

**PERANAN GABAPENTIN DAN DEXAMETASON
TERHADAP KEJADIAN MUAL MUNTAH PASCA BEDAH
DAN KADAR SEROTONIN PADA PASIEN YANG
MENJALANI PEMBEDAHAN LAPARASCOPY
CHOLESISTECTOMY**

*The Role of Gabapentin and Dexametasone in the Incidence of
Postoperative Nause and Vomiting and Serotonin Level in Patients
Undergoing Laparoscopy Cholecystectomy*

**Azhar Safa'at
C135192014**



**PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024



Optimization Software:
www.balesio.com

**PERANAN GABAPENTIN DAN DEXAMETASON
TERHADAP KEJADIAN MUAL MUNTAH PASCA BEDAH
DAN KADAR SEROTONIN PADA PASIEN YANG
MENJALANI PEMBEDAHAN LAPARASCOPY
CHOLESISTECTOMY**

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

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

Azhar Safa'at
C135192014

**PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)
**PERANAN GABAPENTIN DAN DEXAMETASON TERHADAP
KEJADIAN MUAL MUNTAH PASCA BEDAH DAN KADAR
SEROTONIN PADA PASIEN YANG MENJALANI PEMBEDAHAN
LAPARASCOPY CHOLESISTECTOMY**

Disusun dan diajukan oleh:

Azhar Safa'at
Nomor Pokok : C135192014

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 13 Agustus 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,


Dr. dr. Svamsul Ulal Salam, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19611122 199603 1 001

Pembimbing Pendamping,


dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. An.Kv (K)
NIP. 19810404 201503 1 003

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


Dr. dr. Huzain Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19810411 201404 2 001

Pymt. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Hani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680630 199603 2 001

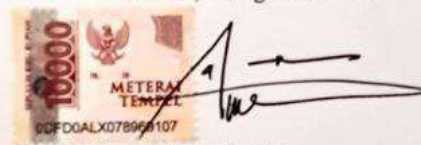


PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Peranan Gabapentin dan Dexametason terhadap kejadian mual muntah pasca bedah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan Laparascopy Cholesistectomy” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-TI., Subsp. T.I.(K), selaku Pembimbing Utama, dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. An.Kv.(K) selaku Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 13 Agustus 2024



Azhar Safa'at

C135192014



PRAKATA

Puji Syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat-Nya disertai dengan usaha dan dukungannya yang diberikan, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai syarat dalam penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif pada Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada keluarga dan orang-orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

Saya juga berterima kasih kepada dosen pembimbing Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An- TI, Subsp.TI (K) dan dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.An. Kv (K), yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian. Terima kasih atas kesabaran, dedikasi dan dukungannya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf administrasi Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala bantuan yang diberikan selama proses pendidikan. Tidak lupa, saya mengucapkan terima kasih kepada teman sejawat PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif, yang senantiasa memberikan semangat dalam menjalani pendidikan. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.

Makassar, 13 Agustus 2024



Azhar Safa'at



ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Mual muntah pasca bedah adalah komplikasi yang sering terjadi setelah pembedahan, termasuk laparoskopi kolesistektomi. Gabapentin dan deksametason telah diidentifikasi sebagai agen yang berpotensi mengurangi kejadian mual muntah dan mempengaruhi kadar serotonin, yang berperan dalam pengaturan mual. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peranan gabapentin dan deksametason terhadap kejadian mual muntah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopi kolesistektomi.

METODE: Penelitian ini menggunakan desain uji klinis acak tersamar tunggal yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring di Kota Makassar. Sampel penelitian terdiri dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*, yang dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok yang menerima gabapentin, kelompok yang menerima deksametason dan kelompok yang menerima kombinasi gabapentin dan deksametason. Data mengenai kejadian mual muntah dan kadar serotonin sebelum dan sesudah pemberian obat.

HASIL: Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam kejadian mual muntah antara ketiga kelompok. Namun, terdapat perbedaan signifikan dalam kadar serotonin pasca pembedahan, dengan kelompok yang menerima gabapentin dan deksametason menunjukkan penurunan kadar serotonin yang lebih efektif dibandingkan dengan kelompok lainnya ($p < 0,05$).

KESIMPULAN: Gabapentin, deksametason dan kombinasi keduanya efektif dalam menurunkan kadar serotonin pasca pembedahan dengan kombinasi gabapentin dan deksametason menunjukkan hasil yang lebih baik dalam penurunan kadar serotonin, meskipun tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam kejadian mual muntah.

Kata Kunci: Mual muntah pasca bedah, Gabapentin, Dexametason, Serotonin, Laparoskopi kolesistektomi



ABSTRACT

BACKGROUND: Postoperative nausea and vomiting are frequent issues after surgery, such as laparoscopic cholecystectomy. Gabapentin and dexamethasone have been recognized as potential treatments to lower the occurrence of nausea and vomiting and affect serotonin levels, which are involved in regulating nausea. This study seeks to evaluate the effects of gabapentin and dexamethasone on nausea and vomiting incidence and serotonin levels in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: This research utilized a single-blind randomized clinical trial design, conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital and its affiliated hospitals in Makassar. The research sample comprised patients who met the inclusion and exclusion criteria. Sampling was done using consecutive sampling and divided into three groups: one group receiving gabapentin, another receiving dexamethasone, and a third group receiving a combination of gabapentin and dexamethasone. Data were collected on the incidence of nausea and vomiting and serotonin levels before and after drug administration.

RESULTS: The results revealed no significant difference in the rates of nausea and vomiting across the three groups. However, there was a notable difference in postoperative serotonin levels, with the group treated with both gabapentin and dexamethasone demonstrating a more substantial reduction in serotonin levels compared to the other groups ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Gabapentin, dexamethasone, and their combination all effectively lower postoperative serotonin levels, with the combination of gabapentin and dexamethasone yielding the most significant reduction. Nevertheless, there was no notable difference in the incidence of nausea and vomiting among the treatments.

Keywords: Postoperative nausea and vomiting, Gabapentin, Dexamethasone, Serotonin, Laparoscopic cholecystectomy



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Ilmiah	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Laparoscopi Kolesistektomi.....	6
2.2 Mual muntah pasca bedah	7
2.2.1 Pengertian mual muntah.....	7
2.2.2 Faktor risiko mual muntah	7
2.2.3 Sistem penilaian risiko mual muntah	11
2.2.4 Fisiologi mual muntah	12
2.2.5 Patofisiologi mual muntah	14
2.2.6 Tatalaksana mual muntah.....	17
2.3 Gabapentin.....	19
2.3.1 Struktur kimia dan fungsi gabapentin	19
2.4 Deksametason.....	27
2.4.1 Struktur kimia dan fungsi deksametason	27
2.5 Serotonin.....	32
KERANGKA TEORI	33
KERANGKA KONSEP	34



BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....	35
5.1 Desain Penelitian	35
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	35
5.2.1 Tempat Penelitian	35
5.2.2 Waktu Penelitian	35
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
5.3.1 Populasi Penelitian	35
5.3.2 Sampel Penelitian	35
5.4 Perkiraan Besar Sampel.....	36
5.5 Kriteria Inklusi, Ekskusi Dan Drop Out	36
5.5.1 Kriteria Inklusi.....	36
5.5.2 Kriteria Ekskusi.....	37
5.6 Kriteria Drop Out	37
5.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	37
5.8 Metode Kerja	38
5.8.1 Alokasi sampel	38
5.8.2 Cara kerja	38
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	39
5.9.1 Identifikasi Variabel	39
5.9.2. Klasifikasi variabel.....	39
5.10 Definisi Operasional.....	40
5.11 Alur Penelitian.....	43
5.12 Pengolahan dan Analisis Data	44
5.13 Jadwal Penelitian	44
5.14 Personalia Penelitian	44
BAB VI HASIL PENELITIAN	45
6.1 Pengolahan dan Analisis Data	45
6.2 Kejadian Mual Muntah.....	46
6.3 Kadar Serotonin.....	46
PEMBAHASAN	48
7.1 Karakteristik Sampel	48



7.2	Kejadian Mual Muntah.....	48
7.3	Kadar Serotonin.....	49
7.4	Keterbatasan Penelitian	50
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN.....		51
8.1	Kesimpulan.....	51
8.2	Saran	51
DAFTAR PUSTAKA		52



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko mual dan muntah secara umum	11
Tabel 2. Skor risiko mual muntah pada orang dewasa.....	12
Tabel 3. Dosis obat antiemetik yang dianjurkan untuk profilaksis pada pasien dewasa.....	18
Tabel 4. Karakteristik sampel	45
Tabel 5. Perbandingan Kejadian Mual Muntah Pasca Bedah	46
Tabel 6. Perbandingan Kadar Serotonin	46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Target dan reseptor yang terlibat pada PONV	13
Gambar 2. Patofisiologi mual dan muntah pasca operasi	15
Gambar 3. Area otak SSP yang terkena mual dan muntah	16
Gambar 4. Diagram skematik dari faktor-faktor yang terlibat dalam pengendalian muntah, dengan kemungkinan lokasi kerja obat antiemetik	19
Gambar 5. Struktur kimia gabapentin	20
Gambar 6. Struktur kimia deksametason	27
Gambar 7. Kerangka teori	33
Gambar 8. Kerangka konsep	34



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kejadian mual muntah pasca bedah merupakan permasalahan yang umum terjadi sebagai efek samping dari pembedahan dan akibat penggunaan anestesi.¹ Mual muntah dilaporkan sebagai salah satu efek samping yang paling ditakuti dan menyusahakan pada pasien yang menjalani operasi laparoskopi. Mual muntah sering terjadi pada 24 jam pertama pasca kolesistektomi laparoskopi.² Angka kejadian Mual muntah pasca kolesistektomi laparoskopi berskisar antara 14% sampai 72%.^{2,3}

Mual muntah dapat menyebabkan dehidrasi, kecemasan, gangguan luka, kelainan metabolik, dan pemulihan yang berkepanjangan.² Mual muntah juga dapat meningkatkan ketegangan jahitan dan risiko aspirasi paru, yang dapat menyebabkan pneumonia atau pneumonitis dan peningkatan tekanan intrakranial.⁴ Mual muntah mengganggu kualitas layanan, penundaan pemulangan dan menurunkan kualitas hidup.^{5,6} Pencegahan dan/atau pengobatannya mual muntah secara signifikan meningkatkan kepuasan dan kualitas hidup pasien, mengurangi biaya perawatan dan durasi rawat inap, dan mencegah komplikasi serius seperti ablasi retina, aspirasi, *dehiscence* luka, ruptur esofagus, dan emfisema subkutan.⁷

Mual muntah terjadi karena dehidrasi akibat puasa, penggunaan opioid, nitrous oxide, anestesi inhalasi pada anestesi umum, pneumoperitoneum, CO₂ dan penanganan peritoneum parietal dengan stimulasi vagal.⁴ Faktor risiko lainnya terkait mual muntah meliputi usia muda, jenis kelamin perempuan, merokok, dan riwayat mabuk perjalanan.⁸ Rangsangan muntah yang berbeda berhubungan dengan reseptor dopaminergik, histaminergik, serotoninergik, muskarinik, dan opioid yang terletak di jalur sentral (pembentukan retikuler medula) dan jalur perifer (sistem gastrointestinal), sehingga penyumbatan dapat dilakukan melalui

ne obat antiemetik.⁴ Antiemetik profilaksis sebelum operasi dianggap protokol standar untuk menurunkan mual muntah.⁹ Berbagai obat



antiemetik meliputi antihistamin H1, antikolinergik, steroid, fenotiazin, butirofenon, antagonis dopamin dan antagonis reseptor 5-HT3.⁴

Gabapentin, suatu antikonvulsan, telah terbukti efektif sebagai agen tambahan non-opioid untuk manajemen nyeri pasca operasi.⁷ Gabapentin merupakan analog dari gamma amino butyric acid (GABA), yang berfungsi melalui pengikatan subunit $\alpha 2-\alpha$ dari tegangan saluran kalsium yang terjaga keamanannya. Setelah berikatan dengan reseptor, gabapentin menghambat pelepasan kalsium. Gabapentin memiliki efek penghambatan pada sistem syaraf pusat (SSP) dengan berinteraksi dengan reseptor N-mehtyl-D Aspartate (NMDA).¹⁰ Profil keamanannya, interaksi obat yang minimal, farmakokinetik (bioavailabilitas oral dan eliminasi ginjal yang baik), dan hubungan dosis-respons yang relatif datar dengan sehubungan dengan keamanan dan kemanjuran mendukung penggunaan klinis dari gabapentin.⁷

Pada penelitian Kaur *et al.* melaporkan bahwa penggunaan 600 mg formulasi oral gabapentin dengan seteguk air pada pagi hari operasi efektif dalam mencegah mual dan muntah pasca operasi kolesistektomi laparoskopi.¹¹ Mekanisme sifat antiemetik dari gabapentin termasuk penurunan neurotransmisi tachykinin, penurunan masuknya kalsium di area postrema, penurunan peradangan pada lokasi trauma bedah, karena peradangan dapat menyebabkan ileus pasca operasi dan selanjutnya terhadap mual muntah.⁷ Namun hasil berbeda dilaporkan oleh Bhandari *et al.* bahwa pemberian gabapentin 600 mg per oral 2 jam sebelum operasi dan 12 jam setelah dosis pertama pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi tidak efektif dalam mencegah terjadinya mual muntah pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi terencana dengan obat pra-anestesi dan anestesi standar.¹²

Deksametason adalah steroid yang terbukti memiliki keunggulan pada pasien mual muntah karena memiliki kombinasi efek emesis dan peradangan. Pemberian profilaksis deksametason 8 mg IV lebih efektif mencegah mual muntah pada wanita yang menjalani operasi perut.¹⁰ Mekanisme deksametason berkaitan dengan efek neurologis sentral dan anti-inflamasi.¹³ Deksametason adalah salah satu dari beberapa obat yang direkomendasikan untuk



pasien dengan risiko mual muntah sedang dan tinggi dalam pedoman konsensus dari Society for Ambulatory Anesthesia dan umumnya dianjurkan dalam protokol untuk meningkatkan pemulihan setelah operasi gastrointestinal (ERAS). Namun manfaatnya dalam bedah usus belum terbukti dan penggunaannya masih jauh dari universal.¹³ Selain itu dilaporkan adanya potensi efek samping deksametason, seperti penurunan kualitas tidur, peningkatan risiko infeksi, dan peningkatan glukosa darah dini pasca operasi.¹⁴

Perbandingan penggunaan deksametason dan gabapentin terhadap PONV pada kolesistektomi laparoskopik telah dilaporkan oleh Ridha *et al.* yang membandingkan efektivitas kombinasi Gabapentin-Ondansetron dengan Deksametason-Ondansetron sebagai profilaksis mual muntah dengan hasil bahwa kombinasi Gabapentin-Ondansetron lebih efektif dibandingkan kombinasi Deksametason-Ondansetron dalam menurunkan mual muntah pada bedah kolesistektomi laparoskopik.¹⁵ Pada penelitian lain dilaporkan oleh Kaur *et al.* membandingkan efikasi gabapentin dan deksametason oral untuk profilaksis mual muntah dan kebutuhan obat antiemetik penyelamat dalam 24 jam pertama. Dosis 600 mg formulasi oral Gabapentin dengan seteguk air pada pagi hari operasi dan formulasi oral Deksametason 8 mg dengan seteguk air pada pagi hari operasi diperoleh hasil bahwa baik obat gabapentin maupun deksametason sama-sama efektif dalam mencegah mual dan muntah pasca operasi.¹¹

Berkaitan dengan etiologi mual muntah, setidaknya ada empat sistem reseptor utama yang terlibat. Saat ini, antiemetik yang tersedia dapat bekerja pada reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D2), histaminergik (H1), atau serotonergik (5HT3). Area postrema kaya akan reseptor dopamin (D2), opioid, dan serotonin (5HT3).¹⁶ Mual muntah dini distimulasi oleh serotonin sedangkan mual muntah lambat diinduksi oleh dopamin.¹⁷ Deksametason dilaporkan bekerja pada reseptor serotonergik dan dopaminergik.^{16,17} Sementara itu, gabapentin dilaporkan tidak memiliki signifikansi farmakodinamik dimana hanya sedikit terjadi penurunan neurotransmitter monoamine (dopamin, norepinefrin, dan serotonin) dari otak dan penurunan potensial aksi yang bergantung pada natrium, yang dikasikan blokade saluran natrium, setelah paparan yang lama.¹⁸



Berdasarkan penelitian sebelumnya, ada perbedaan hasil terkait perbandingan efektivitas penggunaan gabapentin dan deksametason dalam mengurangi mual muntah pasca kolesistektomi laparoskopik sehingga perlu penelitian lebih banyak lagi untuk mengkonfirmasi hasil. Perbandingan antara gabapentin dan deksametason terhadap kadar serotonin pasca kolesistektomi laparoskopik belum pernah dilakukan sebelumnya. Selain itu penelitian perbandingan efektivitas penggunaan gabapentin dan deksametason dalam mengurangi mual muntah pasca kolesistektomi laparoskopik belum pernah dilakukan di Makassar. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis peranan gabapentin dan deksametason terhadap mual muntah pada pasien laparoskopik kolesistektomi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah ada peranan antara gabapentin dan deksametason terhadap kejadian mual muntah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopik kolesistektomi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peranan gabapentin dan deksametason terhadap kejadian mual muntah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopik kolesistektomi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai peranan gabapentin dan deksametason terhadap kejadian mual muntah pada pasien yang menjalani pembedahan kolesistektomi laparoskopik di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
- b. Untuk menilai peranan gabapentin dan deksametason terhadap kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopik kolesistektomi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.



- c. Untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi mual muntah pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopi kolesistektomi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu gabapentin maupun deksametason sama efektifnya dalam menurunkan kejadian mual muntah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopi kolesistektomi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai peranan gabapentin dan deksametason terhadap kejadian mual muntah dan kadar serotonin.

1.5.2 Manfaat Praktis

Menemukan penggunaan antiemetik yang dapat memberikan hasil yang lebih baik terhadap kejadian mual muntah dan kadar serotonin pada pasien yang menjalani pembedahan laparoskopi kolesistektomi.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Laparoskopi Kolesistektomi

Laparoskopi Kolesistektomi adalah prosedur bedah invasif minimal untuk mengangkat kandung empedu yang sakit. Teknik ini pada dasarnya telah menggantikan teknik terbuka untuk kolesistektomi rutin sejak awal tahun 1990an.¹⁹ Kolesistektomi laparoskopi dapat dilakukan melalui 4 sayatan kecil dengan menggunakan kamera untuk memvisualisasikan bagian dalam perut dan alat panjang untuk mengeluarkan kantong empedu. Pembedahan dilakukan dengan anestesi, dan pasien tertidur selama prosedur operasi. Kebanyakan pasien pulang ke rumah pada hari atau sehari setelah operasi. Pasien dapat kembali mengonsumsi makanan seperti biasanya di rumah. Nyeri ringan hingga sedang biasa terjadi selama beberapa hari dan dapat diatasi dengan obat pereda nyeri sesuai resep. Plester pada sayatan biasanya dapat dilepas sehari setelah operasi, sehingga pasien dapat kembali mandi secara teratur, namun beberapa sayatan mungkin memerlukan perawatan khusus seperti yang diinstruksikan oleh dokter bedah.²⁰

Laparoskopi Kolesistektomi diindikasikan untuk pengobatan kolesistitis (akut/kronis), kolelitiasis simtomatik, diskinesia bilier, kolesistitis akalkulus, pankreatitis batu empedu, dan massa/polip kandung empedu. Kontraindikasi laparoskopi kolesistektomi yaitu ketidakmampuan mentoleransi pneumoperitoneum atau anestesi umum, koagulopati yang tidak dapat dikoreksi, dan penyakit metastatik.¹⁹ Efek samping laparoskopi kolesistektomi dapat berupa diare yang pada kebanyakan orang akan hilang setelah beberapa minggu atau bulan. Komplikasi setelah laparoskopi kolesistektomi jarang terjadi namun bisa menjadi serius bila struktur di dekat kandung empedu rusak. Salah satu struktur tersebut adalah saluran empedu, yaitu saluran utama yang mengalirkan empedu dari hati dan kandung empedu ke usus kecil. Kerusakan pada saluran empedu atau saluran

lainnya dapat menyebabkan kebocoran atau penyumbatan aliran empedu. Gejala ini juga bisa disebabkan oleh batu empedu yang tertinggal di saluran



empedu. Pendarahan dari pembuluh darah dekat kantong empedu terkadang bisa terjadi. Sebagian besar pendarahan berhenti dengan sendirinya, namun jarang sekali, pendarahan terus-menerus memerlukan intervensi. Setelah kolesistektomi, pasien yang mengalami nyeri yang semakin parah, demam, menggigil, mual, muntah, atau penyakit kuning harus menemui dokter.²⁰

2.2 Mual muntah pasca bedah

2.2.1 Pengertian mual muntah

Mual merupakan sensasi tidak menyenangkan yang mengacu pada keinginan untuk muntah yang tidak berhubungan dengan gerakan otot ekspulsif. Muntah merupakan pengeluaran paksa bahkan sejumlah kecil isi saluran cerna bagian atas melalui mulut.²¹ Mual dan muntah pasca operasi didefinisikan sebagai mual dan/atau muntah yang terjadi dalam waktu 24 jam setelah operasi.²² Sementara itu menurut Pierre *et al.*, Mual muntah didefinisikan sebagai mual, muntah, atau muntah yang terjadi selama 24-48 jam pertama setelah operasi pada pasien rawat inap. Mual muntah adalah salah satu penyebab paling umum dari ketidakpuasan pasien setelah anestesi, dengan insiden yang dilaporkan sebesar 30% pada semua pasien pasca bedah dan hingga 80% pada pasien berisiko tinggi.²³ Mual muntah menjadi keluhan umum kedua dengan nyeri yang paling umum pasca operasi.²¹

2.2.2 Faktor risiko mual muntah

Faktor-faktor yang mempengaruhi mual muntah yaitu:^{21,23}

1. Faktor pasien
 - a. Jenis kelamin: Wanita lebih mungkin mengalami mual muntah dibandingkan pria. Faktor ini adalah prediktor spesifik pasien yang paling kuat
 - b. Mabuk perjalanan: Pasien dengan riwayat mabuk perjalanan atau muntah setelah operasi sebelumnya mempunyai risiko lebih tinggi terkena mual muntah

Merokok: Perokok lebih rentan terhadap muntah. Pada perokok, terjadi desensitisasi CTZ secara bertahap. Salah satu teori yang paling umum



dipercaya adalah bahwa hidrokarbon aromatik polisiklik dalam asap rokok menginduksi enzim sitokrom P450, sehingga meningkatkan metabolisme anestesi volatil emetogenik.

- d. Usia: Usia <50 tahun merupakan faktor risiko signifikan untuk mual muntah
- e. Obesitas: Data terbaru menunjukkan bahwa indeks massa tubuh tidak berkorelasi dengan peningkatan risiko terjadinya mual muntah.
- f. Pengosongan lambung yang tertunda: Pasien dengan patologi perut, diabetes mellitus, hipotiroidisme, kehamilan, peningkatan ketegangan intrakranial, riwayat aspirasi, dan perut penuh berada pada peningkatan risiko mual muntah.
- g. Faktor lain: Status fisik ASA yang rendah (I–II), riwayat migrain, dan kecemasan sebelum operasi semuanya dikaitkan dengan peningkatan risiko mual muntah, meskipun kekuatan hubungan bervariasi dari penelitian ke penelitian.

2. Faktor pembedahan

a. Faktor sebelum operasi

Puasa perioperatif: Faktor risikonya tidak pasti

Kecemasan: Secara klinis tidak relevan untuk prediksi mual muntah

b. Faktor intraoperatif

1) Faktor bedah

- a) Jenis pembedahan: Kolesistektomi serta pembedahan ginekologi dan laparoskopi berhubungan dengan tingginya insiden mual muntah
- b) Durasi pembedahan: Durasi pembedahan yang lebih lama berhubungan dengan peningkatan kejadian mual muntah. Meningkatkan durasi operasi sebanyak 30 menit dapat meningkatkan risiko mual muntah sebesar 60%.

2) Faktor anestesi

- a) Anestesi umum



Nitrous oksida: Penurunan emesis pasca operasi yang signifikan terjadi jika nitrous oksida dihindari pada pasien yang menjalani prosedur laparoskopi. Tiga mekanisme telah disarankan sebagai faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan emesis pasca operasi yang terkait dengan nitrous oxide yaitu (1) stimulasi sistem saraf simpatis dengan pelepasan katekolamin, (2) perubahan tekanan telinga tengah mengakibatkan traksi membran jendela bundar dan akibatnya merangsang sistem vestibular, dan (3) peningkatan distensi perut akibat pertukaran dinitrogen oksida dan nitrogen dalam gas yang dimasukkan ke saluran pencernaan selama ventilasi masker.

Agen inhalasi: Eter dan siklopropana menyebabkan insiden mual muntah yang lebih tinggi karena peningkatan katekolamin endogen.

Etomidate: Infus etomidate secara kontinyu sebagai bagian dari teknik anestesi seimbang secara nyata meningkatkan kejadian emesis pasca operasi.

Ketamin: Ketamin yang digunakan untuk induksi mengakibatkan keluarnya cairan yang tertunda, mimpi nyata, halusinasi, dan insiden mual muntah yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menerima barbiturat dengan nitrous oksida.

Propofol: Propofol populer untuk anestesi rawat jalan karena karakteristik pemulihannya yang baik termasuk kemunculan yang cepat dan penurunan mual muntah.

Anestesi seimbang: Dibandingkan dengan teknik inhalasi atau intravena total (IV), penggunaan teknik relaksan nitro oksida-opioid dikaitkan dengan insiden emesis pasca operasi yang lebih tinggi.

Opioid: Menyebabkan emesis melalui stimulasi reseptor opioid yang terletak di CTZ. Kontribusi opioid intraoperatif lemah; tidak ada perbedaan di antara opioid yang berbeda.



Agen pembalikan neuromuskular: Insiden mual muntah tidak pasti.

- b) Anestesi regional: Risiko mual muntah 9 kali lebih kecil pada pasien yang menerima anestesi regional dibandingkan pasien yang menerima anestesi umum. Insiden emesis pasca operasi setelah prosedur blok saraf regional biasanya lebih rendah dibandingkan dengan anestesi umum. Emesis dengan blok neuraksial sentral lebih besar dibandingkan dengan blok saraf perifer karena berhubungan dengan blokade sistem saraf simpatis, yang berkontribusi terhadap hipotensi postural yang menyebabkan mual dan muntah.
 - c) Anestesi volatil: anestesi volatil dapat meningkatkan mual muntah dengan menurunkan kadar serum anandamide, suatu neurotransmitter cannabinoid endogen yang bekerja pada cannabinoid-1 dan reseptor transien potensial reseptor vanilloid-1 untuk menekan mual dan muntah.
 - d) Durasi anestesi, yang terkait erat dengan durasi pembedahan, dapat membantu memprediksi risiko pasien terhadap mual muntah, karena durasi anestesi menggambarkan paparan pasien terhadap rangsangan emetogenik seperti anestesi volatil dan opioid intraoperatif.
- c. Faktor pasca operasi
- 1) Nyeri: Nyeri viseral atau panggul adalah penyebab umum emesis pasca operasi
 - 2) Ambulasi: Gerakan tiba-tiba, perubahan posisi, perpindahan dari unit pemulihan pasca anestesi ke bangsal pasca bedah dapat memicu mual dan muntah pada pasien yang telah menerima senyawa opioid
 - 3) Opioid: Opioid pasca operasi meningkatkan risiko PONV dengan cara yang bergantung pada dosis; efek ini tampaknya bertahan selama opioid digunakan untuk mengendalikan nyeri pada periode pasca operasi.



Secara umum, faktor risiko mual dan muntah disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Faktor risiko mual dan muntah secara umum

Faktor risiko	Keterangan
Infeksi	Virus Bakteri
Penyakit gastrointestinal	Penyakit esofagus, akalasia Obstruksi, distensi, gastroparesis Iritasi lambung dan usus Peradangan: maag, hepatitis, pankreatitis, enteritis, kolesistitis
Penyakit intrakranial	Hipertensi ganas Peningkatan tekanan intrakranial (kanker otak, tumor, perdarahan) Migrain
Hipotensi	Perubahan vaskular dan fisiologis sekunder akibat blokade tulang belakang atau epidural
Gangguan vestibular dan labirin	Labirinitis, neuritis vestibular Tumor telinga bagian dalam
Kehamilan	Mabuk Morning sickness Hiperemesis gravidarum
Penyakit metabolik	Ketoasidosis diabetic Penyakit adrenal Penyakit tiroid, hipertiroidisme, penyakit paratiroid uremia
Kecemasan Terkait rasa sakit Paparan zat emetik	Obat-obatan, opioid Agen yang mudah menguap, dinitrogen oksida, penyakit Addison Ketoasidosis diabetic Racun Radiasi Kemoterapi

Dikutip: Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2020;34(4):667–79.

2.2.3 Sistem penilaian risiko mual muntah

Risiko awal pasien terhadap mual muntah harus dinilai secara objektif akan skor tervalidasi yang didasarkan pada prediktor independen. Dua yang paling umum digunakan untuk pasien rawat inap yang menjalani inhalasi seimbang adalah skor Apfel dan skor Koivuranta. Skor risiko



Apfel yang disederhanakan didasarkan pada empat prediktor: wanita, riwayat mual muntah dan/atau mabuk perjalanan, status tidak merokok, dan penggunaan opioid pasca operasi. Insiden mual muntah dengan adanya faktor risiko 0, 1, 2, 3, dan 4 masing-masing adalah sekitar 10%, 20%, 40%, 60%, dan 80%. Pasien dengan faktor risiko 0–1, 2, atau 3, atau lebih dianggap sebagai kategori risiko “rendah”, “sedang”, dan “tinggi”. Selain itu, aspek klinis lain yang relevan harus dipertimbangkan, seperti apakah muntah akan menimbulkan risiko medis yang signifikan, misalnya, pada pasien dengan rahang berkabel, peningkatan tekanan intrakranial, dan setelah operasi lambung atau esofagus.²¹

Tabel 2. Skor risiko mual muntah pada orang dewasa

Faktor risiko	Poin
Jenis kelamin perempuan	1
Tidak merokok	1
Riwayat PONV	1
Opioid pasca operasi	1
Jumlah	0-4

Dikutip dari: Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting - A narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1069–77.

Tabel 2 menyajikan skor risiko mual muntah yang disederhanakan oleh Apfel *et al.* Untuk populasi orang dewasa dan anak-anak, beberapa skor ini telah divalidasi secara eksternal. Validasi eksternal terhadap sistem penilaian ini mewakili kriteria kualitas dan harus dianggap sebagai kondisi prasyarat sebelum digunakan di lingkungan dan institusi lain. Skor risiko dapat membantu dalam penilaian risiko pasien tertentu, dan telah digunakan dalam beberapa penelitian untuk menyesuaikan profilaksis antiemetik.²⁴

2.2.4 Fisiologi mual muntah

Fisiologi mual muntah rumit dan belum dipahami secara sempurna. Pengendalian utama mual dan muntah timbul dari pusat muntah yang terletak di medula oblongata yang terdiri dari formasi retikuler dan inti traktus solitarius

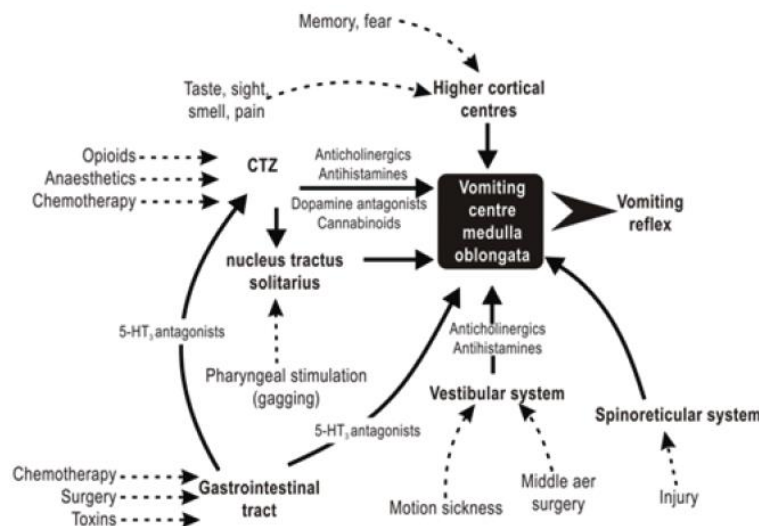
Pusat muntah dapat diaktifkan secara langsung oleh iritan atau secara tidak mengikuti masukan dari empat area utama: saluran pencernaan, korteks serebri, dan talamus, daerah vestibular, dan zona pemicu kemoreseptor (CRTZ).²²



Struktur otak yang terlibat dalam patofisiologi muntah didistribusikan ke seluruh medula oblongata batang otak, tidak terpusat pada pusat muntah yang ditentukan secara anatomis. Struktur tersebut meliputi zona pemicu kemoreseptor (chemoreceptor trigger zone/CRTZ), terletak di ujung ekor ventrikel keempat di daerah postrema, dan nukleus traktus solitarius (NTS) terletak di daerah postrema dan pons bawah. CRTZ menerima masukan dari aferen vagal di saluran pencernaan, dan juga dapat mendeteksi racun emetogenik, metabolit, dan obat yang bersirkulasi dalam darah dan cairan serebrospinal karena kurangnya penghalang darah-otak. CRTZ memproyeksikan neuron ke NTS, yang menerima masukan dari aferen vagal dan dari sistem vestibular dan limbik. NTS memicu muntah dengan merangsang nukleus rostral, nukleus ambigu, kelompok pernapasan ventral, dan nukleus motorik dorsal vagus.²³

Ada lima jalur aferen utama yang terlibat dalam merangsang muntah sebagai berikut (Gambar 1):²¹

1. Zona pemicu kemoreseptor (CTZ)
2. Jalur mukosa vagal pada sistem cerna
3. Jalur saraf dari sistem vestibular
4. Jalur refleks aferen dari korteks serebral



1. Target dan reseptor yang terlibat pada mual muntah

Sharma D, Sharma N, Mishra AK, Sharma P, Sharma N, Sharma P. Postoperative vomiting. *Int J Cur Res Rev.* 2014;6(20):616–20.



Stimulasi salah satu jalur aferen dapat mengaktifkan sensasi muntah melalui reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik, histaminergik, atau serotonergik. Pusat muntah juga dapat dirangsang oleh gangguan usus atau orofaring, pergerakan, nyeri, hipoksemia, dan hipotensi. Karena banyak faktor berbeda yang berkontribusi terhadap mual muntah, hal ini sulit untuk dicegah dan diobati. Hiperaktivitas sistem simpatis selama pembedahan merupakan mekanisme mual muntah.²⁵

Beberapa jalur neurotransmitter terlibat dalam fisiologi mual dan muntah. Sel enterochromaffin di saluran pencernaan melepaskan serotonin, dan saraf vagus berkomunikasi dengan CRTZ melalui reseptor 5-HT₃. CRTZ berkomunikasi dengan NTS terutama melalui reseptor dopamin-2 (D₂). Sistem vestibular, yang mendeteksi perubahan keseimbangan, berkomunikasi dengan NTS melalui histamin-1 (H₁) dan asetilkolin (mACh). Mual dan muntah yang diantisipasi atau dipicu oleh kecemasan tampaknya berasal dari korteks serebral, yang berkomunikasi langsung dengan NTS melalui beberapa jenis neuroreseptor.²³

2.2.5 Patofisiologi mual muntah

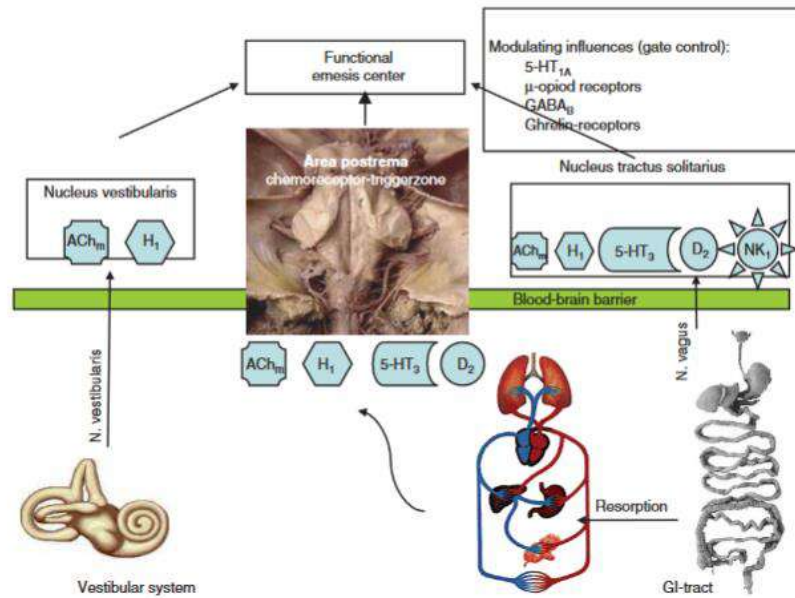
Mual muntah umumnya dipengaruhi oleh berbagai faktor yang berhubungan dengan pasien, pembedahan, dan anestesi serta memerlukan pelepasan 5-hydroxytryptamine (5-HT) dalam rangkaian peristiwa saraf yang melibatkan saraf pusat dan saluran pencernaan. Reseptor 5-HT sub tipe 3 (5-HT₃) berpartisipasi secara selektif dalam respon muntah.²¹ Mual muntah dapat dipicu oleh beberapa rangsangan perioperatif, termasuk opioid, anestesi volatil, kecemasan, reaksi obat yang merugikan, dan gerakan.²³ Secara umum, terdapat banyak rangsangan perifer dan sentral yang ditujukan ke otak belakang ekor, yang mampu melepaskan episode muntah (diwakili sebagai pola spesifik dari respons saraf dan otot yang kompleks). Komponen utama disajikan pada Gambar 2.²⁴

Sehubungan dengan mual muntah, mekanisme emesis yang disebabkan oleh opioid melalui aksi langsung pada reseptor μ -opioid di zona pemicu kemoreseptor. Selain itu, opioid dapat secara langsung merangsang apparatus vestibulokoklear

aktivasi reseptor opioid μ , κ , dan δ . Selain itu, perubahan motilitas intestinal melalui reseptor μ -opioid perifer dapat menyebabkan distensi usus is. Agen anestesi inhalasi seperti sevoflurane atau desflurane (serta gas



nitro oksida, N₂O) berinteraksi dengan banyak saluran ion (misalnya, reseptor untuk GABA, NMDA, opioid, asetilkolin) pada emesis yang memediasi SSP, atau setidaknya mual. Efek perifer dari anestesi inhalasi juga dapat menyebabkan disritmia lambung sebagai faktor tambahan mual dan muntah.²⁴



Gambar 2. Patofisiologi mual dan muntah pasca operasi

Dikutip dari: Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting - A narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1069–77.

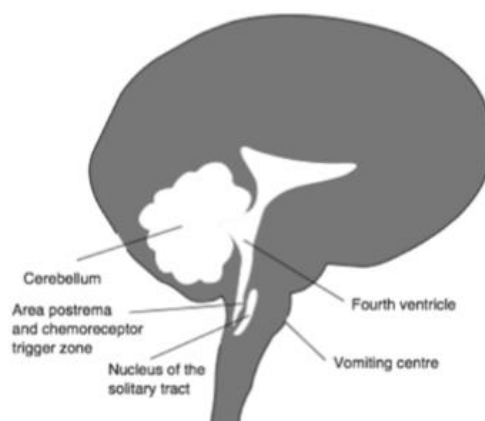
Setidaknya ada empat sistem reseptor utama yang terlibat dalam etiologi mual muntah. Saat ini, antiemetik yang tersedia dapat bekerja pada reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D₂), histaminergik (H₁), atau serotonergik (5HT₃). Antagonis reseptor Neurokinin-1 (NK-1) juga sedang diselidiki. Reseptor kolinergik ditemukan di pusat muntah dan inti vestibular. Area postrema kaya akan reseptor dopamin (D₂), opioid, dan serotonin (5HT₃). Soliter nukleus traktus kaya akan enkephalin dan reseptor histamin (H₁), kolinergik muskarinik, dan NK-1. yang terakhir juga ditemukan di nukleus motorik dorsal saraf vagus.¹⁶

AP (sebagai elemen kunci dari zona pemicu kemoreseptor yang ditentukan anatomis, CTZ) dan nukleus traktus solitarii (NTS) mengandung neuron spektrum luas reseptor neurotransmitter yang berbeda. Reseptor dopamin kin mewakili jenis reseptor yang paling penting, yang mengubah jumlah



cAMP dalam neuron di NTS dan AP melalui aktivasi adenilat siklase. Aktivasi reseptor 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) di sentral AP dan di perifer di aferen vagal usus dapat menyebabkan emesis. Blokade reseptor histamin tipe 1 dapat mengurangi gejala PONV. Reseptor kortikosteroid di NTS serta efek anti-inflamasi yang kurang diteliti dan berkurangnya sensitisasi saraf merupakan penjelasan mekanistik mengenai kemanjuran klinis kortikosteroid dalam pengobatan mual muntah. Blokade reseptor Neurokinine1 (NK1) di NTS serta formasi retikuler merupakan mekanisme yang ampuh dalam terapi mual muntah, dan sangat efektif melawan gejala muntah (misalnya muntah dan muntah).²⁴

Mekanisme sistem saraf perifer dan pusat (SSP) menyebabkan berbagai respon fisik muntah pada pasien. Mekanisme perifer terjadinya mual dan muntah terutama berkaitan dengan penyebab mekanis, fisiologi gastrointestinal (GI), dan respons fisiologis GI. Peningkatan sekresi kelenjar ludah terjadi untuk melindungi email gigi dari asam lambung yang terdapat dalam muntahan. Untuk mencegah aspirasi selama respon muntah, seseorang menarik napas dalam-dalam dan epiglottis menutup glotis. Retro-peristaltik GI dimulai pada sfingter pilorus dan usus kecil. Perifer dan SSP berperan dalam mual dan muntah. Impuls aferen dan eferen merangsang derajat mual dan muntah yang mungkin dialami pasien. Saraf vagus membawa jalur aferen ke pusat muntah. Ada banyak area otak yang bereaksi terhadap rangsangan yang muncul dari jalur saraf perifer (Gambar 3).²⁶



3. Area otak SSP yang terkena mual dan muntah

Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 2020;34(4):667–79.



Distensi usus GI mekanis secara langsung merangsang saraf vagus (saraf kranial 10). Distensi usus dapat disebabkan oleh udara, dinitrogen oksida, cairan, atau bahan beracun. Saraf vagus mempunyai serabut aferen parasimpatis yang memanjang ke pusat muntah dan bagian vestibular dari saraf kranial kedelapan vestibulocochlear. Setelah mual atau muntah, rangsangan pada sistem saraf simpatis menyebabkan peningkatan denyut jantung, sekresi saluran napas, dan keringat. Selain reseptor mekanis, reseptor dan mediator kimia juga terdapat di saluran pencernaan. Respon inflamasi yang terjadi setelah operasi perut sebagai respons terhadap trauma atau manipulasi usus dapat menyebabkan mual dan muntah akibat pelepasan mediator, seperti zat P dan serotonin. Cisplatin dan methotrexate, serta agen kemoterapi lainnya, melepaskan serotonin dari sel enterochromaffin di duodenum, secara langsung menyebabkan mual dan muntah. Jalur saraf SSP yang menyebabkan mual dan muntah bersifat kompleks dan interaktif. Tindakan fisik muntah berasal dari pusat muntah dan zona pemicu kemoreseptor (CTZ). CTZ terletak di medula oblongata di dasar ventrikel keempat di area otak yang disebut area postrema. Sistem cerebellum dan vestibular sangat dekat dengan CTZ di dasar pons. Berbagai jalur dapat menstimulasi CTZ, baik secara perifer maupun sentral. NST terhubung ke area postrema dengan sawar darah otak yang terletak di antara kedua struktur ini.²⁶

Reseptor SSP yang berhubungan dengan mual dan muntah berhubungan dengan pusat muntah di otak. Reseptor yang terletak di area postrema dan CTZ meliputi mu, dopamin tipe 2 (D2), zat P neurokinin tipe 1 (NK1), serotonin 5-hydroxytryptamine tipe 3 (5HT3), dan reseptor muskarinik kolinergik (M1). NST mencakup reseptor mu, 5HT3, dan NK1. Terakhir, reseptor muskarinik (M3 dan M5), kolinergik (M1) dan histamin H1 terletak di dalam sistem vestibular.²⁶

2.2.6 Tatalaksana mual muntah

Strategi tidak efektif untuk pencegahan mual dan muntah pasca operasi. Strategi yang tidak efektif untuk pencegahan mual muntah adalah terapi musik, sopropil alkohol, dekompresi lambung intraoperatif, penghambat pompa someprazole), jahe, patch nikotin untuk bukan perokok, dan cannabinoid dan tetrahydrocannabinol).²¹



Tabel 3. Dosis obat antiemetik yang dianjurkan untuk profilaksis pada pasien dewasa

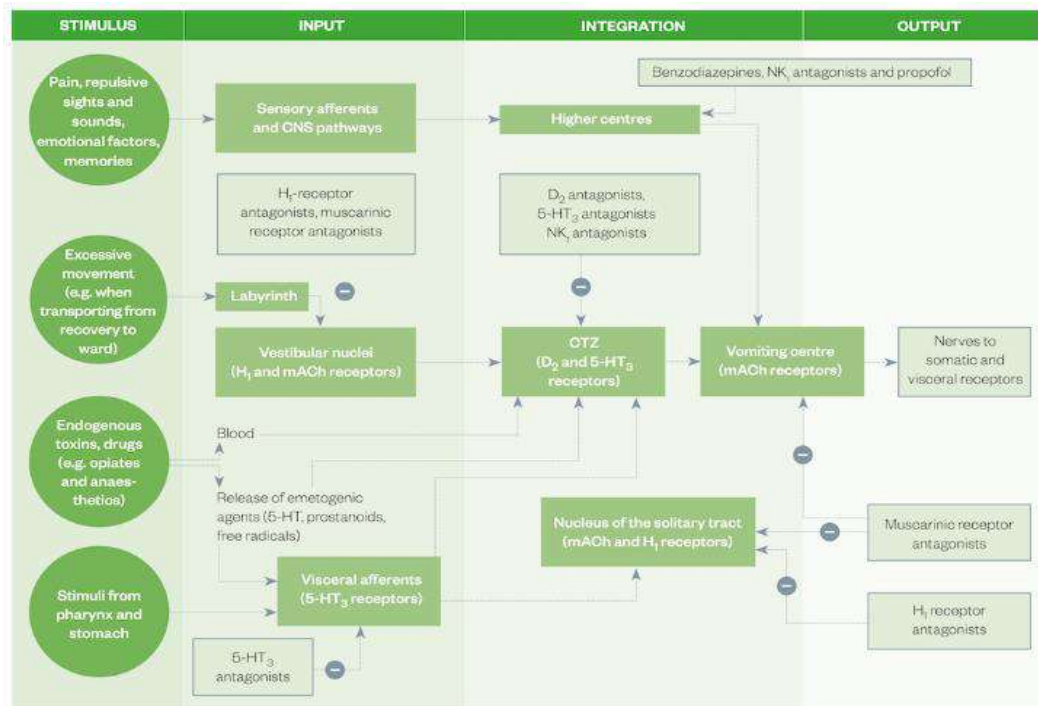
	Generic name	Mode of administration	Dose (mg)	Timing of administration
First class	Dexamethasone	I.V.	4–8	Induction
	Droperidol	I.V.	0.625–1.25	End of surgery
	Ondansetron	I.V.	4	Induction
	Palonosetron	I.V.	0.075	Induction
	Aprepitant	Oral	40	Before induction
Second class	Dimenhydrinate	I.V.	50	Induction
	Scopolamine	Transdermal	1	The night before/day of surgery
	Metoclopramide	I.V.	25–50	Induction

Dikutip dari: Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2013;13(1):28–32.

Intervensi antiemetik lini pertama. Tiga golongan obat antiemetik, antagonis serotonin (misalnya ondansetron), kortikosteroid (misalnya deksametason), dan antagonis dopamin (misalnya droperidol) memiliki efikasi serupa terhadap mual muntah, dengan pengurangan risiko relatif sebesar 25%. Selain itu, obat-obat tersebut bertindak secara mandiri dan, bila digunakan dalam kombinasi, mempunyai efek tambahan (Tabel 3).²⁷

Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap rangsangan mual dan muntah berbeda-beda, sedangkan mual terjadi karena jalur otak depan, muntah terjadi karena generator pola pusat otak belakang. Rangsangan yang beragam merangsang pusat muntah yang terletak di medula. Pusat ini menerima berbagai sinyal dari saraf aferen visceral di saluran cerna, chemoreceptor trigger zone (CTZ), korteks serebral atas, otak kecil, dan aparatus vestibular. Secara khusus, CTZ yang terletak di ventrikel keempat batang otak terletak di luar sawar darah-otak dan oleh karena itu terkena obat-obatan, seperti anestesi inhalasi dan opioid. Reseptor dopamin, opioid, histamin, asetilkolin, reseptor 5-hidroksitriptamin 3 (serotonin 3), dan reseptor neurokinin-1 telah terbukti berhubungan dengan pusat muntah, dan rangsangan yang beragam ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan kombinasi obat yang berbeda akan sangat penting untuk mengatasi muntah. Mencegah mual muntah (Gambar 4).²⁷





Gambar 4. Diagram skematik dari faktor-faktor yang terlibat dalam pengendalian muntah, dengan kemungkinan lokasi kerja obat antiemetik
 Dikutip dari: Wilson L, Knaggs R, Johnston A, Qureshi S. Management of post-operative nausea and vomiting in adults. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(6):695–702.

Pada tahun 2020, panel internasional yang terdiri dari para ahli terkemuka menerbitkan versi keempat dari pedoman konsensus untuk pengelolaan mual muntah. Pedoman terbaru yang diterbitkan oleh Society for Ambulatory Anesthesia memberikan rekomendasi terkini dan berbasis bukti. Pedoman ini mencakup stratifikasi risiko dan alat prediksi, intervensi untuk mengurangi risiko dasar, profilaksis, pengobatan penyelamatan optimal pada mual muntah yang sudah ada dan implementasi umum manajemen mual muntah dalam konteks basis bukti intervensi farmakologis dan non-farmakologis.²⁸

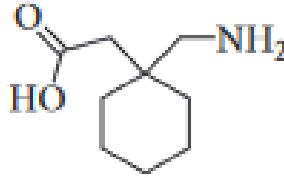
2.3 Gabapentin

2.3.1 Struktur kimia dan fungsi gabapentin

Gabapentin adalah obat antiepilepsi dengan struktur analog dengan asam γ -aminobutyric. Gabapentin disetujui untuk digunakan dalam pengobatan pasien dengan kejang parsial dan juga sebagai agen profilaksis. Gabapentin juga digunakan sebagai obat analgesik yang terutama digunakan untuk mengobati kejang parsial dan nyeri



neuropatik. Struktur kimia gabapentin tidak memiliki kromofor, sehingga memiliki daya serap yang rendah pada sinar ultraviolet (UV) dan sinar tampak (Gambar 1).²⁹



Gambar 5. Struktur kimia gabapentin

Dikutip dari: Abualhasan M, Shraim F, Alawni H, Hamdan S, Khaseeb H. HPLC Analytical Method Development and Validation of Gabapentin through Chemical Derivatization with Catechol as a Chromophore. *Int J Anal Chem.* 2022;2022.

Gabapentin, analog struktural GABA, adalah zat kristal putih yang larut dalam air, rasanya pahit, dengan struktur menyerupai GABA dengan cincin sikloheksana yang tergabung (Gambar 5). Berat molekulnya adalah 171,34, dan pada pH fisiologis bermuatan tinggi, berbentuk zwitterion dengan dua nilai pKa 3,68 dan 10,70.³⁰

Gabapentin mendapat persetujuan FDA pada tahun 1993 dan telah tersedia secara umum di AS sejak tahun 2004. Penggunaan awalnya adalah sebagai obat pelemas otot dan obat antispasmodik, namun kemudian potensinya sebagai obat antikonvulsan dan sebagai tambahan terhadap antikonvulsan yang lebih manjur mulai terungkap. Saat ini, gabapentin mendapat persetujuan FDA untuk neuralgia pascaherpetik, terapi tambahan dalam pengobatan kejang parsial dengan atau tanpa generalisasi sekunder pada pasien berusia di atas 12 tahun dengan epilepsi, dan pada populasi anak-anak, anak berusia 3 hingga 12 tahun dengan kejang parsial, sindrom kaki gelisah (RLS) sedang hingga berat, sedang hingga berat.³¹

2.3.2 Farmakologi gabapentin

Dosis harian gabapentin yang direkomendasikan adalah 600-1800 mg.²⁹ Gabapentin sangat lipofilik tetapi tidak terikat pada protein plasma, menunjukkan farmakokinetik linier dan tidak menunjukkan adanya pengikatan protein atau metabolisme hati yang signifikan. Obat ini memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 50% yang bergantung pada dosis. Umumnya, pasien mencapai kadar plasma stabil dalam waktu 24 hingga 48 jam. Tidak ada efek yang signifikan secara klinis pada farmakokinetik bila diberikan bersama makanan maupun pada tingkat penyerapan atau eliminasi.



Waktu paruh eliminasi obat adalah sekitar 6,5 jam. Gabapentin mudah melewati sawar darah-otak. Hal ini terutama diekskresikan melalui ginjal, tanpa metabolit aktif. Penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal. Pregabalin tidak menginduksi atau menghambat enzim CYP. Selain itu, sebagai konsekuensinya, tidak ada inhibitor enzim CYP yang mengubah farmakokinetiknya.³¹

Pengobatan awal dengan gabapentin biasanya dimulai dengan satu dosis 300 mg per hari dan kemudian ditingkatkan frekuensinya menjadi 3 kali sehari dan dosisnya mencapai 4800 mg per hari. Rekomendasinya adalah memulai dosis pertama pada malam hari dan kemudian meminum obat tiga kali sehari. Biasanya, efeknya terlihat pada minggu pertama pengobatan namun terkadang memerlukan waktu sekitar satu bulan untuk mencapai perbaikan yang signifikan. Kurangi dosis selama lebih dari tujuh hari untuk menghentikan pengobatan.³¹

Gabapentin, hanya tersedia sebagai sediaan oral, diserap di usus kecil melalui kombinasi difusi dan transportasi terfasilitasi. Pengangkutannya dari usus setelah pemberian oral difasilitasi oleh pengikatannya pada reseptor yang belum teridentifikasi yang terkait dengan mekanisme transpor asam L-amino jenuh. Karena transpor yang bergantung pada pembawa ini bersifat jenuh, bioavailabilitas gabapentin bervariasi berbanding terbalik dengan dosis. Ketersediaan hayati pada dosis 300 mg adalah 60%, sedangkan pada dosis 600 mg adalah 40%, dan menurun menjadi 35% pada kondisi stabil dengan dosis 1600 mg tiga kali sehari. Kadar plasma puncak (C_{max}) gabapentin sebesar 2,7± 2,99 mg/l dicapai 3±3,2 jam setelah konsumsi kapsul 300 mg tunggal. Sebagai hasil dari penyerapan gabapentin jenuh yang bergantung pada dosis, C_{max} meningkat kurang dari tiga kali lipat ketika dosis ditingkatkan tiga kali lipat dari 300 menjadi 900 mg. Konsentrasi cairan serebrospinal (CSF) adalah 20% dari konsentrasi plasma. Konsentrasi jaringan otak adalah 80% dari tingkat plasma. Akumulasi obat di pankreas tidak terjadi pada manusia karena berada dalam keadaan terionisasi tinggi pada pH fisiologis dan konsentrasi dalam jaringan adiposa rendah. Gabapentin tidak dimetabolisme pada manusia dan dieliminasi dalam bentuk tidak berubah melalui urin. Waktu paruh gabapentin adalah antara 4,8 dan 8,7 jam. Gabapentin dihilangkan melalui



hemodialisis, sehingga pasien gagal ginjal harus menerima dosis pemeliharaan gabapentin setelah setiap pengobatan.³⁰

2.3.3 Mekanisme aksi Gabapentin

Mekanisme kerja pasti dari reseptor GABA tidak diketahui. Gabapentin dengan bebas melewati sawar darah-otak dan bekerja pada neurotransmitter. Gabapentin memiliki gugus sikloheksil pada struktur neurotransmitter GABA sebagai struktur kimianya. Meskipun memiliki struktur yang mirip dengan GABA, tidak berikatan dengan reseptor GABA dan tidak mempengaruhi sintesis atau penyerapan GABA. Gabapentin bekerja dengan menunjukkan afinitas tinggi pada tempat pengikatan di seluruh otak yang berhubungan dengan keberadaan saluran kalsium berpintu tegangan, terutama alfa-2-delta-1, yang tampaknya menghambat pelepasan neurotransmitter rangsang di area prasinaps yang berpartisipasi dalam epileptogenesis. Meskipun tidak ada bukti tindakan langsung pada reseptor serotonin, dopamin, benzodiazepin, atau histamin, penelitian menunjukkan gabapentin meningkatkan kadar serotonin dalam darah total pada subjek kontrol yang sehat.³¹

Gabapentin tidak mempunyai aksi GABAergik langsung dan tidak menghalangi penyerapan atau metabolisme GABA. Gabapentin memblokir fase tonik nosisepsi yang disebabkan oleh formalin dan karagenan, dan memberikan efek penghambatan yang kuat pada model nyeri neuropatik hiperalgesia mekanis dan allodynia termal termal. Gabapentin lebih disukai berikatan dengan neuron di lapisan luar korteks tikus di tempat yang berbeda dari antikonvulsan lainnya. Kemungkinan besar gabapentin bekerja pada lokasi intraseluler karena efek antikonvulsan maksimal dicapai 2 jam setelah injeksi gabapentin intravena pada tikus. Hal ini terjadi setelah konsentrasi plasma dan cairan interstisial mencapai puncaknya dan mencerminkan waktu tambahan yang diperlukan untuk transportasi intraneural. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan mekanisme seluler dari efek antikonvulsan. Teori yang paling disukai melibatkan interaksi dengan

yang belum dijelaskan terkait dengan protein pengangkut asam amino. Efek lain dari gabapentin berkaitan dengan penurunan kecil dalam neurotransmitter monoamine (dopamin, noradrenalin dan serotonin) dan



pelemahan potensial aksi ketergantungan natrium (menunjukkan blokade saluran natrium) setelah paparan gabapentin dalam waktu lama.³⁰

Gabapentin memiliki efek antialodinik meliputi: efek SSP (berpotensi pada tingkat sumsum tulang belakang atau otak) karena peningkatan masukan penghambatan jalur yang dimediasi GABA (dan dengan demikian mengurangi tingkat masukan rangsang); antagonisme reseptor NMDA dan antagonisme saluran kalsium di SSP dan penghambatan saraf perifer. Penghambatan saluran kalsium memediasi efek analgesik gabapentin pada nyeri neuropatik kronis.³⁰

Gabapentin menurunkan hipereksitabilitas saraf tanduk posterior yang disebabkan oleh lesi. Sifat antihiperalgik gabapentin disebabkan oleh aktivitas pengikatannya pada subunit alfa2-delta saluran kalsium yang bergantung pada tegangan pada neuron tanduk dorsal, sehingga mengurangi masuknya kalsium ke ujung saraf dan mengurangi pelepasan neurotransmiter. Mekanisme lain yang diduga melibatkan aksinya pada jalur monoaminergik, saluran natrium, sistem opioid, dan reseptor NMDA. Pemberian gabapentin sebelum operasi efektif dalam mengobati nyeri akut pasca operasi hingga tingkat yang kecil, dan dalam mengurangi konsumsi analgesik pasca operasi.³²

2.3.4 Efek samping gabapentin

Manfaat penting gabapentin adalah tidak ada interaksi dengan valproat, litium, dan karbamazepin. Selain itu, gabapentin juga memiliki efek samping ringan. Salah satu manfaat penggunaan gabapentin adalah profil efek sampingnya yang ringan. Efek samping yang paling umum adalah kelelahan, pusing, dan sakit kepala. Dampak buruk penggunaan gabapentin meliputi ataksia, pusing kelelahan, mengantuk, demam, nistagmus, edema perifer, hiperkinesia (pediatrik), astenia, diplopia, diare, sakit kepala, sembelit, penambahan berat badan, amnesia, sakit punggung, impotensi dan depresi. Gabapentin tidak memiliki risiko overdosis yang tinggi tetapi dapat meningkatkan euforia akibat opioid dan mengurangi putus obat. Pemeriksaan tingkat kreatinin awal sebelum dan selama perawatan dan memberi

ien dan lakukan skrining terhadap depresi, perubahan perilaku, dan ungkan bunuh diri.³¹



2.3.5 Peran gabapentin dalam menurunkan mual muntah dan kadar serotonin

Gabapentin pra operasi mengurangi nyeri pasca operasi dan kebutuhan analgesik opioid dalam berbagai model nyeri akut pasca operasi dan bertindak sebagai agen hipotensi tambahan dalam bedah sinus endoskopi fungsional. Gabapentin mengurangi kejadian mual muntah dan kebutuhan analgesik setelah kolesistektomi terbuka. Hal ini juga mengurangi kejadian mual muntah dan penggunaan fentanil pasca operasi untuk mengendalikan nyeri setelah kolesistektomi laparoskopik. Gabapentin telah dikenal sebagai obat yang efektif untuk pengobatan muntah yang disebabkan oleh obat sitotoksik. Mekanisme kerja gabapentin yang tepat dalam pencegahan mual dan muntah yang disebabkan oleh obat sitotoksik belum dipahami dengan baik, namun kemungkinan karena mitigasi aktivitas neurotransmitter tachykinin. Aktivitas tachykinin telah terbukti menjadi bagian dari patogenesis emesis; dengan demikian, antagonis reseptor tachykinin selektif harus memperbaiki mual dan muntah akut dan tertunda yang disebabkan oleh kemoterapi. Meskipun terdapat perbedaan etiologi mual muntah dan emesis yang disebabkan oleh obat sitotoksik, diasumsikan bahwa mekanisme pencegahan dengan gabapentin adalah sama.³³

Mekanisme kerja gabapentin dalam pengobatan mual muntah berasal dari mitigasi arus kalsium melalui pengikatan subunit saluran kalsium alfa-2/delta dengan gerbang tegangan yang telah diatur di situs terkait SSP, seperti area postrema.³⁴ Peningkatan regulasi ini dapat dicapai melalui peningkatan produksi protein, yang merupakan proses yang cukup lambat namun telah terbukti terjadi dalam skala yang sangat besar pada model nyeri neuropatik. Sebagai alternatif, peningkatan regulasi dapat terjadi secara relatif cepat melalui penguatan jangkar membran alfa-2/delta atau melalui peningkatan tingkat fungsi melalui peningkatan glikosilasi pasca-translasional. Proses dinamis seperti itu dapat menyebabkan peningkatan pesat arus kalsium di lokasi sistem saraf pusat yang ditargetkan sebagai respons terhadap pemicu stres seperti anestesi dan berkontribusi terhadap pelepasan neurotransmitter lokal dan mual muntah klinis.³⁵



Gabapentin telah dilaporkan efektif dalam pengobatan emesis pada pasien yang menerima obat sitotoksik.³⁶ Mekanisme yang diduga dari sifat antiemetik dari gabapentin meliputi penurunan neurotransmisi tachykinin, penurunan masuknya kalsium di area postrema, penurunan peradangan pada lokasi trauma bedah, karena peradangan dapat menyebabkan ileus pasca operasi dan selanjutnya terhadap mual muntah, dan berkurangnya kecemasan, terlepas dari efek langsung dari penurunan konsumsi opioid (terlihat pada penggunaan gabapentin sebelum operasi) terhadap mual dan muntah.⁷ Aktivitas tachykinin adalah bagian dari patogenesis emesis akibat kemoterapi dan antagonis reseptor tachykinin selektif memperbaiki mual dan muntah akut dan tertunda yang disebabkan oleh kemoterapi. Etiologi mual muntah pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopik tidak sama dengan pasien yang menerima obat sitotoksik tetapi dapat diasumsikan bahwa hal ini mungkin merupakan salah satu mekanisme pencegahan mual muntah dengan gabapentin. Gabapentin telah terbukti menurunkan konsumsi opioid pada kondisi nyeri pasca operasi dan neuropatik. Penggunaan profilaksis 600 mg gabapentin PO dua jam sebelum kolesistektomi laparoskopik menurunkan kejadian mual muntah dan menurunkan jumlah fentanil yang dibutuhkan untuk manajemen nyeri pasca operasi. Jadi, selain memiliki sifat antiemetik, gabapentin juga memiliki sifat analgesik.³⁶ Gabapentin dosis 600 mg PO yang diberikan 2 jam sebelum operasi secara efektif menurunkan mual muntah. Gabapentin 800 mg PO diberikan satu jam sebelum operasi sama efektifnya dengan deksametason 8 mg IV.²¹

Penelitian lain juga melaporkan bahwa mekanisme yang mendasari pencegahan mual muntah dan mual akibat gabapentin adalah sebagai berikut: 1) mual dan muntah adalah salah satu efek samping opioid; analgesia preemptif menggunakan gabapentin dapat mengurangi kebutuhan opioid sebelum operasi dan intraoperatif, sehingga mengakibatkan penurunan kejadian mual muntah. 2) Penurunan neurotransmisi tachykinin, masuknya kalsium, serta respon inflamasi pada lokasi pembedahan dapat menjelaskan mekanisme yang mendasari sifat

gabapentin.³⁷

meskipun gabapentin memiliki kemiripan struktural dengan GABA, namun memiliki aktivitas pada reseptor GABA A atau GABA B di otak. Efeknya



disebabkan oleh aksinya melalui subunit tambahan modulasi subunit saluran kalsium yang peka terhadap tegangan. Gabapentin memodulasi asam glutamat dekarboksilase (GAD) dan enzim sintesis glutamat, asam amino transaminase rantai cabang GABA dan sintesis glutamat. Gabapentin ditemukan memperpanjang durasi analgesia pasca operasi, mengurangi konsumsi opioid, mengurangi kecemasan pra operasi dan meningkatkan kepuasan pasien. Penggunaan gabapentin oral dosis tunggal dalam operasi laparoskopi secara signifikan memperpanjang durasi analgesia pasca operasi, stabilitas hemodinamik yang lebih baik, skor VAS yang lebih sedikit, dan komplikasi yang lebih sedikit tanpa perubahan signifikan dalam waktu pemulihan.³⁸

Mekanisme sifat anti-emetik dari gabapentin termasuk penurunan neurotransmisi tachykinin, penurunan masuknya kalsium di area postrema, penurunan peradangan pada lokasi trauma bedah, karena peradangan dapat menyebabkan ileus pasca operasi dan selanjutnya terhadap mual muntah, dan berkurangnya kecemasan, terlepas dari efek langsung dari penurunan konsumsi opioid (terlihat pada penggunaan gabapentin sebelum operasi) terhadap mual dan muntah. Meskipun konsumsi opioid pasca operasi secara signifikan lebih rendah dengan gabapentin pra operasi dibandingkan dengan kelompok plasebo menunjukkan bahwa mekanisme selain penurunan konsumsi opioid mungkin bertanggung jawab atas sifat antiemetik gabapentin. Penurunan mual dan muntah pasca operasi dengan gabapentin pra operasi mendukung rekomendasi untuk memasukkan gabapentin dalam farmakoterapi untuk mual muntah pada pasien yang menjalani operasi perut. Pedoman pengobatan saat ini merekomendasikan antagonis 5-HT₃, dopaminergik, dan histamin sebagai profilaksis dan pengobatan mual muntah. Berdasarkan sifat analgesik tambahan, profil keamanan, dan biaya, gabapentin mungkin berguna untuk dimasukkan dalam daftar agen profilaksis mual muntah.⁷ Namun pada penelitian lain melaporkan bahwa gabapentin dilaporkan tidak memiliki signifikansi farmakodinamik dimana hanya sedikit terjadi

penurunan pelepasan neurotransmitter monoamine (dopamin, norepinefrin, dan serotonin) dari jaringan otak dan penurunan potensial aksi yang bergantung pada

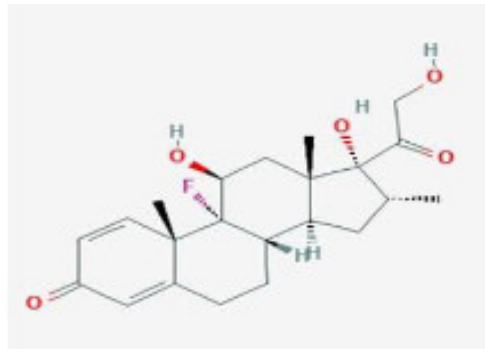


natrium, yang mengindikasikan blokade saluran natrium, setelah paparan yang lama.¹⁸

2.4 Deksametason

2.4.1 Struktur kimia dan fungsi deksametason

Deksametason adalah steroid berfluorinasi, 3-oxa-Delta- (1), Delta-(4) - steroid, glukokortikoid, steroid 20-oxo, steroid 11beta-hidroksi, steroid 17alfa-hidroksi, dan 21-hidroksi steroid (Gambar 5). Deksametason berasal dari hidrida Pregnane. Deksametason adalah anggota sintetis dari kelas glukokortikoid dan digunakan secara global sebagai obat adrenergik, antiemetik, antineoplastik, xenobiotik, immunosupresan dan antiinflamasi.³⁹



Gambar 6. Struktur kimia deksametason

Dikutip dari: Pavithran G, Anusha V., Rao V V. a Review on Deksametason and Its Significance. World J Pharm Med Res [Internet]. 2020;6(11):95.

Deksametason adalah sejenis obat kortikosteroid yang digunakan dalam pengobatan beberapa kondisi gangguan, termasuk kondisi yang mirip dengan kortisol, hormon yang diproduksi secara alami oleh kelenjar adrenal pada manusia, masalah rematik, sejumlah penyakit kulit, alergi parah, asma, dan penyakit obstruktif kronik. sakit paru paru. Deksametason adalah obat antiinflamasi yang sudah mapan, biasanya digunakan untuk mengobati kondisi di mana sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi dengan baik yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan. Deksametason mengurangi produksi sitokin dan prostaglandin,

nia yang menyebabkan peradangan. Deksametason juga digunakan untuk ti mual dan muntah pada pasien kanker yang disebabkan sebagai efek pemberian obat kemoterapi.³⁹



Sebagai pengobatan, deksametason bermanfaat dalam mengobati eksaserbasi akut multiple sclerosis, alergi, edema serebral, peradangan, dan syok. Pasien dengan kondisi seperti asma, dermatitis atopik dan kontak, serta reaksi hipersensitivitas obat mendapat manfaat dari deksametason. Dalam endokrinologi, deksametason terbukti berguna sebagai tes untuk sindrom Cushing. Indikasi di luar label menyatakan bahwa deksametason berguna dalam pengobatan mual dan muntah akibat kemoterapi. Hal ini juga digunakan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit ketinggian. Deksametason juga telah digunakan dalam pengobatan kompresi sumsum tulang belakang akibat metastasis pada kasus onkologis. Penggunaan deksametason dikontraindikasikan jika pasien memiliki infeksi jamur sistemik, hipersensitivitas terhadap deksametason, atau malaria serebral. Kontraindikasi lainnya adalah pemberian vaksin hidup atau vaksin hidup yang dilemahkan selama penggunaan deksametason. Sistem kekebalan tubuh akan tertekan sehingga membuat pasien berisiko terkena infeksi. Pada pasien dengan sirosis, divertikulitis, miastenia gravis, insufisiensi ginjal, atau penyakit tukak lambung seperti penyakit tukak lambung atau kolitis ulserativa, berhati-hatilah saat meresepkan deksametason. Rekomendasinya termasuk penggunaan deksametason secara hati-hati selama kehamilan karena terdapat peningkatan risiko pembentukan celah mulut.⁴⁰

2.4.2 Farmakologi deksametason

Menurut label produsen, farmakokinetik deksametason oral adalah proporsional dosis antara kisaran dosis 0,5 hingga 40 mg. Waktu rata-rata deksametason hingga konsentrasi puncak (Tmax) adalah 1 jam (kisaran: 0,5 hingga 4 jam). Diet tinggi lemak dan berkalori tinggi menurunkan Cmax sebesar 23% dari dosis tunggal deksametason 20 mg. Deksametason sekitar 77% terikat pada protein plasma manusia secara in vitro. Waktu paruh deksametason rata-rata adalah 4 jam (18%), dan bersihan oral adalah 15,7 L/jam setelah pemberian deksametason dosis tunggal. Deksametason dimetabolisme oleh CYP3A4. Ekskresi deksametason ginjal kurang dari 10% dari total pembersihan tubuh. Kurang dari 10% deksametason diekskresikan melalui urin.⁴⁰



Deksametason sebagian besar merupakan obat yang diberikan secara oral yang mudah diserap di usus kecil. Namun variabel onset dan durasi kerja tergantung pada cara pemberian obat parenteral lainnya seperti ruang intra-artikular, mode intra otot atau intra vaskular. Obat yang diberikan secara intravaskular diserap dengan kecepatan tertinggi. Deksametason didistribusikan dari darah ke sel otot, hati, kulit, usus dan ginjal. Deksametason terikat lemah pada protein plasma; transkortin dan albumin. Hanya bagian yang tidak terikat yang aktif. Deksametason dimetabolisme di hati menjadi metabolit glukuronida dan sulfat yang tidak aktif melalui sistem enzim Fase 1 dan Fase 2. Ekskresi Deksametason: Metabolit tidak aktif dan sejumlah kecil obat yang tidak termetabolisme diekskresikan oleh ginjal. Sejumlah kecil juga dikeluarkan melalui tinja.³⁹

2.4.3 Mekanisme aksi deksametason

Deksametason adalah glukokortikoid kuat dengan aktivitas mineralokortikoid yang sangat sedikit, jika ada. Efek deksametason pada tubuh terjadi dalam berbagai cara. Deksametason bekerja dengan menekan migrasi neutrofil dan mengurangi proliferasi koloni limfosit. Membran kapiler juga menjadi kurang permeabel. Membran lisosom mengalami peningkatan stabilitas. Terdapat konsentrasi senyawa vitamin A yang lebih tinggi dalam serum, prostaglandin, dan beberapa sitokin (interleukin-1, interleukin-12, interleukin-18, faktor nekrosis tumor, interferon-gamma, dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag) menjadi terhambat.⁴⁰ Sebagai agen antiinflamasi, deksametason digunakan sebagai pengobatan gangguan inflamasi dan autoimun seperti rheumatoid arthritis dan bronkospasme. Purpura trombositopenik idiopatik, penurunan jumlah trombosit karena masalah kekebalan tubuh, merespons 40 mg Deksametason setiap hari selama empat hari.³⁹

2.4.4 Efek samping deksametason

Beberapa efek samping umum yang terkait dengan pemberian deksametason adalah jerawat, insomnia, vertigo, nafsu makan meningkat, hancur berat badan, gangguan penyembuhan kulit, depresi, euforia, peningkatan tekanan intraokular, muntah, dispepsia, kebingungan, amnesia dan lain-lain. Efek samping deksametason juga dapat dikaitkan dengan efek samping



kortikosteroid terkait seperti iritabilitas, mual, malaise, sakit kepala, dan katarak (dalam kasus pengobatan jangka panjang, hal ini terjadi pada sekitar 10% pasien). Penghentian pengobatan secara tiba-tiba setelah pengobatan jangka panjang dengan kortikosteroid dapat menyebabkan insufisiensi adrenal, hipotensi, demam, mialgia, arthralgia, rinitis, konjungtivitis, nodul kulit yang sangat gatal, penurunan berat badan atau bahkan kematian.³⁹

2.4.5 Peran deksametason dalam menurunkan mual muntah dan kadar serotonin

Deksametason mencegah mual muntah secara efektif pada pasien yang menjalani mastektomi radikal termodifikasi dengan kemoterapi neoadjuvan, dan TIVA tidak dapat menurunkan kejadian mual muntah dalam periode 24 jam pasca operasi pada pasien tersebut. Deksametason sama efektif dan amannya dengan ondansetron dalam mencegah mual muntah. Deksametason harus dianjurkan sebagai alternatif ondansetron untuk mencegah mual muntah. Deksametason, suatu kortikosteroid, diberikan dengan dosis 8-10 mg IV, mencegah mual muntah. Deksametason dosis tunggal 8 mg intravena secara signifikan mengurangi mual muntah dalam 24 jam, aman digunakan, dan harus dimasukkan ke dalam praktik klinis rutin untuk pasien tanpa diabetes yang menjalani operasi.²² Selain itu, deksametason telah terbukti memiliki efek aditif bila dikombinasikan dengan antiemetik lain untuk mengendalikan mual muntah.⁸

Mekanisme molekuler penurunan mual muntah oleh kortikosteroid, kemungkinan dari sifat antiinflamasi dan pengurangan pelepasan asam arakidonat serta penurunan kadar mediator inflamasi mempunyai efek modulasi pada saraf yang terlibat dalam emesis, termasuk NTS.²⁴ Tindakan deksametason yang terkenal adalah pencegahan pelepasan asam arakidonat, yang mengakibatkan berkurangnya sintesis sejumlah mediator inflamasi yang berbeda, beberapa di antaranya membuat sensitisasi saraf terhadap neurotransmitter lain yang umumnya terlibat dalam pengendalian emesis. Glukokortikoid memiliki efek sentral pada reseptor

teroid di NTS, dan mungkin sebenarnya memiliki efek penghambatan pada reseptor 5-HT₃. Hal ini dapat membantu menjelaskan efek aditifnya dikombinasikan dengan penggunaan antagonis reseptor 5-HT₃. Penelitian lebih



lanjut diperlukan untuk lebih menjelaskan mekanisme kerja kortikosteroid dalam pencegahan mual muntah.⁸ Pada penelitian Thomson *et al.* dilaporkan bahwa deksametason dapat menurunkan skor rasa sakit dan mual. Deksametason menurunkan konsentrasi plasma dopamin sebesar 15% pada selang waktu antara 20-240 menit.⁴¹

Selain sifat antiinflamasinya, deksametason semakin banyak digunakan sebagai antiemetik pada pasien bedah. Efek antiemetik mungkin disebabkan oleh penghambatan prostaglandin, pencegahan pelepasan serotonin di usus, penurunan kadar 5-hidroksitriptofan saraf, atau pelepasan endorfin.⁴² Deksametason ditemukan mengurangi mual muntah karena sifat antiemetik dan antiinflamasinya, tanpa komplikasi yang signifikan.⁴³ Penjelasan lain yang memungkinkan deksametason mencegah mual muntah termasuk penghambatan sentral sintesis prostaglandin, penurunan aktivitas serotonin sentral, dan perubahan permeabilitas sawar darah-otak terhadap protein plasma. Namun, semua penjelasan di atas tidak memiliki bukti eksperimental langsung. Diluar kemungkinan penjelasan deksametason mencegah mual muntah, efek antiinflamasi deksametason bahkan lebih kuat. Deksametason dapat secara efektif mengurangi reaksi peradangan lokal setelah operasi. Hal ini dapat mengurangi peradangan yang dipicu oleh rangsangan aferen sistem saraf parasimpatis ke pusat muntah, sehingga menurunkan mual muntah. Selain itu, deksametason meningkatkan sintesis endorfin dalam tubuh, meningkatkan suasana hati dan nafsu makan.⁴⁴

Pada dosis rendah, deksametason tidak hanya efektif melawan mual muntah tetapi juga melawan nyeri dan kelelahan pasca operasi.²³ Deksametason menghambat sintesis prostaglandin, yang membuat saraf peka terhadap neurotransmitter lain yang umumnya terlibat dalam pengendalian emesis. Deksametason juga mempunyai efek sentral dengan melawan reseptor 5-HT₃ atau reseptor kortikosteroid di nukleus traktus solitarius. Efek sampingnya adalah gangguan gastrointestinal, insomnia. Deksametason 8 mg pra operasi

meningkatkan kualitas pemulihan pasca operasi selain mengurangi mual, nyeri, dan . Deksametason diberikan pada saat induksi karena permulaan kerjanya lambat. Dengan mempertimbangkan rasio risiko-manfaat, editorial terbaru



menyarankan dosis tunggal deksametason 4-8 mg aman bila digunakan untuk profilaksis mual muntah.²¹

2.5 Serotonin

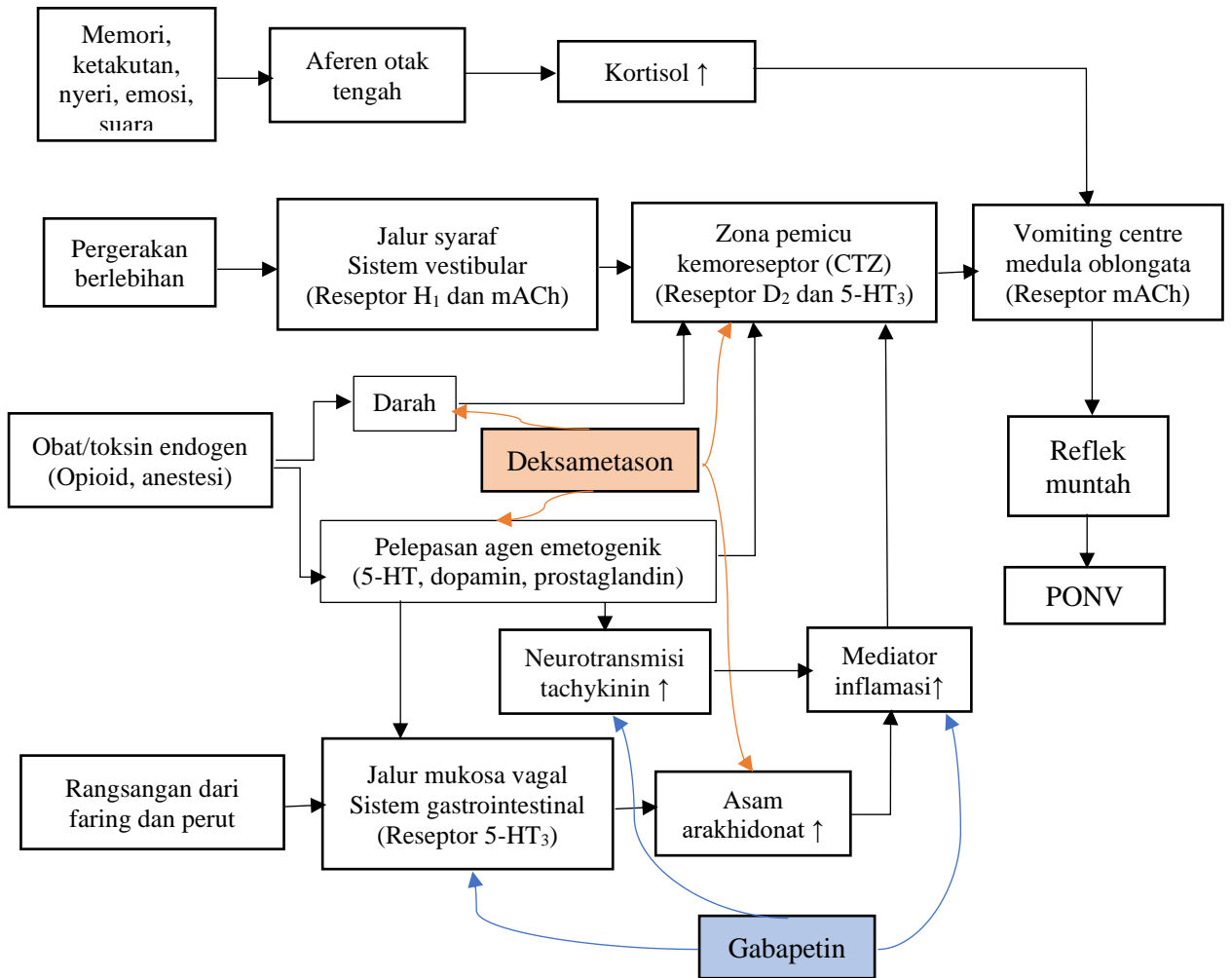
Serotonin mungkin paling dikenal sebagai neurotransmitter yang memodulasi aktivitas saraf dan berbagai proses neuropsikologis, dan obat-obatan yang menargetkan reseptor serotonin digunakan secara luas dalam psikiatri dan neurologi. Namun, sebagian besar serotonin ditemukan di luar sistem saraf pusat, dan hampir semua dari 15 reseptor serotonin diekspresikan di luar maupun di dalam otak. Serotonin mengatur berbagai proses biologis termasuk fungsi kardiovaskular, motilitas usus dan kontrol kandung kemih. Selain itu, penelitian baru menunjukkan bahwa serotonin dapat mengatur beberapa proses, termasuk agregasi trombosit, melalui hubungan kovalen yang tidak bergantung pada reseptor dan bergantung pada transglutaminase dengan protein seluler.⁴⁵

Serotonin mengatur pencernaan di berbagai tingkat dalam sistem pencernaan manusia dan melalui spektrum filogenetik. Sekitar 95% dari total serotonin tubuh dilepaskan ke dalam usus oleh sel enterochromaffin usus, tetapi serotonin terlibat pada saat makanan masuk ke dalam tubuh. Aktivasi sel pengecap di lidah menyebabkan pelepasan serotonin ke saraf aferen sensorik yang mengirimkan informasi rasa ke sistem saraf pusat. Setelah makanan memasuki saluran pencernaan, makanan didorong oleh peristaltik usus yang dimodulasi oleh serotonin. Sebagai contoh, serotonin usus mengatur sekresi enzim pankreas, sebuah mekanisme di mana usus dapat mengomunikasikan kebutuhan enzim eksokrin ke pankreas berdasarkan isi saluran pencernaan. Sinyal serotonin yang berubah telah diimplikasikan oleh gangguan usus fungsional, termasuk sindrom iritasi usus besar (IBS). Obat-obatan yang menarget reseptor 5-HT₃ dan 5-HT₄ telah digunakan untuk mengobati IBS. Selain itu, pelepasan serotonin GI yang berlebihan dapat mengaktifkan reseptor 5-HT₃ pada saraf vagal aferen yang menginervasi pusat

otak, yang sebagian dapat menjelaskan mengapa antagonis 5-HT₃ dan ondansetron adalah antiemetik yang efektif.⁴⁵



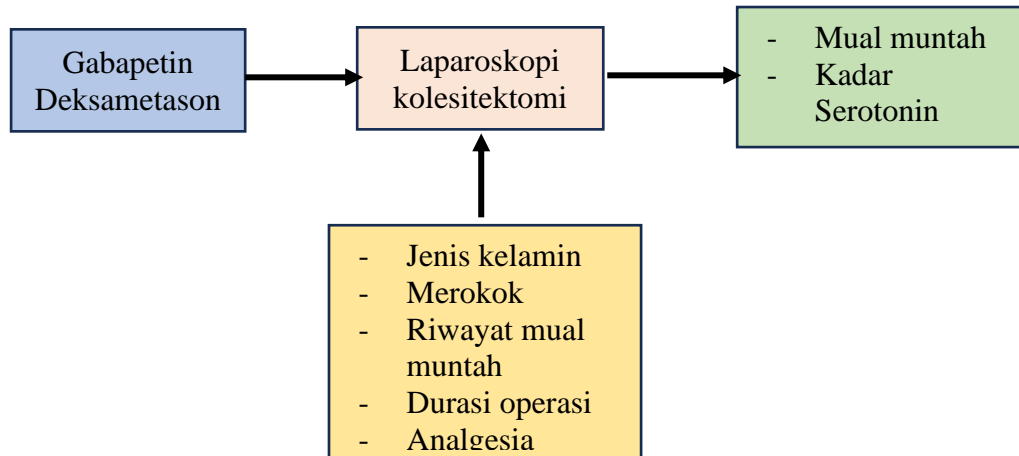
BAB III KERANGKA TEORI



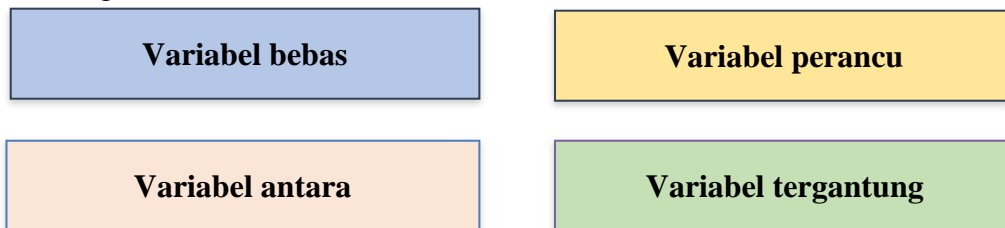
Gambar 7. Kerangka teori



BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 8. Kerangka konsep

