

## PENELITIAN

# Efikasi Profilaksis Granisetron 40 mcg/kgbb Dibandingkan Ondansetron 8 mg dan Meperidine 0,4 mg/kgbb dalam Mencegah Shivering Paska Anestesi Spinal di RSUP Dr Sardjito

Metia Gledis Gilang Gentong<sup>1\*</sup>, Juni Kurniawaty<sup>1</sup>, Sudadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Therapy Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada Yogyakarta/ Sardjito General Hospital Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponden author : metiagledis@gmail.com

**Article Citation** : Metia Gledis Gilang Gentong, Juni Kurniawaty, Sudadi. Efikasi Profilaksis Granisetron 40 mcg/kgbb Dibandingkan Ondansetron 8 mg dan Meperidine 0,4 mg/kgbb dalam Mencegah Shivering Paska Anestesi Spinal di RSUP Dr Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 11(3)-2024.

### ABSTRAK

**Latar Belakang.** Anestesi spinal mencetuskan hipotermia, yang mengakibatkan shivering dan menginduksi komplikasi pada pasien. Meperidine terbukti efektif mencegah shivering namun memiliki banyak efek samping. Antagonis 5-HT<sub>3</sub> yaitu granisetron dan ondansetron diketahui dapat mencegah shivering dengan efek samping minimal ketika bekerja di pusat termoregulasi. **Tujuan.** Mengetahui efikasi granisetron dibandingkan ondansetron dan meperidine dalam mencegah shivering paska anestesi spinal. **Metode Penelitian.** Penelitian dengan uji klinis acak tersamar ganda terhadap 97 subyek pria/wanita, usia 18-65 tahun, status fisik ASA I dan II dengan operasi emergensi/ elektif di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjek dibagi dalam tiga kelompok. Granisetron 40 mcg/kgbb (kelompok G), Ondansetron 8 mg (kelompok O) dan Meperidine 0,4 mg/kgbb (kelompok M). **Hasil.** Kelompok G menunjukkan insidensi shivering sebanyak 10 subjek (31,3%), kelompok O sebanyak 15 subjek (45,5%) dan kelompok M sebanyak 10 subjek (31,3%) (p=0,386). Kelompok G menurunkan derajat keparahan shivering karena tidak terjadi shivering grade 3 dan 4 pada menit ke 60, dan lebih baik dibandingkan kelompok O yang menunjukkan sebanyak 5 subjek (15,2%) mengalami shivering grade 3 dan 1 subjek (5%) mengalami shivering grade 4 (p=0,044). **Kesimpulan** Profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb sebelum spinal mengurangi keparahan shivering yang terjadi dibandingkan ondansetron 8 mg serta mengurangi insidensi shivering sama seperti meperidine 0,4 mg/kgbb dan ondansetron 8 mg.

**Kata kunci:** Shivering, Anestesi Spinal, Granisetron, Ondansetron, Meperidine

## Pendahuluan

Hipotermia perioperatif yang terjadi karena penghambatan termoregulasi yang di cetuskan tindakan anestesi merupakan penyebab utama terjadinya shivering paska operasi.<sup>1</sup> Insiden rerata shivering terkait dengan anestesi regional yang diamati dalam ulasan 21 studi didapatkan sebanyak lima puluh lima persen (55%),<sup>2</sup> Studi terbaru Ingsadi, et al pada tahun 2019 mencatat 71,9% pasien dewasa mengalami shivering paska anestesi spinal.<sup>3</sup>

Jain, et al telah melakukan studi tinjauan literatur untuk menilai efektifitas manajemen shivering dengan metode non farmakologi dan farmakologi berdasarkan database elektronik dari PubMed/MEDLINE dan Google Scholar didapatkan hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa metode farmakologi lebih efektif mengendalikan shivering, tetapi beberapa obat memiliki efek samping. Meperidine yang dianggap sebagai obat yang sudah teruji untuk mengontrol shivering, memiliki efek samping merugikan seperti depresi nafas, mual, dan muntah.<sup>4,5</sup>

Jalur mediasi 5-HT<sub>3</sub> diketahui memainkan peranan penting dalam mengatur shivering paska operasi. Antagonis 5-HT<sub>3</sub> mencegah shivering paska operasi dengan cara mencegah pengambilan kembali 5-HT<sub>3</sub> di area preoptik regio anterior hipotalamus.<sup>1,6</sup> Berdasarkan studi tersebut penggunaan antagonis 5-HT<sub>3</sub> untuk pencegahan shivering dapat menjadi pilihan.

## Metode

Penelitian ini menerapkan uji klinis acak tersamar ganda yang telah dilaksanakan dan mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM dengan Nomor KE/FK/0116/EC 23 Februari 2021. Penelitian dilaksanakan selama periode April 2021 sampai Oktober 2021 di RSUP Dr Sardjito.

Tiga kelompok obat dibandingkan untuk melihat efikasi profilaksis kelompok G (Granisetron), kelompok O (Ondansetron) dan kelompok M (Meperidine) dalam mencegah dan mengurangi keparahan shivering paska anestesi spinal.

Didapatkan 99 sampel penelitian dengan teknik anestesi spinal yang memenuhi kriteria inklusi yaitu usia 18-65 tahun dengan status fisik ASA I-II. Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi adanya riwayat alergi terhadap Granisetron, Ondansetron, Meperidine, Bupivacain hyperbaric 0,5%, suhu awal pasien diatas 38°C atau dibawah 36°C, adanya riwayat penyakit hipertiroid, hipotiroid, penyakit otitis media akut dan penyakit gagal ginjal kronis, konsumsi obat penghambat monoamin-oksidasase (MAOIs) contoh: isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegilin, moklobemid serta konsumsi paracetamol dan ibu hamil yang menjalani operasi bedah Caesar.

Kriteria drop out pada penelitian ini apabila terjadi penyulit seperti alergi sistemik berat seperti reaksi anafilaktik, kondisi hemodinamik tidak stabil seperti kondisi syok dan henti jantung, shivering yang terjadi sebelum pemberian obat percobaan, gagal spinal, spinal tinggi atau total spinal yang memerlukan konversi ke anestesi umum dan pasien yang berhenti ikut serta dalam penelitian. Dari 99 sampel penelitian, terdapat 2 sampel yang drop out dikarenakan pasien mengalami kondisi syok anafilaksis dari pemberian rescue meperidine 25 mg intravena dan mengalami gagal spinal sehingga di convert menjadi anestesi umum. Total pasien perkelompok adalah 32 pasien di kelompok G, 33 pasien di kelompok O dan 32 pasien di kelompok M.

Penelitian di lakukan pada ketiga kelompok sampel yang mendapat anestesi spinal pada operasi elektif maupun cito dengan

suhu kamar operasi yang di kontrol diantara 20°C-23°C. Sampel kelompok G mendapatkan injeksi granisetron 40 mcg/kgbb, sampel kelompok O mendapatkan injeksi ondasetron 8 mg intravena dan kelompok M mendapatkan injeksi meperidine 0,4 mg/kgbb 5 menit sebelum tindakan spinal. Dilakukan penilaian shivering di menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 dan 120 paska anestesi spinal berdasarkan skala Crossley dan Mahajan dengan nilai 0-4 (0= tidak ada shivering, 1= piloereksi, 2= aktifitas muskuler pada satu grup otot, 3= aktifitas muskuler pada lebih dari satu grup otot tetapi tidak terlihat menggigil secara umum, 4= aktifitas muskuler secara umum di seluruh tubuh). Selama proses penilaian diamati juga komplikasi maupun efek samping pemberian obat berupa mual, muntah, sakit kepala, pusing, mengantuk, nyeri, hipotensi, bradikardia, takikardia, alergi dan sedasi. Apabila didapatkan shivering minimal derajat 2 dapat diberikan rescue meperidine 25 mg intravena atau tambahan selimut penghangat sampai shivering terkontrol dan dicatat waktunya. Faktor lain yang turut mempengaruhi kejadian shivering seperti suhu tubuh pasien, suhu kamar operasi, jumlah cairan yang masuk (intravena), tekanan darah sistolik dan diastolik, mean arterial pressure (MAP), ketinggian blok spinal, lama operasi, jenis tindakan operasi, jumlah obat rescue yang

di berikan di catat dan dibandingkan di antara ketiga kelompok.

Data hasil penelitian dicatat pada lembar formulir yang disediakan dan selanjutnya ditabulasi serta dianalisis. Untuk membandingkan rerata data demografi pada ketiga kelompok penelitian berupa umur, berat badan, tinggi badan dan BMI menggunakan uji One Way Anova. Untuk menguji efikasi obat terhadap insidensi shivering yang bersifat prosentase dan kemaknaan perbedaan proporsi antar kelompok digunakan statistik uji Chi Square. Untuk menguji perbedaan derajat shivering yang berskala ordinal dengan uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney jika bermakna. Semua data dianggap bermakna secara statistik apabila nilai  $p < 0,05$  dengan tingkat kepercayaan sebesar 95%.

#### Hasil

Karakteristik sampel dari ketiga kelompok disajikan pada Tabel 1 dengan hasil tidak ada perbedaan bermakna pada umur, jenis kelamin, status fisik ASA, BB, TB, IMT ( $p > 0,05$ ). Dari hasil tersebut maka kedua kelompok dikatakan homogen dan dapat dibandingkan, bila terdapat perbedaan hasil diharapkan adalah karena perbedaan perlakuan. Untuk perbandingan insidensi shivering pada kelompok G, kelompok O dan kelompok M disajikan dalam tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Kelompok G (n=32)		Kelompok O (n=33)		Kelompok M (n=32)		p	
	n	%	n	%	n	%		
Usia (mean±sd)	43,8 ± 14,1		47,9 ± 13,8		40,3 ± 13,2		0,093	
Jenis kelamin	Laki-Laki	18	56	21	63.6	16	50	0,539
	Perempuan	14	43.8	12	36.4	16	50	
ASA	I	6	18.8	5	15.2	7	21.9	0,784
	II	26	81.3	28	84.8	25	78.1	
BB (mean±sd)	61,7 ± 9,3		60,1 ± 9,7		55,6 ± 9,6		0,056	
TB (mean±sd)	160,8 ± 6,9		160,9 ± 7,8		160,1 ± 7,8		0,910	
IMT(mean±sd)	23,9 ± 3,5		23,3 ± 3,4		21,7 ± 3,2		0,055	

\*) Bermakna  $p < 0,05$ ; Mean ± SD) : One Way Anova, n(%): Chi-Square.

G : kelompok perlakuan Granisetron

O : kelompok perlakuan Ondansetron

M : kelompok perlakuan Meperidine

Keterangan : BB, Berat Badan; TB, Tinggi Badan; IMT, Indeks Masa Tubuh; ASA, American Society of Anesthesiologist.

Tabel 2. Perbandingan Insidensi *Shivering*

Kelompok	<i>Shivering</i>				p
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Kelompok G	10	31.3	22	68.8	0,386
Kelompok O	15	45.5	18	54.5	
Kelompok M	10	31.3	22	68.8	

\*) Bermakna  $p < 0,05$ ; Chi-Square

G : kelompok perlakuan Granisetron

O : kelompok perlakuan Ondansetron

M : kelompok perlakuan Meperidine

Dari tabel 2 menunjukkan setelah perlakuan terdapat perbedaan insidensi *shivering* namun tidak bermakna secara statistik antara ketiga kelompok G, O dan M ( $p > 0,05$ ). Insidensi *shivering* pada kelompok G sebanyak 10 subjek (31,3%) sedangkan insidensi *shivering* pada kelompok O sebanyak 15 subjek (45,5%) dan kelompok M sebanyak 10

subjek (31,3%) ( $p = 0,386$ ). Derajat *shivering* di sajikan pada tabel 3.

Pengamatan pada menit ke 15 dan menit ke 60 terjadi perbedaan derajat *shivering* yang bermakna secara statistik antar kelompok G, O dan M ( $p < 0,05$ ). Perbandingan derajat *shivering* menit ke 60 pada kelompok G dan O bermakna secara statistik ( $p = 0,044$ ).

Tabel 3. Perbandingan Derajat *Shivering*

Menit ke-		Kelompok						p	p G vs O	p G vs M	p O vs M
		G		O		M					
		n	%	n	%	n	%				
Menit-0	0	31	96.9	31	93.9	32	100	0,373	0,373	0,576	0,317
	1	1	3.1	2	6.1	0	0.0				
	2	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
	3	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
Menit-15	0	28	87.5	24	72.7	31	96.9	0,023*	0,179	0,153	0,007**
	1	1	3.1	5	15.2	1	3.1				
	2	1	3.1	2	6.1	0	0.0				
	3	2	6.3	2	6.1	0	0.0				
	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
Menit-30	0	27	84.4	25	75.8	26	81.3	0,712	0,402	0,153	0,708
	1	3	9.4	5	15.2	1	3.1				
	2	1	3.1	2	6.1	5	15.6				
	3	1	3.1	1	3.0	0	0.0				
	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
Menit-45	0	20	71.4	22	66.7	27	87.1	0,147	0,372	0,683	0,057
	1	5	17.9	2	6.1	0	0.0				
	2	3	10.7	3	9.1	3	9.7				
	3	0	0.0	6	18.2	0	0.0				
	4	0	0.0	0	0.0	1	3.2				
Menit-60	0	22	81.5	20	60.6	22	84.6	0,045*	0,044**	0,892	0,045**
	1	4	14.8	5	15.2	1	3.8				
	2	1	3.7	2	6.1	2	7.7				
	3	0	0.0	5	15.2	1	3.8				
	4	0	0.0	1	3.0	0	0.0				
Menit-75	0	20	80.0	19	79.2	20	87.0	0,749	0,853	0,556	0,464
	1	3	12.0	1	4.2	1	4.3				
	2	1	4.0	2	8.3	1	4.3				
	3	0	0.0	2	8.3	1	4.3				

Menit-90	4	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0,222	0,578	0,186	0,084
	0	19	82.6	18	78.3	22	95.7				
	1	4	17.4	2	8.7	0	0.0				
	2	0	0.0	1	4.3	1	4.3				
	3	0	0.0	2	8.7	0	0.0				
Menit-105	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0,600	0,856	0,290	0,363
	0	16	94.1	22	95.7	19	100				
	1	1	5.9	0	0.0	0	0.0				
	2	0	0.0	1	4.3	0	0.0				
	3	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
Menit-120	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0,451	0,394	1,000	0,353
	0	16	100	21	95.5	19	100				
	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
	2	0	0.0	1	4.5	0	0.0				
	3	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0					

\*) Bermakna  $p < 0,05$ ; Kruskal Wallis. \*\*) Bermakna  $p < 0,05$ ; Mann Whitney test

G : kelompok perlakuan Granisetron

O : kelompok perlakuan Ondansetron

M : kelompok perlakuan Meperidine

Perbandingan luaran sekunder pada kelompok G, kelompok O dan kelompok M disajikan dalam tabel 4. Kejadian mual, muntah, sakit kepala, pusing, mengantuk, nyeri, hipotensi, bradikardia, takikardia, alergi

dan sedasi tetap terjadi pada ketiga kelompok perlakuan dengan insidensi yang rendah dan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), namun terdapat dua pasien yang mengalami alergi obat percobaan pada kelompok M yang bermakna secara klinis.

Tabel 4. Perbandingan Luar Sekunder

Luaran Sekunder		Kelompok						p
		G		O		M		
		n	%	n	%	n	%	
Mual	Ya	2	6.3	4	12.1	4	12.5	0,653
	Tidak	30	93.8	29	87.9	28	87.5	
Muntah	Ya	1	3.1	2	6.1	1	3.1	0,789
	Tidak	31	96.9	31	93.9	31	96.9	
Sakit kepala	Ya	1	3.1	2	6.1	1	3.1	0,789
	Tidak	31	96.9	31	93.9	31	96.9	
Pusing	Ya	1	3.1	3	9.1	4	12.5	0,386
	Tidak	31	96.9	30	90.9	28	87.5	
Mengantuk	Ya	3	9.4	2	6.1	4	12.5	0,670
	Tidak	29	90.6	31	93.9	28	87.5	
Nyeri	Ya	2	6.3	2	6.1	1	3.1	0,817
	Tidak	30	93.8	31	93.9	31	96.9	
Hipotensi	Ya	1	3.1	4	12.1	2	6.3	0,362
	Tidak	31	96.9	29	87.9	30	93.8	
Bradikardia	Ya	1	3.1	0	0.0	0	0.0	0,358
	Tidak	31	96.9	33	100	32	100	
Takikardia	Ya	7	21.9	8	24.2	8	25.0	0,954
	Tidak	25	78.1	25	75.8	24	75.0	
Alergi	Ya	0	0.0	0	0.0	2	6.3	0,126
	Tidak	32	100	33	100	30	93.8	
Sedasi	Ya	4	12.5	1	3.0	4	12,5	0,367
	Tidak	28	87.5	32	97.0	28	87,5	

\*) Bermakna  $p < 0,05$ , Chi-Square

G : kelompok perlakuan Granisetron

O : kelompok perlakuan Ondansetron

M : kelompok perlakuan Meperidine

Faktor resiko pencetus *shivering* di sajikan dalam Tabel 5. Hasil analisis univariat pada operasi orthopedi dan urologi bermakna secara klinis dan secara statistik ( $p=0,031$  dan  $p=0,042$ ) sebagai faktor resiko pencetus

*shivering*. Setelah itu variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$  di analisa dengan analisis multivariat dan didapatkan hasil operasi orthopedi bermakna sebagai faktor resiko pencetus *shivering* ( $p=0.019$ ).

Tabel 5. Faktor Resiko *Shivering*.

Variabel	Kejadian <i>Shivering</i>		p	Univariat			Multivariat		
	Ya	Tidak		OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	
Suhu ruang	20,77±1,04	20,87±1,14	0,691	0,93	0,63-1,36				
Suhu awal pasien	36,55±0,32	36,58±0,40	0,679	0,79	0,26-2,43				
Lama puasa	8,60±1,87	8,23±1,31	0,268	1,17	0,89-1,55				
Cairan masuk	114,5,1±382,1	125,9,2±657,5	0,354	1,00	0,99-1,00				
Jenis kelamin	L 21 (38,2%)	34 (61,8%)	0,622	1,24	0,53-2,87				
Jenis operasi	P 14 (33,3%)	28 (66,7%)							
Orthopedi	8 (50,0%)	5 (50,0%)	0,031*	12,0	1,2-115,4	0,019*	16,3	1,6-16,6	
	Digestif	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0,056	10,0	0,9-105,9	0,099	7,5	0,7-82,9
	Obsgyn	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,644	2,0	0,11-37,8	0,645	2,0	0,10-39,4
	Urologi	19 (43,2%)	25 (56,8%)	0,042*	9,1	1,1-76,4	0,058	8,1	0,9-71,5
Onkologi	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,373	4,0	0,2-84,2	0,490	2,9	0,1-65,4	
	Plastik	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,999	0	0-∞	1,000	0	0-∞
	BTKV	1 (7,7%)	12 (92,3%)						
	T4	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,110	1,22	0,96-1,57	0,071	1,31	0,9-1,7
	T6	5 (25,0%)	15 (75,0%)						
	T7	1 (50,0%)	1 (50,0%)						
	T8	6 (33,3%)	12 (66,7%)						
Tinggi badan	T9	0 (0,0%)	1 (100,0%)						
	T10	20 (51,3%)	19 (48,7%)						
	T12	0 (0,0%)	3 (100,0%)						
	BMI	23,28±3,71	22,83±3,68	0,562	1,03	0,92-1,16			

\*) Bermakna  $p < 0,05$  Univariat dan Multivariat Regresi Logistik

Faktor resiko pencetus *shivering* pada setiap jenis operasi di sajikan dalam Tabel 6. Tabel dibawah menunjukkan pada masing-masing jenis operasi, jumlah cairan masuk dan

suhu awal pasien berhubungan sebagai faktor resiko yang membuat pasien *shivering* ( $p < 0,001$  dan  $p = 0,044$ ).

Tabel 6. Faktor Resiko *Shivering* Pada Setiap Jenis Operasi.

		Jenis operasi							p
		Orthopedi	Digestif	Obsgyn	Urologi	Onkologi	Plastik	BTKV	
		(n=16)	(n=11)	(n=7)	(n=44)	(n=4)	(n=2)	(n=13)	
BMI	Mean	21.63	23.02	23.16	23.53	20.23	20.35	23.98	0,287
	SD	3.86	3.47	4.28	3.55	1.77	.64	4.01	
Lama puasa (jam)	Mean	8.81	8.36	7.71	8.25	8.00	8.00	8.69	0,716
	SD	2.56	1.21	.76	1.24	.00	.00	1.70	
Cairan masuk iv	Mean	1559.4	1160.9	1144.3	1010.68	1125	1625.00	1400.00	<0,001*
	SD	313.43	341.28	394.84	334.94	250.00	176.78	556.49	
Suhu ruang	Mean	21.31	20.55	20.71	20.55	21.00	21.00	21.43	0,089
	SD	.95	.69	.95	1.16	1.41	1.41	1.07	
Suhu pre	Mean	36.66	36.69	36.51	36.45	36.63	36.35	36.81	0,044*
	SD	.36	.39	.39	.36	.25	.07	.36	

\*) Bermakna  $p < 0,05$ , Mean ± SD) : One Way Anova

## Pembahasan

Mengacu kepada hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada kelompok G yaitu kelompok perlakuan dengan profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb dan kelompok O dengan profilaksis ondansetron 8 mg dapat mengurangi insidensi *shivering* paska anestesi spinal sama efektif seperti penggunaan meperidine namun dengan efek samping klinis yang minimal. Pemberian profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb secara klinis juga lebih banyak mengurangi *shivering* paska anestesi spinal dengan insidensi *shivering* 31,3% dibandingkan profilaksis ondansetron 8 mg dengan insidensi *shivering* 45,5% namun secara statistik tidak bermakna. Pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> untuk mencegah *shivering* dikaitkan dengan penghambatan neurotransmisi yang diperlukan untuk pengaturan suhu di hipotalamus.<sup>7,8</sup>

Dibandingkan penelitian terdahulu, Entezariasl, *et al* menyebutkan bahwa pemberian profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb intravena sebelum anestesi umum mencatat angka kejadian *shivering* paska operasi lebih banyak dibandingkan dengan ondansetron 4 mg intravena dan meperidine 25 mg intravena.<sup>9</sup> Pada penelitian ini pemberian profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb sama efektif dengan meperidine 0,4 mg/kgbb dalam mengurangi insidensi terjadinya *shivering* paska anestesi spinal namun lebih baik dari ondansetron 8 mg IV. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ma *et al* yang melakukan meta analisis terhadap 8 penelitian *randomized control trial* terhadap penggunaan granisteron dibandingkan palsebo menyebutkan bahwa granisetron efektif mencegah *shivering* paska operasi (*pooled risk ratio* [RR]: 0.30, 95% *confidence interval* [CI]: 0.24 to 0.39).<sup>10</sup> Memberikan bukti baru dan memperluas penggunaan granisetron selain untuk pencegahan mual dan muntah paska operasi.

Dari hasil pengamatan per satuan waktu terutama di menit ke 60 dapat disimpulkan bahwa pemberian granisetron 40 mcg/kgbb sebelum tindakan spinal dapat mengurangi keparahan derajat *shivering* sama efektif dengan pemberian meperidine 0,4 mg/kgbb dan lebih baik dibandingkan pemberian ondansetron 8 mg yang bermakna secara statistik ( $p=0,044$ ) karena tidak terjadi *shivering* grade 3 dan 4 pada menit tersebut. Granisetron secara kuat dan selektif berikatan dengan reseptor 5-HT<sub>3</sub> dengan konstanta pengikatan 0,26 nM dan menunjukkan afinitas pengikatan 4000-40.000 kali lebih besar untuk reseptor 5-HT<sub>3</sub> daripada sub tipe 5-HT lainnya, reseptor adrenergik, histaminergik dan opioid. Selektivitasnya terhadap reseptor 5-HT<sub>3</sub> dibandingkan jenis reseptor lainnya adalah diatas 1000:1. Karena sifat farmakologinya, granisetron terbukti menjadi antiemetik *rescue* yang efektif terhadap kegagalan profilaksis antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> lainnya. Granisetron ditoleransi dengan baik dengan efek samping yang ringan seperti sakit kepala, astenia, dan konstipasi, sehingga pemberian granisetron termasuk berkhasiat, aman, dan hemat biaya untuk pencegahan CINV.<sup>11</sup>

Penelitian Naumenko, *et al* menyebutkan bahwa reseptor 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>3</sub> saling berperan dalam mekanisme hipotermi yang berhubungan dengan reseptor serotonin 5-HT di otak tikus.<sup>12</sup> Penelitian Abdel-Gaffar, *et al* menyebutkan profilaksis granisetron dengan berbagai dosis (1mg dan 0,7 mg) pada operasi caesar dengan anestesi spinal efektif mengurangi terjadinya *shivering* perioperatif dibandingkan plasebo.<sup>13</sup> Penelitian Sajedi, *et al* menyebutkan profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb sebelum anestesi umum sama efektif dalam mencegah *shivering* paska anestesi seperti penggunaan meperidine 0,4 mg/kgbb dan tramadol 0,1 mg/kgbb.<sup>14</sup> Ma, *et al* menyebutkan pemberian granisetron

meningkatkan insidensi pasien dengan *shivering* derajat 0 (tidak terjadi *shivering*) (*pooled* RR 2.04, 95% CI 1.48 to 2.80) dan menurunkan insidensi *shivering* derajat 3 (*pooled* RR 0.43, 95% CI 0.27 to 0.69).<sup>10</sup>

Kejadian alergi menjadi perhatian khusus dikarenakan bermakna secara klinis pada obat percobaan meperidine 0,4 mg/kgbb IV di kelompok M. Ditemukan dua pasien yang mengalami alergi meperidine dengan gejala urtikaria, eritema, gatal di tempat penyuntikan, takikardia, dan terjadi reaksi anafilaksis pada satu pasien di kelompok G yang diberikan *rescue* meperidine 25 mg IV untuk mengatasi *shivering*. Kejadian alergi obat percobaan tidak terjadi di kelompok G dan O. Flacke *et al* menyebutkan bahwa dibandingkan obat golongan narkotika lain termasuk morphine, meperidine lebih menyebabkan pengeluaran histamin dan perubahan hemodinamik setelah di berikan secara intravena sebelum induksi. Tanda klinis seperti hipotensi, eritema, takikardi terjadi karena peningkatan konsentrasi histamin di plasma.<sup>15</sup>

Levy & Rockoff pada tahun 1982 melaporkan kejadian anafilaksis setelah pemberian meperidine 25 mg IV sebelum prosedur sigmoidoscopy. Reaksi anafilaksis ini terkait dengan peningkatan Imunoglobulin E yang spesifik terhadap meperidine.<sup>16</sup> Reaksi

anafilaksis terhadap opioid sebenarnya jarang terjadi, namun morfin dan meperidin menyebabkan pelepasan histamin nonimunologis lebih sering daripada golongan opioid lain. Diketahui antibodi IgE (IgE RIA atau RAST) terhadap morfin dan meperidine juga telah terdeteksi.<sup>17</sup>

Pada jenis operasi orthopedi di dapatkan hubungan yang kuat sebagai salah satu faktor resiko pencetus *shivering* dengan  $p = 0,019$  (OR 16,3 95% CI 1,6-16,6) sedangkan BMI, suhu awal pasien, suhu ruang, lama puasa, total cairan masuk, jenis kelamin dan ketinggian blok tidak berhubungan sebagai faktor resiko pencetus *shivering* pada penelitian ini. Operasi orthopedi menjadi faktor resiko yang bermakna sebagai pencetus *shivering* berhubungan dengan jumlah cairan masuk terbanyak kedua setelah bedah plastik dan lebih banyak di bandingkan jenis operasi lainnya. Menunjukkan ada hubungan antara banyaknya cairan masuk di operasi orthopedi yang membuat resiko *shivering* lebih tinggi. Suhu awal pasien juga menjadi salah satu faktor resiko pencetus *shivering* yang bermakna di antara jenis kelompok operasi pada penelitian ini, menunjukkan bahwa suhu awal pasien yang lebih rendah beresiko meningkatkan angka kejadian *shivering*.

## Kesimpulan

Penggunaan profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb intravena sebelum tindakan anestesi spinal lebih baik dalam mengurangi keparahan *shivering* yang terjadi dibandingkan pemberian ondansetron 8 mg intravena. Perlu diberikan profilaksis granisetron 40 mcg/kgbb sebelum tindakan anestesi spinal untuk mencegah *shivering* dan mengurangi keparahan *shivering*. Perlu dilakukan penelitian dengan suhu kamar operasi yang sama serta perlu alat monitoring suhu cairan intravena dan cairan irigasi.

## Daftar Pustaka

1. Alfonsi, 2001. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs* 61:2193-2205.
2. Crowley, L. J. & Buggy, D. J., 2008. Shivering and Neuraxial Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 33(3): 241-52.
3. Isngadi, I., Jaya W., Fardian D., 2019. The effect of low-dose granisetron on



- shivering in subarachnoid block. *Bali J Anaesthesiol* 3:166-9.
4. Jain, A., Gray, M., Slisz, S., Haymore, J., Badjatia, N. & Kulstad, E., 2018. Shivering Treatments for Targeted Temperature Management: A Review. *J Neurosci Nurs* 50(2):63-67.
  5. Kabade, S. D., Venkatesh, Y., Karthik, S. & Kumar, V., 2016. Comparative Study of Granisetron Versus Pethidine for the Prevention of Perioperative Shivering Under Spinal Anesthesia. *Karnataka Anaesthesia Journal* 2(1):14-18.
  6. Hammel, H., 1968. Regulation of internal body temperature. *Ann Rev Physiol* Volume 30:641-710.
  7. Jo, YY., Kwak, HJ., Lee, MG., Lim, OK., 2013. Effect of palonosetron on postanesthetic shivering after propofol-remifentanyl total intravenous anesthesia. *J Anesth* 27(4):535-40. doi: 10.1007/s00540-013-1556-1. Epub 2013 Jan 20. PMID: 23334613.
  8. Matsota, PK., Koliantzaki, IK., Kostopanagiotou GG., 2019. Pharmacological Approach for the Prevention of Postoperative Shivering: A Systematic Review of Prospective Randomized Controlled Trials. *Asian J Anesthesiol* 57(3):66-84. doi: 10.6859/aja.201909\_57(3).0002. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31842530.
  9. Entezariasl, M., Zandian, H. & Isazadehfar, K., 2019. The effect of granisetron, ondansetron, and pethidine in preventing postoperative shivering: controlled clinical trial. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.2.19384/v1>, 23 December.
  10. Ma, J., Si, B., Liang, X., Cui, D., Pan, D., Wang, Z., 2019. Review Article: Prophylactic granisetron for prevention of postoperative shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 12(9):11027-11036.
  11. Tan M., 2003. Granisetron: new insights into its use for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother* 4(9): pp. 1563-71. doi: 10.1517/14656566.4.9.1563. PMID: 12943486.
  12. Naumenko, VS., Kondaurova, EM. & Popova, NK., 2009. Central 5-HT<sub>3</sub> Receptor-Induced Hypothermia in Mice: Interstrain Differences and Comparison With Hypothermia Mediated via 5-HT<sub>1A</sub> Receptor. *Neurosci Lett* 465(1):50-4 doi: 10.1016/j.neulet.2009.09.005.
  13. Abdel-Ghaffar, H.S & Moeen, SM., 2019. Prophylactic Granisetron for post-spinal anesthesia shivering in Caesarean Section: a randomized controlled clinical study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 63(3):381-388.
  14. Sajedi, P., Yaraghi, A., Moseli HA., 2008. Efficacy of granisetron in preventing postanesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 46(4):166-70. doi: 10.1016/S1875-4597(09)60004-7. PMID: 19097963.
  15. Flacke JW., Flacke WE., Bloor BC., Van Etten AP., Kripke BJ. 1987 Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 66(8):723-30. PMID: 2440351.
  16. Levy, Jerrold, H., Rockoff., Mark, A., 1982. Anaphylaxis to Meperidine, *Anesthesia & Analgesia* Volume 61(3):301-303.
  17. Hepner, DL., Castells, MC., 2003 Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg.* 97(5):1381-1395. doi: 10.1213/01.ANE.0000082993.84883.7D. PMID: 14570656.



This work is licensed under a **Creative Commons  
Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0  
International**