaan obat anestesi lokal. Peningkatan tekanan intraabdominal oleh uterus gravid menyebabkan penyempitan pada ruang epidural, subdural dan menyebabkan peningkatan tekanan cairan serebrospinal. Hal ini dapat menyebabkan spinal dan epidural tinggi pada kehamilan (Butterworth JF dkk., 2013; Braga AFA dkk., 2013).

2.2. Nyeri pembedahan pada histerektomi

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri juga dapat dibedakan atas dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri juga dapat divariasikan berdasarkan: waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tajam, tumpul, dan terbakar), penjarannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Di samping itu nyeri pada umumnya memiliki komponen kognitif dan emosional yang digambarkan sebagai penderitaan. Selain itu nyeri juga dihubungkan dengan refleks motorik menghindar dan gangguan otonom yang disebut sebagai pengalaman nyeri (Costigan M dkk., 2009; *International Association for the Study of Pain*, 2019).

Histerektomi abdominal adalah salah satu operasi ginekologi yang paling sering dilakukan. Operasi ini dilakukan untuk tumor jinak atau ganas seperti leiomyoma uteri, perdarahan vaginal persisten, atau prolapse organ pelvis. Histerektomi dapat dilakukan dengan beberapa pendekatan yang berbeda : vaginal, laparoskopi, dan *open-abdominal*. Histerektomi melalui abdomen digolongkan operasi mayor yang berhubungan dengan tingkat nyeri sedang sampai berat (Arbel R dkk., 2013).

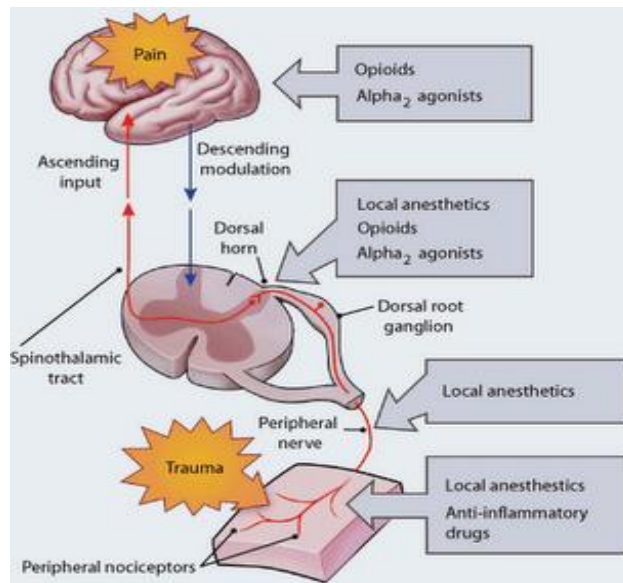
Histerektomi merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut pascabedah yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoid*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama histerektomi dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang

terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan) (Costigan M dkk., 2009; Waldman SD, 2009; Woolf CJ & Max MB, 2001).

Terdapat 5 proses yang terjadi pada nosiseptif :

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya tenang dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID.
2. Proses konduksi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaps. Ujung presinaps kemudian berhadapan dengan interneuron dan neuron urutan kedua. Interneuron dapat memudahkan atau menghambat transmisi sinyal ke neuron urutan kedua. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.

3. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medula spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.
4. Proses modulasi adalah proses interaksi antara sistem analgesia endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medula spinalis. Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu opioid, noradrenergik dan serotonergik. Aktivasi sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosiseptif. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah.
5. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Costigan M dkk., 2009; Tanra AH dkk., 2013; Gottschalk A & Smith DS, 2001).



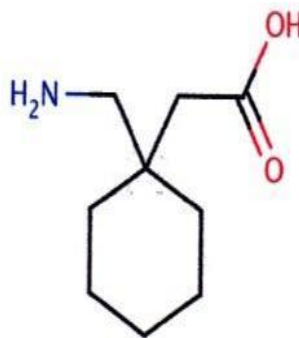
Gambar 1. Jalur penghantaran nyeri dan intervensi yang dapat memodulasi aktivitas pada setiap titik. (Dikutip dari: Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am fam Physician. 2001; 63: 1979-87)

2.3. Gabapentin

Gabapentin adalah salah satu golongan dari gabapentinoid. Penggunaan gabapentin sebagai pengobatan nyeri neuropatik pertama sekali dimulai tahun 1990. Pada awalnya direncanakan sebagai suatu spasmolitik dan akhirnya terbukti lebih efektif sebagai obat anti kejang, kemudian gabapentin juga telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan saraf yang secara terus menerus menimbulkan rasa nyeri dan pada akhirnya menyebabkan hiperalgesia dan alodinia (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Fabritius ML dkk., 2016).

a. Farmakokinetik

Gabapentin adalah suatu asam amino, suatu analog dari GABA yang efektif terhadap kejang parsial (Waldman SD, 2009; Katzung BG, 2002; Stoelting RK & Hillier SC, 2015).



Gambar 2. Rumus bangun gabapentin (Matthews EA, Dickenson AH. Combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology*. 2002; 96(3): 633–40)

Gabapentin pertama sekali digunakan hanya untuk mengatasi kejang oleh FDA atau *Food Drugs Administration* pada tahun 1993 dan kemudian penggunaannya berkembang sebagai pengobatan nyeri neuropatik. Gabapentin secara kimiawi strukturnya mirip dengan GABA, larut dalam air, memiliki rasa pahit, struktur berbentuk kristal putih mirip gugus GABA dengan cincin cyclohexane dengan nama kimia gabapentin [1- (aminomethyl)cyclohexane acetic acid] (Yacob MC dkk., 2016; Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

Bila dikonsumsi secara oral, gabapentin diabsorpsi di usus kecil dalam jumlah besar dan cepat. Hal ini terjadi mekanisme transport yang spesifik dan belum diketahui dan menjadi jenuh pada dosis yang lebih besar, dimana mekanisme difusi dan transport yang disebut sebagai *L-*

amino acid transport. Gabapentin mempunyai bioavailabilitas oral berbanding terbalik dengan dosis. Hal ini berefek dalam mengurangi bioavailabilitas obat bila diberikan pada dosis tinggi. Bioavailabilitas obat ini pada dosis 300 mg sekitar 60%, pada dosis 600 mg sekitar 40% dan hanya sekitar 35% dengan 1.6 g diberikan 3 kali sehari. Gabapentin tidak memiliki ikatan protein yang spesifik dan konsentrasi dalam plasma maksimum (C_{max}) 2,7-2,99 $\mu\text{g/L}$ dicapai dalam kira-kira 2-3 jam bila dikonsumsi secara oral. Pada subjek yang sehat, umur tidak mempengaruhi C_{max} atau waktu untuk mencapai C_{max} namun 25% peningkatan C_{max} dijumpai pada wanita dibandingkan pada pria dikarenakan oleh ukuran tubuh yang berbeda pada pria dan wanita (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

Ketika obat gabapentin diabsorpsi, maka obat ini tidak berikatan dengan plasma kurang dari 3% dengan volume distribusi sekitar 0.6-0,81 kgL . Distribusi obat ke cairan cerebrospinal terbilang jarang dan relatif kecil yaitu 20% dari konsentrasi plasma dan diperkirakan volume distribusinya mencapai 0.09 - 0,14 $\mu\text{g/ml}$, serta konsentrasinya di jaringan lemak juga sangat kecil. Di jaringan otak gabapentin ditemukan berkisar 80% dari konsentrasi plasma. Pada percobaan tingkat hewan yaitu tikus, konsentrasi di pankreas dan ginjal berkisar 4 sampai 8 kali konsentrasi plasma tetapi pada manusia konsentrasi di daerah tersebut sangat rendah (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

Gabapentin tidak dimetabolisme oleh karena gabapentin tidak terlibat dalam metabolisme yang dilakukan oleh enzim-enzim mikrosom hati. Eliminasi obat dalam bentuk yang tidak berubah dan sebagian obat yang tidak diabsorpsi akan dieksresikan melalui feses. Gabapentin diekskresikan melalui ginjal, sehingga perlu menjadi perhatian dalam pemberian obat terhadap pasien yang memiliki gangguan ginjal, hal ini didasarkan bahwa ekskresi obat ini berbanding lurus dengan *creatinin clearance*. Gangguan fungsi ginjal menyebabkan konsentrasi gabapentin yang lebih tinggi dan waktu paruh yang lebih panjang. Fungsi ginjal memberikan efek klinis yang lebih berbeda dibandingkan dengan pengaruh usia pada pasien usia lanjut. Waktu paruh obat ini 4,8-8,7 jam, oleh karena itu dibutuhkan dosis 3 kali sehari (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002; Stoelting RK & Hillier SC, 2015; Schmidt PC dkk., 2013).

Hal yang menarik dari gabapentin adalah obat ini tidak secara spesifik berinteraksi dengan obat-obatan epilepsi yang lain atau dengan obat yang lain, disebabkan oleh ketidakmampuan obat untuk menghambat enzim-enzim hati serta memiliki daya ikatan protein plasma yang rendah. Tidak ada penelitian yang menyatakan interaksi gabapentin dengan obat antikonvulsan yang lain. Cimetidin dan antasida dapat menurunkan ekskresi gabapentin oleh karena cimetidin menurunkan laju filtrasi dari ginjal jika diberikan bersamaan atau 2 jam sebelum atau sesudah pemberian gabapentin maka bioavailabilitas gabapentin dapat berkurang

sampai 20% (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002; Stoelting RK & Hillier SC, 2015).

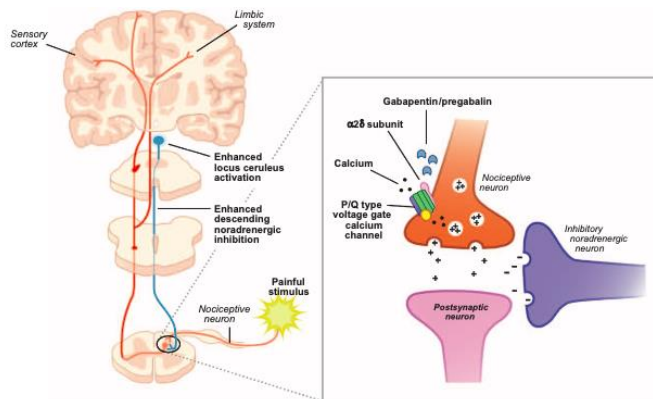
b. Mekanisme Kerja

Mekanisme aksi dari gabapentin masih belum diketahui secara pasti. Beberapa bukti menunjukkan efek dari gabapentin muncul akibat sinergi kompleks antara peningkatan sintesa GABA, antagonis reseptor non-NMDA dan ikatan sub unit $\alpha 2\delta$ dari *Voltage Dependent Calcium Channels* yang menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris. Walaupun diharapkan bekerja sebagai agonis GABA, gabapentin tidak secara langsung bekerja pada reseptor GABA, juga tidak mempengaruhi re-uptake GABA tapi mempunyai efek memodifikasi pelepasan GABA baik presinaptik, maupun post sinaptik yang terdistribusi secara luas baik di sentral maupun susunan saraf pusat. *Up-regulation* dari sub unit mempunyai peranan penting dalam proses hipersensitisasi (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Fabritius ML dkk., 2016; Katzung BG, 2002; Stoelting RK & Hillier SC, 2015).

Gabapentin meningkatkan sintesa GABA dari glutamat dan meningkatkan pelepasannya dari astrosit. Beberapa penelitian biokimia menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi GABA pada area tertentu di otak setelah pemberian gabapentin, oleh karena terjadi peningkatan asam glutamat dekarboksilase serta terjadi penurunan penghancuran enzim asam glutamat dekarboksilase yang pada akhirnya meningkatkan produksi GABA. Tetapi, walaupun gabapentin meningkatkan GABA

ekstrasulueler tetapi tidak ada bukti yang menyatakan bahwa gabapentin dapat meningkatkan GABA intraneuron serta berikatan dengan reseptor GABA walaupun obat ini dapat masuk ke otak melewati sawar darah otak. Efek ini ternyata berdampak kepada penurunan neurotransmitter seperti dopamin, serotonin, dan noradrenalin serta terjadi hambatan terhadap saluran natrium jika gabapentin digunakan dalam waktu lama (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

Aksi yang paling penting dari gabapentin adalah ikatan sub unit *Voltage Dependent Calcium Channels*. Ikatan ini terjadi pada medulla spinalis, dengan densitas tinggi pada lamina superfisial di kornu dorsalis. Kerja gabapentin ini akan menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris dan menurunkan availabilitas glutamat pada reseptor NMDA. Meskipun tidak ada bukti untuk mendukung efek langsung dari gabapentin pada jalur opioid, studi hewan menunjukkan adanya efek tidak langsung. Rocha dkk menemukan meningkatnya peptida opioid ekstraseluler dalam otak tikus setelah pemberian dosis tunggal gabapentin. Shimoyama dkk menunjukkan efek sinergis antara morfin dan gabapentin yang secara signifikan lebih besar dari pada efek salah satunya saja (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).



Gambar 3. Mekanisme kerja gabapentin (Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carrol IR. Perioperative gabapentinoids. The American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anaesthesiology. 2013; 119:1215-21)

Banyak studi kasus telah dipublikasikan menggambarkan efek gabapentin dalam berbagai kondisi nyeri neuropatik. Contohnya termasuk nyeri regional kompleks sindrom atau *Complex Regional Pain Syndromes* (CRPS), *deafferentation neuropathies*, *central post stroke pain* dan rasa sakit yang terkait dengan beberapa multiple sclerosis. Secara umum, pengobatan dengan gabapentin berhasil dalam mengurangi rasa sakit dan dosis yang digunakan adalah antara 900 dan 1200 mg dalam tiga dosis terbagi. Menyusul keberhasilan nyata dari gabapentin dijelaskan dalam laporan kasus, uji coba plasebo acak terkontrol yang dilakukan di berbagai kondisi nyeri neuropatik (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

Sebuah penelitian menemukan bahwa setelah pemberian gabapentin, efek anti-hiperalgesia muncul lebih cepat dibandingkan dengan efek antiepilepsinya. Efek anti-epilepsi dari gabapentin tergantung pada jumlah bentuk aktif di dalam astrosit. Pemberian dosis lebih dari 600 mg tidak lagi menunjukkan hubungan antara besar dosis dan respon obat

yang diberikan. Hal ini mengindikasikan bahwa mungkin ada beberapa mekanisme yang berbeda pada gabapentin sebagai anti-epilepsi dan sebagai terapi nyeri neuropatik (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

c. Penggunaan dan dosis terapeutik

Penggunaan secara umum sampai sekarang digunakan sebagai pengobatan kejang dan nyeri neuropatik. Penggunaan untuk mengobati kejang ini sudah diterapkan selama 12 tahun dan menurut sebuah meta analisis Leiderman tahun 1994 menyatakan bahwa dosis 900 sampai 1800 mg per hari sangat efektif untuk mengobati kejang. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati kejang yang dianjurkan tiga kali sehari dengan dosis sampai 2400 mg/hari yang direkomendasikan untuk pasien dewasa dan anak > 12 tahun. Untuk anak umur 3-12 tahun dapat diberikan dengan dosis 25-35 mg/kg BB yang dapat diberikan dalam dosis terbagi tiga kali sehari. Titrasi cepat dari gabapentin dicapai dengan dosis 10 mg/kg BB pada hari pertama, kemudian 20 mg/kg BB pada hari kedua dan 30 mg/kgbb pada hari ketiga. Dosis sampai 40-60 mg/kgbb juga dinilai aman diberikan pada anak (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002).

Penggunaan gabapentin dalam mengatasi nyeri sudah hampir 18 tahun, terutama dipakai dalam mengobati nyeri kronik seperti nyeri neuropatik yang sangat sulit untuk diatasi. Gabapentin telah disetujui untuk diberikan sebagai tatalaksana nyeri neuropatik pada orang dewasa (usia >18 tahun). Walaupun banyak modalitas untuk mengatasinya seperti

trisiklik antidepresan, opioid tapi semuanya memberikan efek samping yang tidak baik. Gabapentin memberikan suatu pendekatan baru dalam mengatasi nyeri ini dengan efek samping yang dinilai minimal. Seperti yang dijelaskan sebelumnya gabapentin berperan dalam menghambat influks kalsium ekstraseluer. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati nyeri kronik 300 mg diberikan tiga kali sehari selama satu sampai tujuh hari sesuai dengan dosis yang dapat ditoleransi. Titrasi awal bisa dilakukan lebih lambat bila dipertimbangkan akan kemunculan efek sampingnya dan dosis dapat dinaikkan menjadi 2400 mg/hari bahkan dapat menjadi 3600 mg/hari (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002).

Adanya sensitisasi dari kornu dorsalis medulla spinalis telah dibuktikan memiliki peran dalam terjadinya nyeri akut yang berperan dalam terjadinya nyeri, yang mungkin juga berperan dalam munculnya nyeri kronik. Keadaan ini didasarkan dugaan bahwa terdapat proses yang saling tumpang tindih pada patofisiologi antara nyeri akut dan nyeri kronik. Dengan mengurangi hiperekstabilitas dari kornu dorsalis medulla spinalis yang diinduksi oleh kerusakan jaringan, gabapentin memiliki peran dalam tatalaksana nyeri pascabedah walaupun dosis yang optimal masih memerlukan studi lebih lanjut. Keuntungan lain dari pemakaian gabapentin untuk mengatasi nyeri adalah mencegah ketergantungan pada opioid (Matthews EA & Dickenson AH, 2002).

d. Efek samping dan kontraindikasi

Gabapentinoid dapat ditoleransi dengan baik. Meskipun gabapentin secara umum hanya sedikit saja memiliki interaksi dengan beberapa obat, gabapentin terkadang dapat menyebabkan sakit kepala, pusing, mulut kering dan sedasi yang dapat dikurangi dengan memberikan dosis yang lebih kecil dan titrasi secara perlahan-lahan. Karena sifatnya yang teratogenik, sebaiknya dihindari pemberiannya pada wanita hamil dan yang sedang menyusui. Dapat juga dijumpai efek samping berupa mulut kering, serta gangguan kognitif dan cara berjalan pada pasien-pasien usia tua. Obat ini juga harus dikurangi dosisnya pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Dalam hal ini penyesuaian dosis dapat diatur sesuai dengan *creatinine clearance* (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002; Schmidt PC dkk., 2013).

Beberapa efek samping yang pernah dilaporkan dalam penelitian antara lain yang pernah dilaporkan oleh penelitian Ramsay tahun 1995 adalah somnolen (20%), pusing (18%), ataxia (13%), kelemahan (11%). Efek samping yang ditemukan oleh McLean dkk dengan melakukan penelitian terhadap 2216 pasien dalam meneliti keamanan gabapentin sebagai terapi tambahan untuk kejang somnolen (15.2%), pusing (10.9%), asthenia (6.0%) tetapi, efek yang paling serius yaitu kejang (0,9%) (Matthews EA & Dickenson AH, 2002; Katzung BG, 2002).

2.4. Post Operative Nausea And Vomiting (PONV)

1. Pengertian PONV

Komplikasi paling umum yang dialami pasien berhubungan dengan anestesi dan operasi adalah mual dan muntah pascabedah atau *Post Operative Nausea and Vomiting* (PONV). Komplikasi ini sangat menyusahkan, dan sangat dicegah untuk terjadi. PONV didefinisikan sebagai mual dan atau muntah terjadi dalam waktu 24 jam setelah operasi (McCracken, G dkk., 2008).

Mual dan muntah pascabedah (PONV) tetap merupakan masalah klinis yang signifikan yang dapat mengurangi kualitas hidup pasien di fasilitas rumah sakit/ perawatan, serta pada hari dimana pasien dapat segera dipulangkan. Selain itu, PONV dapat meningkatkan biaya perioperatif, meningkatkan morbiditas perioperatif, meningkatkan lama perawatan di *Post Anesthesia Care Unit (PACU)*, memperpanjang rawat inap, memperlama waktu tinggal/ *delay discharge*, menunda waktu dimana pasien dapat kembali bekerja, dan menyebabkan admisi kembali. Penelitian yang dilakukan oleh Islam dan Jain (2004) melaporkan bahwa angka kejadian PONV berkisar antara 20 – 30% (McCracken, G dkk., 2008).

2. Fisiologi PONV

Mual adalah sensasi subjektif dan tidak menyenangkan terkait dengan kesadaran dari dorongan untuk muntah. Muntah didefinisikan sebagai refleks mengejeksi secara paksa isi lambung melalui mulut.

Muntah biasanya dimulai oleh *retching*. Hal ini dikendalikan oleh sekelompok inti yang terkait erat dalam batang otak disebut sebagai “pusat muntah” yang kaya akan reseptor dopaminergik, histamin, 5HT (*5hidroksitriptamin*), neurokinin dan kolinergik muskarinik. Ketika pusat muntah dirangsang, serangkaian kompleks impuls saraf mengkoordinasikan relaksasi simultan dari otot-otot lambung serta kontraksi perut otot dan diafragma, mengeluarkan muntah dari perut. Gejala muntah bersifat subjektif untuk setiap pasien (McCracken, G dkk., 2008).

Muntah diawali dengan adanya stimulus otonom yang akan menimbulkan salivasi, vasokonstriksi kutaneus, takikardi, midriasis, hambatan terhadap sekresi asam dari sel parietal lambung dan mempengaruhi motilitas serta menimbulkan perasaan mual. Glotis menutup mencegah aspirasi dari bahan muntahan ke dalam trakea. Pernafasan ditahan di tengah inspirasi. Otot – otot dinding abdomen berkontraksi, karena dada dipertahankan pada posisi yang tetap maka akan terjadi kenaikan tekanan intra abdomen. Hal ini menyebabkan isi lambung keluar dengan penuh tenaga ke esophagus sedangkan esophagus dan sphingter kardia lambung melemas, peristaltik membaik dan isi lambung dikeluarkan lewat mulut (McCracken, G dkk., 2008).

3. Faktor Risiko

Faktor risiko terkait PONV dibagi menjadi 3 faktor antara lain faktor pasien, operasi, farmakologi dan faktor lain. Faktor – faktornya bisa diklasifikasi berdasarkan frekuensi terjadinya PONV pada pasien yaitu :

a) Faktor pasien

Jenis kelamin perempuan, tidak merokok, riwayat PONV atau *motion sickness*.

b) Faktor pembedahan

Lamanya operasi berlangsung juga mempengaruhi terjadinya PONV, dimana prosedur operasi yang lebih lama lebih sering terjadi PONV dibandingkan dengan operasi yang lebih singkat. Pembedahan lebih dari 1 jam akan meningkatkan resiko terjadinya PONV karena masa kerja dari obat anestesi yang punya efek menekan mual muntah sudah hampir habis, kemudian semakin banyak pula komplikasi dan manipulasi pembedahan dilakukan. Collins (2011) menyatakan bahwa lama operasi dapat meningkatkan resiko PONV karena pasien tidak dapat memosisikan diri akibat anestesi dan terjadi blokade neuromuskular. Kurangnya gerakan dapat menyebabkan penyatuan darah dan sensasi pusing yang dapat merangsang disekuilibrium vestibular. Ekuilibrium ini dapat menyebabkan aktivasi CTZ lebih lanjut dengan saraf vestibular sehingga memicu PONV.

c) Faktor anestesi

Faktor anestesi yang berpengaruh pada kejadian PONV termasuk premedikasi, teknik anestesi, pilihan obat anestesi (nitrous oksida, volatile

anestesi, obat induksi, opioid, dan obat-obat reversal), status hidrasi, nyeri pasca operasi, dan hipotensi selama induksi dan operasi adalah resiko tinggi untuk terjadinya PONV.

- Premedikasi

Opioid yang diberikan sebagai obat premedikasi pada pasien dapat meningkatkan kejadian PONV karena opioid sendiri mempunyai reseptor di CTZ, namun berbeda dengan efek obat golongan benzodiazepine sebagai anti cemas, obat ini juga dapat meningkatkan efek hambatan dari GABA dan menurunkan aktifitas dari dopaminergik, dan pelepasan 5-HT₃ di otak.

- Obat anestesi inhalasi

Anestesi general dengan obat inhalasi anestesi berhubungan erat dengan muntah pasca operasi. PONV yang berhubungan dengan obat inhalasi anestesi muncul setelah beberapa jam setelah operasi, walaupun ini sesuai dengan lamanya pasien terpapar dengan obat tersebut. Kejadian PONV paling sering terjadi setelah pemakaian nitrous oksida. Nitrous oksida ini langsung merangsang pusat muntah dan berinteraksi dengan reseptor opioid. Nitrous oksida juga masuk ke rongga-rongga pada operasi telinga dan saluran cerna, yang dapat mengaktifkan sistem vestibular dan meningkatkan pemasukan ke pusat muntah.

- Obat anestesi intra vena

Ada perbedaan antara obat anestesi inhalasi, obat anestesi intra vena (TIVA) dengan propofol dapat menurunkan kejadian PONV. Mekanisme kerjanya belum pasti, namun mungkin kerjanya dengan antagonis dopamine D₂ reseptor di area postrema.

- Obat pelumpuh otot

Obat pelumpuh otot golongan non-depol biasa digunakan pada prosedur anestesi umum, dimana terdapat penggunaan obat penghambat kolinesterase sebagai antagonis obat pelumpuh otot tersebut. Obat penghambat kolinesterase ini dapat meningkatkan PONV, namun etiologinya belum jelas.

- Regional anestesi

Regional anestesi memiliki keuntungan dibanding dengan general anestesi, karena tidak menggunakan nitrous oksida, obat anestesi inhalasi, walaupun opioid dapat dihindarkan, namun resiko PONV bisa muncul pada regional anestesi bila menggunakan opioid kedalam ruang epidural ataupun intratekal.

Penggunaan opioid yang bersifat lipofilik seperti fentanyl atau sufentanyl penyebarannya terbatas sebelum cefalad dan dapat menurunkan kejadian PONV. Namun bila terjadi hipotensi pada teknik regional anestesi dapat menyebabkan iskemia batang otak dan saluran cerna, dimana hal ini dapat meningkatkan kejadian PONV.

- Faktor pasca anestesi

Nyeri pasca operasi seperti nyeri visceral dan nyeri pelvis dapat menyebabkan PONV. Nyeri dapat memperpanjang waktu pengosongan lambung yang dapat menyebabkan mual setelah pembedahan. Pergerakan tiba-tiba, perubahan posisi setelah operasi, dan pasien ambulatori dapat menyebabkan PONV, terutama pasien yang masih dibawah pengaruh opioid. Walaupun begitu, intervensi untuk mencegah PONV tidaklah perlu untuk semua populasi pasien, bahkan tanpa profilaksis pasien belum tentu mengalami gejala tersebut.

Terlebih lagi intervensi yang dilakukan kurang efikasinya, terutama yang monoterapi. Oleh karena itu, penting untuk memberikan intervensi pada pasien yang mungkin mengalami PONV. Bagaimanapun, pengertian mengenai faktor risiko PONV belumlah lengkap, untuk mengerti tentang patofisiologi dan faktor risiko PONV dipersulit oleh banyaknya faktor karena banyaknya reseptor dan stimulus. Setidaknya ada 7 neurotransmitter yang diketahui, serotonin, dopamin, muskarinik, asetilkolin, neurokinin – 1, histamin dan opioid (McCracken, G dkk., 2008).

2.5. Penggunaan Gabapentin terhadap insiden PONV

Mekanisme aktual kerja gabapentin terhadap angka kejadian PONV post operasi masih menjadi perdebatan. Studi sebelumnya menyatakan efek anti emetik dari gabapentin didapatkan dari penurunan

neurotransmisi tachycinin, penurunan influx calcium di areah postrema, menurunkan inflamasi di daerah operasi, dimana inflamasi dapat menyebabkan ileus post operasi dan akhirnya menyebabkan PONV, dan mengurangi ansietas, terpisah dari efek langsungnya pada penurunan konsumsi opioid terhadap terjadinya mual atau muntah (Grant MC dkk., 2016; Achutan S dkk., 2015).

2.6. Skor Sedasi Ramsay

Gabapentioid sangat baik ditoleransi. Efek samping paling sering dilaporkan adalah sedasi, pusing atau nyeri kepala, dan gangguan penglihatan, serta edema perifer. Pemberian gabapentinoid dosis besar harus diberikan dengan perhatian khusus, terutama pada pasien rawat jalan (Schmidt PC dkk., 2013).

Skor Sedasi Ramsay adalah skor paling pertama yang ditemukan dan dibuat untuk menilai tes rangsang pada pasien (test of rousability). Terdapat 6 tingkat sedasi pada skor ini tergantung tingkat rangsang dari penderita tersebut (how rousable the patient is). Skor ini bisa diaplikasikan tidak saja di ICU tetapi bisa di setiap tempat pemberian sedatif atau narkotik (Hafez MH dkk., 2017).

RSS mendeskripsikan tingkat kesadaran dari Level 1 : Penderita cemas, agitasi tau gelisah hingga Level 6 : penderita tidak ada respon terhadap rangsangan. Oleh itu, ketika suatu penilaian dilakukan, keputusan pertama yang harus ditentukan adalah apakah pasien masih terbangun. Jika pasien terbangun, apakah mereka cemas, agitasi atau

tidak tidak tenang (RSS 1) atau mereka tenang, ko-operatif dan komunikatif (RSS 2). Jika pasien tidur, suatu tes rangsangan harus dilakukan. Jika pasien respon cepat terhadap rangsang verbal, ini adalah RSS 3. Jika respon lambat pasien dikategorikan ke RSS 4. Jika pasien tidak berespon maka stimulus yang keras dilakukan. Rangsang verbal yang keras atau ketukan ringan pada glabella dilakukan. Respon cepat terhadap rangsangan tadi mengkategorikan pasien pada RSS 4. Respon lambat mengkategorikan pasien pada RSS 5. Tidak ada respon sama sekali mengkategorikan pasien pada RSS 6 (Hafez MH dkk., 2017).

Tabel 1. Skor Sedasi Ramsay

SKOR / TINGKAT SEDASI	RESPON PASIEN
1	Penderita cemas, agitasi atau gelisah.
2	Penderita ko-operatif, orientasi dan tenang.
3	Penderita diam, respon terhadap perintah verbal.
4	Tidur dan penderita menunjukkan respon cepat terhadap ketukan ringan pada glabella atau terhadap rangsang verbal yang keras.
5	Tidur dan penderita menunjukkan respon lambat terhadap ketukan ringan pada glabella atau terhadap rangsang verbal yang keras.
6	Tidak ada respon terhadap rangsangan.

Dikutip dari : Hafez MH, Abdelhamid MH, Youssef MMI, Abdelrahim. Randomized controlled trial of two oral regimens of gabapentin versus placebo in patients for cesarean section under spinal anesthesia regarding postoperative pain, sedation, nausea and vomiting. *Egyp J Anaes.* 2017.; 33: 59-65

Kerugian dari RSS di mana skor ini tergantung pada kemampuan penderita untuk berespon, oleh itu pasien yang mendapat obat penghambat neuromuskular tidak bisa dinilai dengan skor ini. Juga pada

level 1, tidak ada penjelasan lanjut tentang tingkat agitasi, dan ada waktu tertentu kapan ini harus dinilai. Pada RSS 6, tidak ada informasi lanjut apakah pasien tersebut berada pada plana ringan dari anestesia umum atau koma dalam. Penilaian ini bisa dilakukan dengan memonitoring *'the compressed spectral array signal'* dari elektroencefalogram. Skor index bispectral sebesar 61,7 berkorelasi baik dengan RSS 6 (Hafez MH dkk., 2017).

Skor	Terminologi	Deskripsi
+4	Agresif	Sangat agresif, kasar, berbahaya untuk orang lain
+3	Sangat agitasi	Mencabut tube atau kateter. Perilaku agresif pada orang lain
+2	Agitasi	Pergerakan tanpa tujuan yang sering.
+1	Gelisah	Gelisah atau cemas tapi pergerakan tidak agresif atau tidak kuat
0	Siaga dan tenang	Siaga dan tenang
-1	Mengantuk	Tidak siaga penuh tapi dapat mempertahankan kesadaran dengan kontak mata terhadap suara (selama 10 detik)
-2	Sedasi ringan	Langsung sadar dengan kontak mata terhadap suara (kurang dari 10 detik)
-3	Sedasi sedang	Gerakan apapun (tanpa kontak mata) terhadap suara
-4	Sedasi dalam	Tidak ada respon terhadap suara tapi disertai Gerakan terhadap stimulus fisik
-5	Tidak bisa dibangunkan	Tidak ada respon terhadap suara atau stimulus fisik

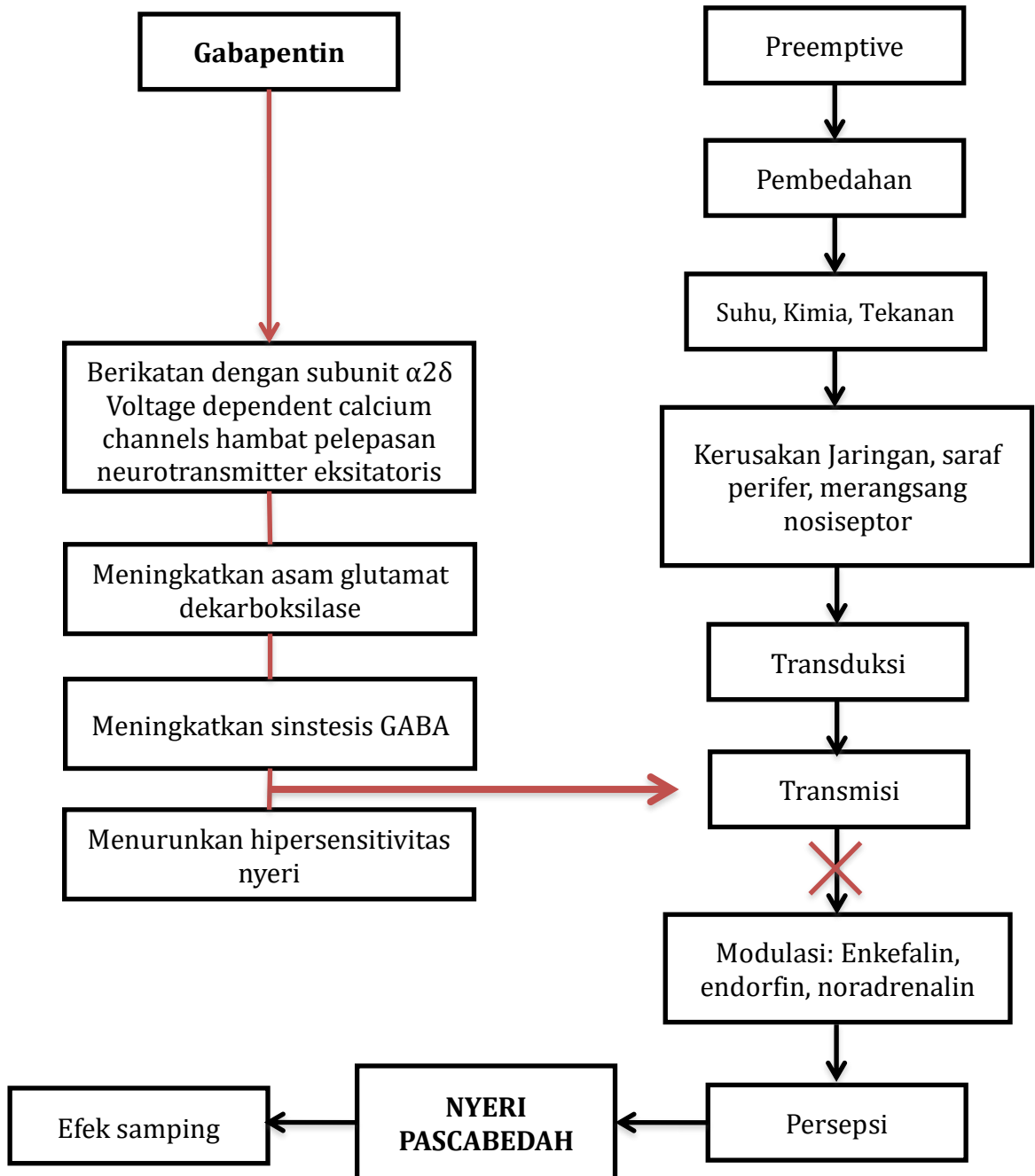
Tabel 2. Skor agitasi dan sedasi Richmond

Dikutip dari Suhandoko, Pradian E, Maskoen TT. Reliabilitas dan validitas penilaian skala sedasi *Richmond agitation sedation scale* (RASS) dan Ramsay pada pasien kritis dengan ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. *J Anest Periop.* 2014; 2(3):186-93

Skala sedasi agitasi dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur agitasi, serta kedalaman sedasi. Pada 2002 diperkenalkan Skala Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Skala RASS dirancang untuk memiliki ketepatan, definisi yang tidak rancu untuk tingkatan sedasi pada penilaian bangun, kesadaran, serta ketahanan respons umum (buka mata, kontak mata, gerakan fisik) terhadap stimuli suara dan fisik yang ada pada perkembangan logis (Suhandoko dkk., 2014).

BAB III

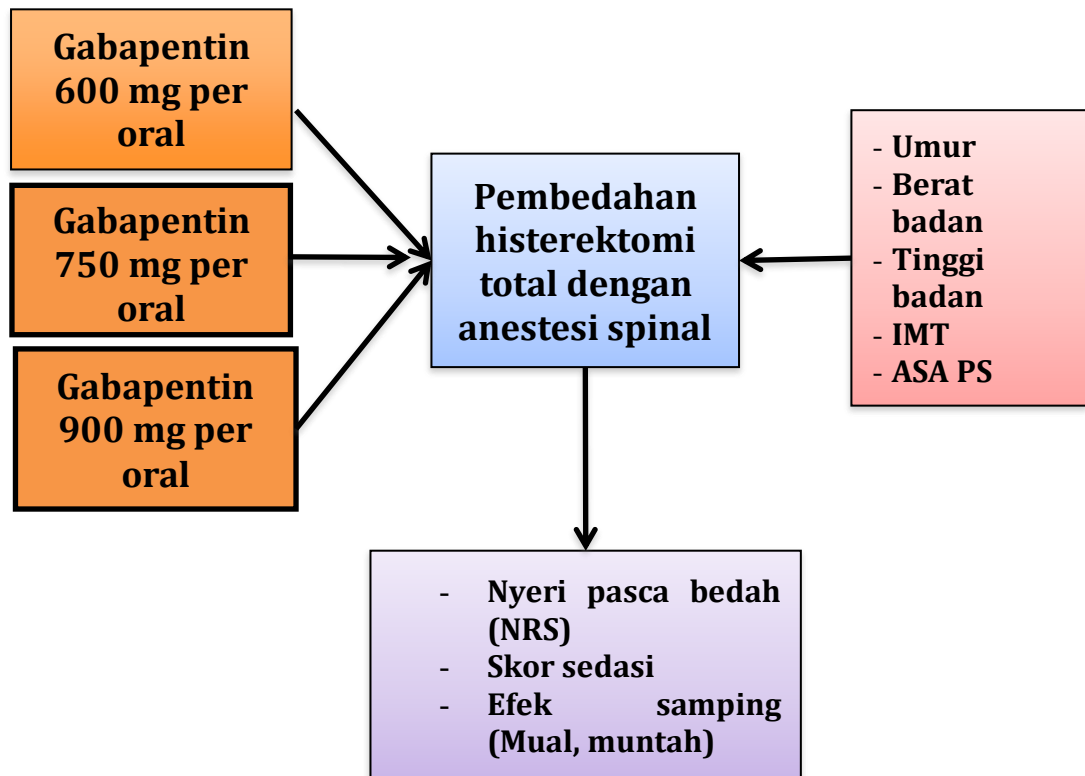
KERANGKA TEORI



Gambar 4. Kerangka Teori

BAB IV

KERANGKA KONSEP



Keterangan:

VARIABEL BEBAS

VARIABEL KENDALI

VARIABEL ANTARA

VARIABEL TERGANTUNG