

PENELITIAN

PERBANDINGAN DAYA GUNA KOMBINASI ONDANSETRON  
4mg DAN DEXAMETHASONE 8mg DENGAN GRANISETRON  
3mg DALAM MENCEGAH MUAL MUNTAH PADA PASIEN  
BERISIKO TINGGI PASCAOPERASI  
TRAKTUS GASTROINTESTINAL

Karlina Mahardieni, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti\*, Djayanti Sari\*

*Peserta program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif*

*FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

*\*Dokter anestesi dan staff pengajar program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif*

*FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Mual dan muntah pascaoperasi (*Postoperative Nausea and Vomiting/ PONV*) adalah salah satu efek samping yang sering terjadi setelah tindakan anestesi umum, terjadi pada 24 jam pertama paska operasi dan terjadi sebanyak 30 – 70 % pada pasien rawat inap. PONV sangat dihindari oleh pasien dan anesthesiologis.

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui daya guna kombinasi dexamethasone 8mg dan ondansetron 4mg dengan granisetron 3mg dalam mencegah mual muntah pada pasien berisiko tinggi yang menjalani operasi traktus gastrointestinal.

**Metode Penelitian:** Rancangan penelitian uji klinis acak terkontrol. Subyek penelitian sebanyak 80 pasien, usia 18-60 tahun, status fisik ASA I dan II yang menjalani operasi traktus gastrointestinal. Pasien dibagi menjadi dua kelompok. Setiap kelompok mendapatkan kombinasi ondansetron 4mg IV dan dexamethasone 8mg IV atau granisetron 3mg IV. Analisis data dilakukan dengan menentukan skor mual muntah pascaoperasi selama 24 jam, efek samping, kebutuhan rescue antiemetik, insiden dan severitas PONV, penambahan fentanyl dan neostigmine, status hidrasi dan lama operasi.

**Hasil Penelitian:** Insiden PONV pada kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone sebesar 12,5%. Insiden PONV kelompok granisetron pada penelitian ini sebesar 10%. Walaupun ada perbedaan sedikit dari insiden tersebut, namun secara statistic insiden PONV pada penelitian ini tidak berbeda bermakna. Pada penelitian ini tidak terjadi efek samping pada kedua kelompok.

**Kesimpulan:** Daya guna kombinasi ondansetron 4mg IV dan dexamethasone 8mg IV dibandingkan dengan granisetron 3mg IV dalam mencegah mual muntah pada pasien berisiko tinggi yang menjalani operasi traktus gastrointestinal secara statistic tidak berbeda bermakna.

**Kata kunci:** PONV, ondansetron, dexamethasone, granisetron, mual, muntah

**ABSTRACT**

**Background.** PONV is one of the side effects that often occur after general anesthesia, occurs in the first 24 hours post surgery and occurs in as many as 30 - 70 % of hospitalized patients. PONV greatly avoided by patients and anesthesiologists.

**Objective.** To compare the efficacy of ondansetron 4mg IV-dexamethasone 8mg IV combination with granisetron 3mg IV for preventing of postoperative nausea and vomiting (PONV) in high risk patient in gastrointestinal tract operation.

**Methods.** The research design was randomized control trial (RCT) study with the total of 80 patients, aged 18-60 years old, physical status ASA I and II who underdure gastrointestinal tract operation recruited. Data analysis is done by determined PONV score, side effect, rescue antiemetic needed, incidence and severity of PONV, fentanyl and neostigmine added, fluid status and duration of operation.

**Results.** Incidence PONV of ondansetron-dexamethasone group is 12,5%. Incidence PONV of granisetron group is 10%. There was no significant difference of incidence PONV between these groups. In this study there was no side effect between these groups.

**Conclusions.** Efficacy of ondansetron 4mg IV-dexamethasone 8mg IV combination with granisetron 3mg IV for preventing of postoperative nausea and vomiting (PONV) in high risk patient in gastrointestinal tract operation was no significant difference.

**Keywords:** PONV, ondansetron, dexamethasone, granisetron, mual, muntah

## A. LATAR BELAKANG

Postoperative nausea and vomiting (PONV) adalah gejala mual muntah pascaoperasi dan merupakan kondisi yang sering terjadi serta mengganggu pasien. Insiden muntah secara umum terjadi sekitar 30%, insiden mual sekitar 50% dan kejadian PONV dapat mencapai 80%. Lebih dari 40 juta pasien yang menjalani operasi di Amerika Serikat dan lebih dari 100.000 (sekitar 30%) pasien mengalami PONV.<sup>1</sup> Risiko ini meningkat sampai dengan 61-79% ketika terdapat 3-4 faktor risiko (jenis kelamin perempuan, tidak merokok, riwayat *morning sickness*, penggunaan opioid pasca operasi dan riwayat PONV). PONV yang tidak tertangani dapat menyebabkan waktu inap di *postanesthesia care unit* (PACU) memanjang dan meningkatkan biaya perawatan di rumah sakit. Tujuan pemberian profilaksis PONV adalah untuk menurunkan insiden PONV dan ketidaknyamanan pasien serta biaya perawatan kesehatan.<sup>1,2,3</sup>

Fisiologi mual muntah terjadi akibat dari tiga komponen refleksi muntah, mekanisme PONV sebaiknya dicegah pada setiap pasien, namun pada pasien yang berisiko rendah direkomendasikan tidak diberikan profilaksis. Faktor-faktor yang memengaruhi PONV bisa berhubungan dengan pasien, anestesi atau operasi. Faktor anestesi yang berhubungan dengan PONV antara lain: penggunaan agen volatil, *nitric oxide*, opioid intraoperatif dan pascaoperasi dan dosis tinggi neostigmine. Faktor pasien yang berhubungan dengan PONV antara lain: jenis kelamin perempuan, riwayat PONV dan *morning sickness* sebelumnya serta tidak merokok. Faktor operasi yang berhubungan dengan PONV antara lain: operasi lama (setiap 30 menit durasi operasi memanjang, risiko PONV meningkat 60%)

dan tipe operasi tertentu, misalnya operasi intra abdomen, operasi genikologi, laparoskopi, operasi payudara, THT dan strabismus.<sup>4</sup>

Antiemetik yang saat ini digunakan bekerja pada empat sistem reseptor utama yang melibatkan etiologi PONV yaitu reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D<sub>2</sub>), histaminergik (H<sub>1</sub>) atau serotonergik (*5-hydroxytryptamine* atau 5HT<sub>3</sub>). Obat-obat antiemetik profilaksis yang sering diteliti antara lain ondansetron, dexametason dan granisetron. Pada obat antiemetik antagonis 5-HT<sub>3</sub> (misal ondansetron dan granisetron) bekerja mengikat reseptor serotonin di CTZ dan di aferen vagal di traktus gastrointestinal. Sedangkan mekanisme kerja pada obat kortikosteroid belum diketahui dengan pasti. Terdapat dugaan bahwa antagonis prostaglandin, pelepasan endorfin dan penurunan triptofan memegang peranan dalam efek antiemetik. Dexamethasone dapat menurunkan insiden PONV dan memiliki beberapa keuntungan antara lain: murah, tidak memiliki efek sedatif dan durasi kerja yang panjang.<sup>5</sup>

Baik penelitian yang dilakukan oleh Ajani A *et al.* (2013), Daria U dan Kumar V (2012), Dabbous A *et al.* (2010), Mendes M *et al.* (2009), Bano F *et al.* (2008), Erhan *et al.* (2007), Oloando L *et al.* (1996) menerangkan bahwa penggunaan antiemetik profilaksis secara tunggal baik ondansetron, dexamethasone maupun granisetron menunjukkan hasil yang bervariasi. Dalam mencegah mual muntah pasca operasi, dexamethasone sebagai agen tunggal memiliki insiden PONV sebesar 60-62,5% sedangkan ondansetron 35-80% dan granisetron 80%.

Dexamethasone merupakan obat antiemetik yang efektif meskipun mekanisme kerjanya belum diketahui pasti. Mekanisme kerja obat

dexamethasone diduga menghambat produksi atau sekresi serotonin di pusat dan perifer serta menghambat sintesa prostaglandin di sentral. Dexamethasone memiliki durasi kerja yang panjang dan biaya yang murah sehingga obat ini menjadi pilihan tatalaksana PONV. Pada ondansetron dan granisetron dimana merupakan antagonis reseptor serotonin telah menjadi profilaksis dan terapi PONV yang efektif. Obat tersebut memiliki sedikit efek samping.<sup>3,6</sup>

Antagonis reseptor serotonin telah membuktikan efektivitas dalam mencegah PONV. Granisetron memiliki selektivitas dan efek antiemetik lebih poten dan durasi kerja yang panjang daripada ondansetron. Pada tahun 2003, *American Society of Anesthesiologists (ASA) Task Force on Postanesthetic Care* menjelaskan mengenai panduan praktis rekomendasi profilaksis dan terapi PONV. Panduan tersebut merekomendasikan penggunaan antagonis reseptor serotonin bersamaan dengan obat antiemetik lainnya seperti dexamethasone dalam pencegahan dan terapi PONV. Terapi multimodal dengan dua atau lebih antiemetik telah menunjukkan efektivitas pada pasien dengan risiko tinggi PONV.<sup>6</sup>

Penggunaan kombinasi terapi antiemetik menurunkan risiko PONV. Secara umum, terapi kombinasi lebih unggul dibandingkan terapi monoterapi pada profilaksis PONV (Chatterjee S., et al. 2011). Optimalisasi terapi tercapai pada kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Dari penelitian Anjani A et al. (2013), Daria U., Kumar V (2012), Dabbous A et al. (2010), Mendes M et al. (2009), Bano F et al. (2008) dan Oloando L (1996) didapatkan bahwa kombinasi obat ondansetron dan dexamethasone tidak mengalami PONV sebesar 80%.

Beberapa prosedur operasi yang berhubungan dengan insiden tingginya PONV termasuk prosedur genikologik atau abdomen, operasi kepala dan leher, operasi mata dan prosedur laparoskopik. Kejadian muntah yang tinggi biasanya terjadi pada operasi abdomen karena adanya manipulasi vagal dan aferen mekanoreseptor splanik. Hal tersebut mengakibatkan pelepasan serotonin, prostaglandin dan peptida lainnya yang memicu muntah. Pada operasi abdomen terjadi lambatnya pengosongan

gaster dan penurunan motilitas usus. Pada operasi genikologi juga berhubungan dengan insiden PONV yang tinggi. Rangsang aferen dari uterus dan serviks juga berperan seperti halnya pada manipulasi usus.<sup>7,8</sup>

## B. METODE PENELITIAN

Pasien yang diikuti dalam penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi meliputi pasien status fisik ASA I-II, perempuan usia 18-60 tahun, prosedur operasi bedah elektif traktus gastrointestinal dengan anestesi umum teknik intubasi, kooperatif, bersedia menjadi peserta penelitian dan menandatangani surat pernyataan persetujuan keikutsertaan dalam penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi mempunyai penyakit gastrointestinal dan atau vestibuler yang manifestasi keluhannya berupa mual/muntah, merokok, mual dan muntah dalam 24 jam terakhir, mendapatkan terapi kortikosteroid dalam 24 jam terakhir, alergi terhadap obat dan makanan, hipertensi, diabetes mellitus, riwayat *motion sickness*, BMI > 25kg/m<sup>2</sup>, riwayat penggunaan alkohol dan pasien hamil atau kemungkinan hamil dengan kriteria *Drop Out* yaitu pasien masih membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik pascaoperasi.

Penelitian menggunakan studi uji klinis acak terkontrol dengan *randomized controlled trial (RCT)*. Sampel penelitian sebanyak 80 pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu Kelompok K mendapatkan kombinasi ondansetron 4 mg IV dan dexamethasone 8 mg IV sedang kelompok G mendapatkan granisetron 3 mg IV. Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran UGM, sebelum dilakukan penelitian, pasien harus sudah menyetujui dan menandatangani surat persetujuan ikut serta dalam penelitian, setelah sebelumnya pasien mendapat penjelasan mengenai hal yang berhubungan dengan penelitian tersebut baik secara lisan maupun secara tertulis. Prosedur penelitian selanjutnya adalah: setelah pasien masuk di ruang operasi, dipasang monitor EKG, NIBP dan saturasi oksigen. Dengan premedikasi midazolam 0,5 mg/kgBB IV, fentanyl 1-2 µg/kgBB IV, induksi propofol 2 mg/kgBB IV, fasilitas intubasi menggunakan rocuronium 0,6 mg/kgBB IV. Pemeliharaan anestesi dengan menggunakan

O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O dan isoflurane. Setelah ekstubasi, pasien dipindahkan ke ruang pemulihan. Setelah pasien sadar penuh, dengan skor *Ramsay* nol, lalu PONV dinilai pada jam ke 0, jam ke 0-4 dan jam ke 4-24. Pasien dinilai PONV postoperatif dengan skala PONV. Skala PONV dinyatakan dengan angka Skor 0: tidak mual/ muntah, Skor 1: mual saja, Skor 2: *retching* (menjeruak), Skor 3 : mual diikuti muntah.

**C. HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan pada pasien berisiko tinggi yang menjalani operasi abdomen dengan anestesi umum dengan intubasi di Rumah Sakit RSUP dr. Sardjito bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini telah dilakukan uji Kappa pada calon pelaksana penelitian. Perhitungan uji Kappa didapatkan nilai 0,8 yang berarti kesepakatan kuat. Banyak

keputusan menyatakan kesepakatan 0,8 sebagai kesepakatan minimum antar penilai.

Data demografi subyek penelitian (tabel 1) yang meliputi umur, berat badan, BMI (*Body Mass Index*), dan lama operasi pada kedua kelompok diuji menggunakan *independent sample t-test*, sedangkan untuk jenis operasi dan status fisik ASA diuji menggunakan *chi-square*. Berdasarkan analisis memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna data demografi kedua kelompok penelitian ( $p > 0,05$ ) yang artinya kedua kelompok memiliki karakter yang homogen atau setara, sehingga kedua kelompok penelitian layak untuk dibandingkan. Pada tekanan rerata dan tekanan darah diastolik lebih tinggi pada kelompok kombinasi ondansetron 4mg IV dibandingkan kelompok granisetron 3mg IV dan berbeda bermakna secara statistik. Namun, tekanan rerata dan tekanan darah diastolik kedua kelompok masih dalam kategori normal secara klinis.

**Tabel 1.** Data Demografi

Variabel	Kelompok K (N= 39) Mean ± SD	Kelompok G (N=39) Mean ± SD	p
Umur (th)	44,28 ± 14,21	44,59 ± 13,29	0,896
Berat badan (kg)	54,67 ± 7,08	54,05 ± 7,89	0,585
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,84 ± 1,91	21,73 ± 2,27	0,707
Hemodinamik:			
- Tekanan rerata (mmHg)	93,40 ± 9,31	89,08 ± 8,25	0,026*
- Tekanan darah sistolik (mmHg)	127,07 ± 11,72	120,43 ± 11,67	0,151
- Tekanan darah diastolik (mmHg)	76,56 ± 8,98	73,41 ± 8,21	0,012*
- Laju nadi (kali permenit)	88,20 ± 10,69	85,12 ± 12,29	0,248
- Saturasi oksigen (%)	98,96 ± 1,39	98,94 ± 1,00	0,605
ASA			
- I	9 (23,0%)	17 (44 %)	0,098
- II	30 (75,0%)	22 (56%)	

\*p < 0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa insiden PONV baik pada kelompok K dan kelompok G yang menjalani tindakan manipulasi traktus gastrointestinal non minimal terjadi PONV sebesar

5%. Pada manipulasi traktus gastrointestinal minimal tidak terdapat insiden PONV. Namun secara statistik menunjukkan tidak berbeda bermakna dari kedua kelompok  $p > 0,05$ .

**Tabel 2.** Perbandingan skor mual muntah pasca operasi antara kelompok K dan G dalam interval waktu jam ke 0

Jam ke 0	Skor PONV	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
		Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
0	0	20 (100%)	20 (100%)	1,000	18 (95%)	19 (100%)	1,000
1	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
2	0	0 (0%)	0 (0%)		1 (5%)	0 (0%)	
3	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa insiden PONV pada kelompok yang menjalani tindakan manipulasi traktus gastrointestinal minimal terdapat 10% kelompok K dan 5% kelompok G yang mengalami PONV. Sedangkan pada kelompok tindakan manipulasi traktus gastrointestinal non

minimal yang mengalami PONV pada kelompok K sebesar 5% dan G sebesar 10%. Namun secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna mual muntah pasca operasi dari kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 3.** Perbandingan skor mual muntah pasca operasi antara kelompok K dan G dalam interval waktu jam ke 0-4

Jam ke 0-4	Skor PONV	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
		Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
0	0	18 (90%)	19 (95%)	1,000	18 (95%)	17 (90%)	1,000
1	1	1 (5%)	1 (5%)		1 (5%)	1 (5%)	
2	1	1 (5%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5%)	
3	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa tidak terdapat insiden PONV pada kedua kelompok baik

yang menjalani manipulasi traktus gastrointestinal minimal dan non minimal.

**Tabel 4.** Perbandingan skor mual muntah pasca operasi antara kelompok K dan G dalam interval waktu jam ke 4-24

Jam ke 4-24	Skor PONV	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
		Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
0	0	20 (100%)	20 (100%)	1,000	19(100%)	19(100%)	1,000
1	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
2	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
3	0	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 5 diketahui bahwa pada kedua kelompok K dan G baik yang menjalani tindakan manipulasi traktus gastrointestinal

minimal dan non minimal tidak mengalami efek samping pascaoperasi.

Tabel 5. Efek samping pascaoperasi antara kelompok K dan G

Efek Samping	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
<i>Dizzines</i>	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Nyeri kepala	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Kemerahan	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Reaksi alergi	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 6 diketahui bahwa tindakan manipulasi traktus gastrointesinal minimal kelompok K dan pada tindakan manipulasi traktus gastrointesinal non minimal pada kedua kelompok K dan G sebesar 5%. Namun, dari statistik disimpulkan hal tersebut tidak perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ).

Tabel 6. Perbandingan *rescue* antiemetik antara kelompok K dan G

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
<i>Rescue</i> (+)	1 (5%)	0 (0%)	1,000	1 (5%)	1 (5%)	1,000
<i>Rescue</i> (-)	19 (95%)	20 (100%)		17 (95%)	17 (95%)	

Berdasarkan tabel 7 diketahui bahwa insiden PONV pada kelompok operasi manipulasi traktus gastrointesinal minimal kelompok K terdapat 10% dan kelompok G 5%, sedangkan pada kelompok operasi traktus gastrointesinal non minimal kelompok K terdapat 5% dan kelompok G 10%.

Tabel 7. Insiden PONV antar kedua kelompok

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
Insiden	2 (10%)	1 (5%)	1,000	1 (5%)	2 (10%)	1,000

PONV *score* 1 dan 2 terjadi pada kelompok K dengan manipulasi traktus gastrointestinal minimal sebesar 10% sedangkan pada tindakan traktus gastrointesinal non minimal pada kelompok G 10% dan kelompok K 10%. Kedua kelompok tidak ada subjek dengan PONV *score* 3. Dari hasil statistik didapatkan tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ).

Tabel 8. Severitas PONV antar kedua kelompok

Severitas	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
1	1 (5%)	1 (5%)	1,000	1 (5%)	1 (5%)	1,000
2	1 (5%)	0 (0%)		1 (5%)	1 (5%)	
3	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 9 diketahui bahwa terdapat 15% kelompok K dan 35% kelompok G yang mendapat penambahan fentanyl dan menjalani operasi manipulasi traktus gastrointestinal minimal. Sedangkan pada jenis operasi manipulasi traktus gastrointesinal non minimal terdapat

53% kelompok K dan 26% kelompok G yang mendapatkan penambahan fentanyl. Namun, dari

statistik disimpulkan hal tersebut tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 9.** Penambahan pemberian fentanyl antara kedua kelompok

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=20)	Nilai p
Penambahan Fentanyl	3 (15%)	7 (35%)	0,786	10 (53%)	5 (26%)	0,813
Tidak ada penambahan Fentanyl	17 (85%)	13 (65%)		9 (47%)	14 (74%)	

Berdasarkan tabel 10 diketahui bahwa terdapat 20% kelompok K dan 15% kelompok G yang mendapat penambahan neostigmine dan menjalani operasi manipulasi traktus gastrointestinal minimal. Sedangkan pada jenis operasi manipulasi

traktus gastrointestinal non minimal terdapat 10 % kelompok G yang mendapatkan penambahan neostigmine. Dari statistik disimpulkan hal tersebut tidak perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 10.** Penambahan pemberian neostigmin antara kedua kelompok

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
Penambahan Neostigmine	4 (20%)	3 (15%)	1,000	0 (0%)	2 (10%)	1,000
Tidak ada penambahan Neostigmine	16 (80%)	17 (85%)		19 (100%)	17 (90%)	

Berdasarkan tabel 11 diketahui bahwa status hidrasi baik pada kedua kelompok K dan G yang menjalani operasi manipulasi traktus gastrointestinal minimal dinilai cukup baik. Sedangkan pada kelompok K yang menjalani operasi

traktus gastrointestinal non minimal terdapat 5% yang mengalami status hidrasi kurang, namun secara statistik hal tersebut tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 11.** Status hidrasi antara kedua kelompok

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
Status hidrasi cukup	20 (100%)	20 (100%)	1,000	18 (95%)	19 (100%)	1,000
Status hidrasi kurang	0 (0%)	0 (0%)		1 (5%)	0 (0%)	

Berdasarkan tabel 12 diketahui bahwa lama operasi pada tindakan manipulasi traktus gastrointestinal non minimal lebih lama daripada

lama operasi pada tindakan manipulasi traktus gastrointestinal minimal.

Tabel 12. Lama operasi antara kedua kelompok

	Manipulasi traktus gastrointestinal minimal			Manipulasi traktus gastrointestinal non minimal		
	Kelompok K (N=20)	Kelompok G (N=20)	Nilai p	Kelompok K (N=19)	Kelompok G (N=19)	Nilai p
Lama operasi	116,5 menit	104 menit	1,000	180,26menit	166,58menit	1,000

#### D. PEMBAHASAN

*Postoperative Nausea and Vomiting* (PONV) merupakan komplikasi paling sering terjadi setelah pasien mengalami pembiusan dan operasi tertentu. PONV dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor yang berhubungan dengan operasi dan anestesi yang mempengaruhi PONV tidak dibedakan diantara kedua kelompok. Pemilihan pasien dengan risiko tinggi PONV adalah wanita usia 18-60 tahun, tidak merokok dan yang menjalankan operasi traktus gastrointestinal. Pada penelitian ini semua faktor-faktor tersebut disamakan di kedua kelompok. Seluruh pasien menjalani prosedur premedikasi, teknik anestesi dan penanganan pascaoperasi yang sama.

Data demografi subyek penelitian yang meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, BMI, lama operasi, status fisik dan jenis operasi pada kedua kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok mempunyai karakteristik data yang homogen, sehingga layak untuk dibandingkan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian mual muntah pascaoperasi antara lain faktor pasien, faktor anestesi dan faktor operasi.<sup>4</sup> Faktor pasien yang berhubungan dengan PONV antara lain: jenis kelamin perempuan, riwayat PONV dan *morning sickness* sebelumnya serta tidak merokok. Faktor pasien yang dikendalikan pada penelitian ini antara lain jenis kelamin wanita, usia 18-60 tahun dan tidak merokok. Faktor anestesi yang berhubungan dengan PONV antara lain: penggunaan agen volatil, *nitric oxide*, opioid intraoperatif dan pascaoperasi dan dosis tinggi neostigmine. Faktor anestesi yang dikontrol pada penelitian ini yaitu dilakukan teknik pembiusan umum intubasi yang menggunakan opioid pada saat induksi, selama operasi menggunakan N<sub>2</sub>O, penambahan fentanyl dan status hidrasi selama operasi serta kejadian

penambahan neostigmin pada saat ektubasi. Status volume cairan tubuh selama operasi mempengaruhi kejadian PONV. Pada penelitian ini status cairan pasien dinilai dari *urine output* selama operasi. Pada hasil penilaian statistik didapatkan status cairan kedua kelompok dinilai cukup (tabel 11).

Faktor operasi yang berhubungan dengan PONV antara lain: operasi lama (setiap 30 menit durasi operasi memanjang, risiko PONV meningkat 60%) dan tipe operasi tertentu, misalnya operasi intra abdomen, operasi genikologi, laparoskopi, operasi payudara, THT dan strabismus. Sedangkan pada faktor operasi dikendalikan dengan jenis prosedur operasi yang melibatkan traktus gastrointestinal dimana teknik tersebut manipulasi traktus gastrointestinal minimal dan non minimal. Setelah dilakukan uji statistik semua variabel selama operasi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna sehingga kedua kelompok mempunyai data yang homogen dan dapat diperbandingkan. Sehingga, faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil atau yang menyebabkan bias dalam penelitian ini (skor PONV, efek samping, *rescue* antiemetik dan penambahan fentanyl dan neostigmine) dapat dikendalikan.

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa insiden PONV pada teknik manipulasi traktus gastrointestinal minimal kedua kelompok pada jam ke 0 lebih rendah dibandingkan dengan insiden PONV pada teknik manipulasi traktus gastrointestinal non minimal pada kedua kelompok. Insiden PONV pada jam ke 0-4 paling tinggi dibandingkan pada jam ke 0 dan jam ke 4-24. Insiden PONV pada jam ke 0-4 lebih banyak terjadi pada manipulasi traktus gastrointestinal non minimal yang mendapat granisetron. Hal ini sesuai dengan penelitian Bendre *et al* yaitu didapatkan bahwa kombinasi dexamethasone dan ondansetron lebih superior dalam mencegah mual muntah pascaoperasi pada



jam ke 4 pada jenis operasi laparoskopi. Kejadian PONV jam ke 0-4 pada teknik manipulasi traktus gastrointestinal minimal kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone sedikit lebih banyak dibandingkan dengan kelompok granisetron. Pada penelitian Alghanem dan Gautam menyatakan bahwa ondansetron kurang efektif dalam mencegah mual sampai dengan jam ke 4 pascaoperasi dan dexamethasone kurang efektif dalam mencegah mual muntah diawal durasi kerjanya. Hal ini dijelaskan pada penelitian Hendrik pada tahun 2009 mengenai varian serotonin yang mempengaruhi PONV. Variasi genetik pada  $5HT_3$  dapat memodulasi mual muntah. Subunit reseptor  $5HT_3$  yang dikenal saat ini antara lain  $5HT_{3A-E}$ . Subunit  $5HT_{3A}$  (HTR3A) dan  $5HT_{3B}$  (HTR3B) terletak di kromosom 11q23.1 dan keduanya banyak terdapat di otak dan intestinal. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa kadar HTR3A dan HTR3B masih banyak pada 6 jam pascaoperasi, sehingga rangsang mual muntah masih muncul pada periode tersebut walaupun sudah mendapatkan terapi antiemetik. Pada jam ke 4-24 pada kedua kelompok tidak mengalami PONV. Hasil tersebut terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Bestas dimana tidak terjadi PONV pada jam 2-24 pada pasien yang mendapat ondansetron atau granisetron yang menjalani operasi cholelistektomi. Hal ini juga disampaikan pada meta-analisa Maitra *et al* bahwa insiden PONV pada jam ke 24 tidak terjadi pada semua jenis obat antiemetik. Pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh rangsangan terhadap ekskresi serotonin menurun dimana pengaruh obat-obatan anestesi sudah tereliminasi dan tidak terdapat manipulasi pada traktus gastrointestinal.

Pada penelitian Oloando, Bano, Dabbuus dan Mendes insiden PONV pada kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone berkisar antara 11-19,05%, sedangkan pada penelitian ini sebesar 15%. Pada insiden PONV kelompok granisetron pada penelitian Ommid dan Hessami yaitu berkisar antara 12-20% dan pada penelitian ini sebesar 20%. Walaupun ada perbedaan sedikit dari insiden tersebut, namun secara statistik insiden PONV pada penelitian ini tidak berbeda bermakna dengan penelitian sebelumnya.

Ada beberapa hal yang menyebabkan hipotesa pada penelitian ini tidak berbeda bermakna. Pertama, adanya kemungkinan reseptor PONV spesifik yang memberikan peranan dalam menghambat terjadinya mual muntah. *American Society of Anesthesiologists Task Force on PONV* merekomendasikan penggunaan antagonis serotonin bersamaan dengan obat lain (seperti dexamethasone) sebaiknya digunakan untuk mencegah PONV. Dari penelitian Anjani A *et al* (2013), Daria U. dan Kumar V (2012), Doabbous A *et al* (2009), Bano F *et al* (2008) dan Oloando L (1996) didapatkan bahwa insiden PONV dengan pemberian kombinasi obat ondansetron dan dexamethasone sebesar 20%. Dari penelitian Henzi Iris tahun 1999 menyatakan bahwa dexamethasone sebaiknya dikombinasi dengan antiemetik lain terutama golongan antagonis serotonin. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa kortikosteroid dapat mengurangi kadar 5-hidroksi triptofan pada jaringan neural dengan mengurangi *precursor* triptofan, antiinflamasi kortikosteroid mencegah pelepasan serotonin di usus dan mempotensiasi efek utama antiemetik lainnya dengan sensitisasi farmakologi reseptor obat tersebut. Namun dalam penelitian ini tidak memberikan hasil yang berbeda bermakna secara statistik pada kelompok terapi kombinasi (ondansetron dan dexamethasone) dan terapi tunggal (granisetron). Hal ini dimungkinkan reseptor prostaglandin yang dihambat oleh dexamethasone tidak memberikan efek potensiasi dalam hal mencegah mual muntah. Adapun kemungkinan reseptor lain atau *subtype* lain dari serotonin yang dimiliki granisetron menyebabkan potensi dan durasinya lebih baik (Blower P, Aapro M., 2002). Berdasarkan Richard dan Malgorzata dalam bukunya *Serotonin Receptors and Drugs Affecting Serotonergic Neurotransmission* reseptor disampaikan bahwa reseptor kerja granisetron memiliki afinitas pada reseptor serotonin lain seperti  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{1A'}$ ,  $5HT_{1B/C}$  atau  $5HT_{2}$ , alpha-1, alpha-2, atau beta-adenoreseptor yang membedakan pada reseptor ondansetron yang bekerja tidak spesifik.<sup>10,11</sup>

Kedua, lama operasi bervariasi yang tidak dapat dikendalikan. Lama anestesi dimana berhubungan erat dengan lama operasi dapat memprediksi risiko

PONV, karena lama anestesi menggambarkan paparan pasien terhadap rangsangan emetogenik seperti gas volatile dan opioid intraoperatif. Semakin lama durasi operasi, maka semakin banyak paparan agen anestesi penyebab PONV seperti N<sub>2</sub>O. Pada penelitian ini lama operasi manipulasi traktus gastrointestinal minimal dan non minimal pada kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone sedikit lebih lama dibandingkan dengan kelompok granisetron. Sehingga, pada penelitian ini lama operasi menyebabkan insiden PONV kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone lebih tinggi dibandingkan kelompok granisetron.

Ketiga, adanya kemungkinan penambahan obat-obatan lain selama operasi yang dapat meningkatkan risiko kejadian PONV antara lain fentanyl dan neostigmine. Penggunaan opioid intraoperatif dan pascaoperasi meningkatkan risiko PONV. Sehingga, strategi pembiusan dengan mengurangi pemberian opioid menjadi efektif dalam mengurangi risiko kejadian PONV. Dalam konsensus tata laksana PONV merekomendasikan penggunaan minimal opioid pada intraoperatif dan pascaoperasi untuk mengurangi insidens PONV. Opioid mengurangi tonus otot dan aktivitas peristaltik, sehingga memperlambat pengosongan lambung, menyebabkan distensi dan memicu refleksi muntah. Pada prosedur manipulasi traktus gastrointestinal non minimal kedua kelompok menggunakan penambahan fentanyl lebih banyak dibandingkan pada prosedur manipulasi traktus gastrointestinal minimal. Lama operasi yang panjang membutuhkan penambahan fentanyl terutama pada prosedur operasi traktus gastrointestinal manipulasi non minimal. Sedangkan pada prosedur operasi traktus gastrointestinal manipulasi minimal dimana lama operasi lebih singkat memperlihatkan insiden pemberian neostigmine lebih banyak. Neostigmine sebagai inhibitor kolinesterase merupakan obat yang memberikan efek muskarinik yang poten pada traktus gastrointestinal dan pusat muntah di otak.<sup>12</sup> Pada prosedur manipulasi traktus gastrointestinal minimal kedua kelompok menggunakan penambahan neostigmine lebih banyak dibandingkan pada prosedur manipulasi

traktus gastrointestinal non minimal. Sehingga PONV dapat terjadi pada prosedur operasi traktus gastrointestinal manipulasi minimal. Kekurangan pada penelitian ini adalah tidak mencatat jumlah dosis fentanyl dan neostigmine yang diberikan selama operasi.

Keempat, faktor lain penyebab PONV yang tidak bisa dikendalikan antara lain input sensorik (nyeri, bau dan penglihatan) dan obat-obatan lain yang dapat menyebabkan mual muntah (seperti antibiotik, L-DOPA, kolinemimetik). Faktor lain tersebut menjadi kelemahan penelitian karena tidak dilakukan penilaian pada penelitian ini.

Pemberian *rescue* antiemetik lebih banyak terjadi pada teknik manipulasi traktus gastrointestinal non minimal di kedua kelompok. Pemberian *rescue* antiemetik terjadi pada kasus-kasus dengan lama operasi yang panjang. Insiden efek samping yang berupa *dizziness*, sakit kepala, kemerahan dan reaksi alergi tidak terdapat pada kelompok granisetron dan kelompok kombinasi ondansetron dan dexamethasone.

## E. SIMPULAN

Daya guna kombinasi ondansetron 4mg IV dan dexamethasone 8mg IV dibandingkan dengan granisetron 3mg IV dalam mencegah mual muntah pada pasien berisiko tinggi yang menjalani operasi traktus gastrointestinal secara statistik tidak berbeda bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gan T, et al. 2014. *Consensus Guidelines for the management of PONV*. Durham. Anesthesia-Analgesia. 118 volume 1: 85-112
2. 2. Srivastava B, et al. 2011. *Antiemetic prophylaxis with Granisetron, Ondansetron and Metoclopramide in laparoscopic cholecystectomy: A comparison*. India. Journal of Advance Researches in Biological sciences: 279-287
3. Chatterjee S., Rudra A., Sengupta S. 2011. *Current concepts in the management of PONV*. India. Anesthesiology research and practice: 1-7
4. Habib A., Gan T. 2004. *Evidence-based management of PONV: A review*. North Carolina.

- 
- Canadian Journal Anesthesiology. 326-341
5. Springman Scott. 2006. *Ambulatory Anesthesia*. Mosby Inc. 7: 81-94
  6. Doubravska L., Dostalova K., Fritscherova S., Zapletalova J., Adamus M. 2010. *Incidence of PONV in patients at a University Hospital*. Czech Republic. Biomedical Pap Med. 154(1): 69-79
  7. Erhan Y, et al. 2008. *Ondansetron, Granisetron and Dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*. Turkey. Surgical endoscopy 22: 1487-1492
  8. Maitra S, et al. 2016. Comparison of ondansetron and dexamethasone for prophylaxis of PONV in patients undergoing laparoscopic surgery: A Meta Analysis of randomized controlled trials. New Delhi. Anesthesiology Research and Practice. Volume 2016; 1-8
  9. Blower P, Aapo M. 2002. Granisetron versus ondansetron: is it a question of duration of 5HT<sub>3</sub> reseptor blockade?. England. British Journal of Cancer. 86; 1662-1663
  10. Hendrik et al. 2009. Do variant in the 5HT<sub>3A</sub> and 5HT<sub>3B</sub> serotonin receptor genetics (HTR<sub>3A</sub> and HTR<sub>3B</sub>) influence the occurrence of PON?. Zeipzig. 109:1442-1447
  11. Pierie S., Whelan R. 2012. *Nausea and vomiting after surgey*. San Fransisco. Continuing Education on Anesthesia Critical Care and Pain: 1-5
  12. Bestas et al. 2007. Effect of ondansetron and granisetron on PONV in adult patient undergoing laparoscopic cholecystectomy: A Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Elazig. Current Therapeutic Research. 68: 303-312
-