

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Kejadian Mual Muntah Pasca-Laparotomi (PONV) setelah Pemberian Granisetron Dibandingkan setelah Pemberian Kombinasi Ondansetron - Deksametason

Mulyo Hadi Sudjito, Mulyata, Titik Setyawati

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Mual muntah pasca-operasi (PONV) adalah pengalaman tidak menyenangkan yang sering dialami pasien setelah menjalani operasi dengan anestesi umum seperti laparotomi. **Metode:** Penelitian desain eksperimental tersamar tunggal; 58 subjek yang menjalani laparotomi dengan anestesi umum dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kelompok I diberi granisetron 1 mg, 30 sampai 60 menit sebelum operasi selesai, kelompok II diberi deksametason 8 mg sebelum induksi dan ondansetron 4 mg, 30 sampai 60 menit sebelum operasi selesai. Kejadian PONV semua pasien diamati selama 24 jam. **Hasil:** Pada kelompok I mampu dicegah 72,4% kejadian PONV, pada kelompok II mampu dicegah 79,3% kejadian PONV. **Simpulan:** Tidak ada perbedaan bermakna manfaat ondansetron 4 mg dan deksametason 8 mg dibanding granisetron 1 mg dalam mencegah mual muntah pasca-laparotomi.

Kata kunci: Deksametason, granisetron, laparotomi, ondansetron, PONV**ABSTRACT**

Introduction: Post operative nausea and vomiting (PONV) is usually experienced after laparotomy with general anesthesia. **Methods:** A single blind experimental design; 58 subject underwent laparotomy with general anesthesia were randomly divided into 2 groups. Group I received 1 mg granisetron, 30 to 60 minutes before the end of surgery, and group II received 8 mg dexamethasone before anesthesia induction and were given 4 mg ondansetron, 30 to 60 minutes before the end of surgery. All patients were observed for PONV until 24 hours post surgery. **Result:** In group I PONV could be prevented in 72,4% subject whereas in group II PONV could be prevented in 79,3% subject. **Conclusion:** No significant difference of efficacy between 4 mg ondansetron and 8 mg dexamethasone, compared to 1 mg granisetron in preventing post laparotomy PONV. **Mulyo Hadi Sudjito, Mulyata, Titik Setyawati. Post-operative Nausea and Vomiting (PONV) after Administration of Granisetron Compared with after Administration of Ondansetron – Dexamethasone**

Keywords: Dexamethasone, granisetron, laparotomy, ondansetron, PONV.**PENDAHULUAN**

Persiapan pasien dengan baik akan mempengaruhi keberhasilan anestesi dan pembedahan, baik elektif maupun darurat. Pemilihan obat serta teknik anestesi dilakukan sebaik-baiknya. sehingga pasien dapat cepat pulih sadar tanpa efek samping, khususnya mual muntah. Mual muntah dapat merupakan manifestasi berbagai kondisi termasuk efek samping pengobatan, gangguan iskemik atau infeksi, kehamilan, disfungsi vestibuler, peningkatan tekanan intrakranial, gangguan hepatobilier, pasca-radiasi atau kemoterapi,

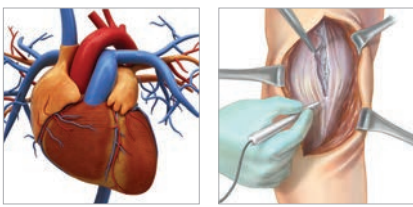
serta gangguan usus berupa obstruksi, dismotilitas atau infeksi.^{1,2}

Mual dan muntah pasca-operasi atau dikenal dengan *post operative nausea and vomiting* (PONV) merupakan salah satu keluhan paling sering setelah operasi.³ Mual dan muntah dapat menyulitkan terutama pada operasi minor atau rawat jalan.⁴ PONV dapat menimbulkan berbagai komplikasi, misalnya berkering, nyeri perut, lemah, dan mengganggu kenyamanan pasien. Risiko pembedahan meliputi terbukanya

kembali luka operasi, perdarahan, sampai terhambatnya penyembuhan luka. Dari segi anestesi dapat meningkatkan risiko aspirasi isi lambung ke paru, gangguan cairan, dan elektrolit. Hal ini dapat menimbulkan implikasi perpanjangan masa perawatan dan rawat inap serta peningkatan biaya perawatan.^{3,4}

Obat antiemetik yang tersedia saat ini tidak ada yang efektif sepenuhnya (100%) mencegah PONV.⁵ Dosis tinggi menimbulkan banyak efek samping, sehingga dianjurkan pemberian kombinasi.^{5,6} Kombinasi obat

Alamat Korespondensi email: chalberd@yahoo.com



dengan mekanisme dan tempat kerja berbeda digunakan untuk mencapai efek antiemetik yang maksimal serta saling menguatkan.^{7,8}

Granisetron merupakan antagonis reseptor serotonin lebih selektif dan masa kerja lebih lama. Dosis efektif untuk mencegah PONV adalah 10 µg/kgBB.⁹ Pada wanita yang menjalani pembedahan payudara didapatkan dosis efektif adalah 20 µg/kgBB.¹⁰ Namun, harganya yang mahal membatasi penggunaan granisetron dalam aplikasi klinis.^{11,12} Ondansetron merupakan antagonis selektif reseptor *5-hidroksi-triptamin* (5-HT₃), dosis intravena ondansetron adalah 0,1 mg/kgBB.¹³ Granisetron lebih efektif mengontrol PONV dibanding ondansetron dalam operasi laparaskopi ginekologi; hanya 7% pasien mengalami PONV dalam 6 jam pertama pasca-operasi dibanding 20% pada kelompok ondansetron.¹⁴

Kombinasi ondansetron 8 mg dan deksametason 8 mg efektif mengontrol PONV pasca-kemoterapi cisplatin dibandingkan ondansetron 8 mg saja dengan efek samping minimal.¹⁵ Deksametason merupakan golongan glukokortikoid yang digunakan sebagai tambahan antiemetik karena dapat mengontrol PONV melalui inhibisi sintesis prostaglandin, menurunkan 5HT₃ di sistem saraf pusat, dan aktivitas anti-inflamasi pada daerah operasi.¹⁶ Pemberian deksametason dosis 8-10 mg sebelum operasi jauh lebih efektif dibanding pemberian setelah operasi.¹⁶ Mengingat efektivitas, keamanan, dan biaya yang relatif murah maka deksametason direkomendasikan sebagai obat pilihan pertama untuk dikombinasikan dengan

antiemetik lain.^{17,18}

METODE

Penelitian dilakukan setelah memperoleh izin komisi etik rumah sakit, dilaksanakan selama bulan Januari hingga Maret 2010 di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian menggunakan desain eksperimental acak tersamar tunggal, 58 subjek yang memenuhi kriteria dan bersedia mengikuti penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kriteria inklusi meliputi perempuan berusia 17-45 tahun dengan status fisik ASA I atau II dengan berat badan normal yang akan menjalani laparatomi, serta tidak memiliki kontraindikasi untuk anestesi umum dan tidak memiliki riwayat alergi obat. Kriteria eksklusi meliputi adanya riwayat PONV, menderita gangguan gastrointestinal, sedang hamil, obesitas, dan durasi operasi kurang dari 1 jam.

Semua subjek dipuaskan 6 jam sebelum operasi lalu dilakukan pemasangan kateter intravena dengan jarum ukuran 18G dan diberi cairan kristaloid sebanyak 2 mL/kgBB, sejam sebelum operasi sebagai pengganti cairan puasa. Pemeriksaan tanda vital dan pemasangan *monitor* dilakukan di ruang operasi. Lalu 3-5 menit sebelum dianestesi, pada kelompok I diberi 2 mL *normal saline* (plasebo) dan pada kelompok II diberi 2 mL atau 8 mg deksametason intravena.

Induksi anestesi dengan propofol 2 mg/kgBB, fentanyl 1 µg/kgBB, serta vecuronium 0,1 mg/kgBB untuk fasilitas intubasi. Selanjutnya pemeliharaan anestesi dengan isofluran, N₂O, O₂. Sekitar 30-60 menit sebelum operasi

selesai diberikan antiemetik. Kelompok I diberi granisetron 1 mg dan kelompok II diberi ondansetron 4 mg.

Sebelum dan sesudah operasi, perubahan hemodinamik pasien dicatat. Diberikan cairan yang cukup, sesuai beratnya operasi dan perdarahan. Pada semua pasien dilakukan evaluasi PONV selama di ruang pemulihan dan ruang perawatan (3, 6, 12, dan 24 jam pasca-operasi). Kejadian PONV dinilai dengan 5 skala nilai menurut Pang, dkk. yaitu:¹⁹

- 0 = tidak ada mual muntah.
- 1 = mual kurang dari 10 menit dan muntah hanya sekali, tidak memerlukan terapi.
- 2 = mual menetap lebih 10 menit, muntah 2 kali, tidak memerlukan terapi.
- 3 = mual menetap lebih 10 menit, muntah lebih 2 kali, serta memerlukan terapi.
- 4 = mual muntah yang tidak berespons terhadap terapi.

Jika PONV dengan nilai 3 atau lebih, diberi antiemetik tambahan golongan lain, yaitu droperidol 0,625 mg intravena.^{6,20}

Analisis data deskriptif untuk data berskala kategorikal (misalnya jenis kelamin, status ASA) dan dinyatakan dalam bentuk distribusi frekuensi dan presentasi, sedangkan data berskala numerik (misalnya berat badan, tinggi badan, BMI, tekanan darah, denyut jantung) dinyatakan dalam rerata dan standar deviasi.

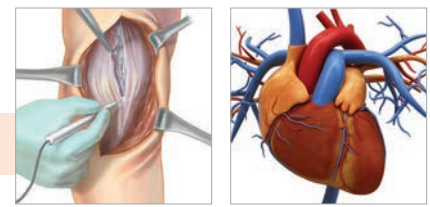
HASIL

Deskripsi variabel kuantitatif penelitian baik variabel umum, klinis, dan variabel lain dibatasi pada pengungkapan nilai minimal, maksimum, *mean*, dan standar deviasi.

Tabel 1. Deskripsi karakteristik umum subjek penelitian

Variabel	Kelompok Granisetron			Kelompok Ondansetron + Deksametason		
	Min	Maks	Mean ± SD	Min	Maks	Mean ± SD
Umur (tahun)	17	45	39,10 ± 7,24	19	45	40,00 ± 6,09
Berat badan (kg)	40	61	50,69 ± 5,49	40,00	80,00	52,21 ± 7,92
Tinggi badan (m)	1,50	1,62	1,56 ± 0,03	1,52	1,70	1,56 ± 0,04
BMI	16,87	24,03	20,71 ± 1,79	17,09	31,25	21,28 ± 2,61
Lama anestesi (menit)	85,00	235,00	149,41 ± 34,13	80,00	300,00	155,52 ± 53,04
Lama operasi (menit)	75,00	220,00	137,59 ± 33,53	65,00	280,00	138,45 ± 52,39
TD sistolik (mmHg)	111,00	160,00	132,07 ± 13,56	110,00	170,00	132,21 ± 13,40
TD diastolik (mmHg)	70,00	120,00	83,21 ± 9,96	70,00	110,00	81,59 ± 8,97
MAP (mmHg)	83,67	133,33	99,49 ± 10,33	83,33	130,00	98,46 ± 9,60
HR (x/menit)	65,00	112,00	85,21 ± 8,99	62,00	131,00	84,55 ± 11,44
RR (x/menit)	14,00	25,00	19,34 ± 2,33	12,00	25,00	17,52 ± 3,30
Suhu (°C)	36,00	37,70	36,63 ± 0,29	36,30	37,00	36,63 ± 0,20

Keterangan: BMI: *body mass index* (indeks massa tubuh) dalam kg/m²; TD: tekanan darah; MAP: *mean arterial pressure* (tekanan arteri rerata); HR: *heart rate* (denyut jantung); RR: *respiratory rate* (laju pernapasan).



Deskripsi variabel kualitatif dalam penelitian ini sebatas pada jumlah frekuensi baik secara nominal maupun relatif (persentase). Deskripsi umum responden adalah seperti pada tabel 1.

Uji homogenitas untuk variabel kualitatif seperti variabel ASA menggunakan analisis statistik *Chi square*. Hasil uji homogenitas variabel baik dengan *Mann Whitney* (variabel umur) dan uji t sampel independen (berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh, lama anestesi, dan lama operasi) serta uji *chi square* (variabel ASA), tampak pada tabel 3.

Hasil uji homogenitas atas variabel karakteristik penelitian menunjukkan bahwa variabel tersebut homogen, artinya sama antara kelompok granisetron dan kelompok ondansetron-deksametason. Variabel RR merupakan variabel tidak homogen, akan tetapi setelah diuji dengan *independent-t test*, ditemukan nilai $p = 0,198$, sehingga disimpulkan tidak ada perbedaan signifikan (homogen). Dengan demikian, variabel penelitian antara kedua kelompok itu dapat diperbandingkan. Pola kejadian PONV diperlihatkan pada tabel 4.

Kejadian PONV dengan skala 1 yang berarti terjadi mual <10 menit dan muntah 1 kali pada kelompok ondansetron-deksametason terlihat lebih sedikit dibandingkan kelompok granisetron. Pada kelompok granisetron terdapat 1 orang atau 1,7% yang mengalami PONV skala 2 yang berarti mual >10 menit dan muntah 2 kali, sedangkan pada kelompok ondansetron-deksametason tidak terdapat PONV skala 2. Uji *Chi square* memperoleh nilai $= 0,377$ dengan signifikansi sebesar 0,539 ($p > 0,05$) berarti tidak ada perbedaan signifikan kejadian PONV antara kelompok granisetron dan kelompok ondansetron-deksametason.

Tabel 2. Deskripsi karakteristik kualitatif subjek penelitian

Variabel	Kelompok Granisetron		Kelompok Ondansetron + Deksametason	
	Jumlah	Persen	Jumlah	Persen
ASA I	12	41,4	9	31,0
ASA II	17	58,6	20	69,0
Jumlah	29	100,0	29	100,0

Keterangan: ASA: Status fisik menurut *American Society of Anesthesiologist*.

Tabel 3. Uji homogenitas variabel penelitian

Variabel	Uji Homogenitas			
	Uji Statistik	Nilai Statistik	p	Keterangan
Umur	<i>Mann-Whitney</i>	-0,401	0,689	Homogen
Berat badan	Uji t	-0,848	0,400	Homogen
Tinggi badan	Uji t	-0,107	0,915	Homogen
BMI	Uji t	-0,963	0,340	Homogen
Lama anestesi	Uji t	-0,521	0,604	Homogen
Lama operasi	Uji t	-0,075	0,941	Homogen
ASA	<i>Chi Square</i>	0,672	0,293	Homogen
TD sistolik	<i>Mann-Whitney</i>	-0,118	0,906	Homogen
TD diastolik	<i>Mann-Whitney</i>	-0,728	0,467	Homogen
MAP	Uji t	-0,429	0,668	Homogen
HR	Uji t	0,243	0,809	Homogen
RR	Uji t	2,434	0,018	Tidak homogen
Suhu	<i>Mann-Whitney</i>	-0,200	0,842	Homogen

Keterangan: BMI: *body mass index* (indeks massa tubuh) dalam kg/m^2 ; TD: tekanan darah; MAP: *mean arterial pressure* (tekanan arteri rerata); HR: *heart rate* (denyut jantung); RR: *respiratory rate* (laju pernapasan). Nilai $p > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan signifikan.

Tabel 4. Pola PONV antara kedua kelompok

Nilai PONV	Kelompok Granisetron		Kelompok Ondansetron & Deksametason	
	Jumlah	% terhadap total	Jumlah	% terhadap total
0	21	36,2	23	39,7
1	7	12,1	6	10,3
2	1	1,7	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

Tabel 5. Pola kejadian efek samping

Jenis Efek Samping	Kelompok Granisetron		Kelompok Ondansetron & Deksametason	
	Jumlah	% terhadap total	Jumlah	% terhadap total
Tidak ada efek	25	43,1	19	32,8
Dispepsia	0	0	4	6,9
Mengantuk	2	3,4	4	6,9
Konstipasi	0	0	2	3,4
Pusing	2	3,4	0	0

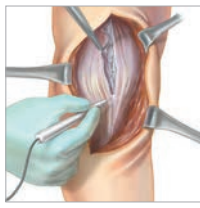
Pola kejadian efek samping pemakaian granisetron dan ondansetron-deksametason dapat dilihat pada tabel 5.

Pada pemakaian granisetron hanya terdapat 13,8% yang mengalami efek samping, dibandingkan dengan kelompok ondansetron-deksametason 34,5% yang mengalami efek samping; tidak ada perbedaan signifikan kejadian efek samping antara kedua kelompok ($p = 0,066 > 0,05$).

PEMBAHASAN

Mual muntah pada penelitian ini tetap terjadi meskipun seluruh subjek telah diberi antiemetik. Hal ini menunjukkan bahwa laparotomi dengan anestesi umum memang merupakan faktor risiko PONV yang cukup tinggi. Faktor risiko ini berasal dari operasi sendiri, agen inhalasi, N_2O , dan pemakaian opioid selama operasi. PONV terjadi pada 10 – 20% pasien tanpa faktor risiko atau dengan faktor risiko rendah dan dapat meningkat hingga 40 – 80% pada pasien dengan 2 faktor risiko atau lebih.^{4,8}

PONV pada penelitian ini bersifat ringan dengan skala 1 dan 2 yang tidak memerlukan terapi tambahan, mungkin berkaitan dengan efektivitas antiemetik yang diberikan. Hal ini sesuai dengan penemuan Habib bahwa pada 21 pasien kistektomi, dosis rendah granisetron (1 mg) mampu mengendalikan PONV hingga 93,3%.¹⁷ Granisetron lebih efektif mengontrol PONV dibandingkan ondansetron dalam operasi laparotomi ginekologi, hanya 7% yang mengalami episode PONV dalam 6 jam pertama pasca-operasi dibanding 20% pada kelompok ondansetron pada saat yang sama.¹⁴ Smith, dkk. menemukan hasil menguntungkan kombinasi ondansetron dan



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

deksametason dibanding ondansetron saja dalam mengontrol PONV, selain efek samping yang minimal.¹⁵

Kombinasi ondansetron 4 mg dan deksametason 8 mg dalam penelitian ini terlihat lebih mampu mencegah PONV dibanding granisetron 1 mg, tetapi tidak berbeda signifikan ($p=0,539$). Hal ini sesuai dengan penelitian di Varanasi, India, yang menemukan tidak ada perbedaan signifikan antara kombinasi ondansetron 0,1 mg/kgBB dan deksametason 8 mg dibandingkan granisetron 40 μ g/kgBB.¹¹ Harga granisetron yang mahal, membatasi penggunaan obat ini dalam praktik sehari-hari.¹¹

Dari penelitian juga ditemukan tidak ada perbedaan signifikan efek samping antara kelompok granisetron dan kombinasi ondansetron-deksametason. Hal ini sesuai dengan penelitian Smith¹⁵ yang menyatakan hanya sedikit efek samping kombinasi ondansetron-deksametason, tetapi di lain pihak, Gan⁵ dan Wallenborn⁶ menyatakan bahwa pemberian obat secara kombinasi meskipun memberikan keuntungan multimodal, namun berisiko banyak efek samping. Efek samping granisetron di antaranya konstipasi, dispepsia, nyeri perut dengan kram, dan mengantuk.¹⁸ Sedangkan efek samping ondansetron yang sering ditemukan adalah konstipasi, sakit kepala,

pusing, dan mengantuk,²⁰ yang sesuai dengan hasil penelitian ini. Efek samping dispepsia juga ditemukan pada pemberian kombinasi ondansetron-deksametason yang mungkin disebabkan oleh hipoperistaltik akibat penggunaan N_2O , analgetik opioid, dan lama tirah baring.^{18,20}

SIMPULAN

Tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian ondansetron 4 mg dan deksametason 8 mg dibanding granisetron 1 mg dalam mencegah mual muntah pasca-laparotomi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nausea and vomiting. In: Clinical anesthesiology. 4th ed. New York: Lange Medical Book; McGraw-Hill Co.; 2006. p.1004-8.
2. Wilks DH. Postoperative nausea and vomiting. In: Decision making in anesthesiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2000. p.596-7.
3. Gupta V, Wakloo R, Lahori VU, Mahajan MK. Prophylactic antiemetic therapy with ondancetron, granicetron, and metochlorpramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. The Internet J Anesthesiol. 2007;1:1-5.
4. Saeda I. Post operative nausea and vomiting (PONV): A review article. Indian J Anesth. 2004;1:253-8.
5. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Concensus for managing post operative nausea and vomiting. Anesth Analgesia. 2003;97:62-71.
6. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Rohrbach A, Krause U, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by granicetron combined with dexamethasone: Randomized double blind multicentre Trial. BMJ. 2006;333:324-41.
7. Wells BG, Dipiro JT, Shwinghammer TL, Hamilton CW. Pharmacotherapy. 5th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2003. p.247-52.
8. Ting PH. Post operative nausea and vomiting (PONV): An overview [Internet]. 2004. Available from: www.anesthesiologinfo.com/articles/0425204.php-27k
9. Hanaoka K, Toyooka H, Kugimiya T, Ohashi. Efficacy of prophylactic intravenous granicetron in post operative emesis in adults. J Anesth. 2004;18:58-65.
10. Fuji Y, Nakayama M. Dexamethasone for reduction of nausea, vomiting, and analgesic use after gynecological laparoscopic surgery. Internat J Gynecol Obstetr. 2008;100:27-30.
11. Dua N, Bhatnagar S, Mishra S, Singhal AK. Granicetron and ondancetron for prevention of nausea and vomiting in patients undergoing modified radical mastectomy. Anesthesia Intensive Care 2004;32:74-6.
12. Janicki PK. A meta analysis of the efficacy and safety of granicetron 0,1 mg for post operative nausea and vomiting. The Internet J Anesthesiol. 2007;4:15-9.
13. Goldman G. The pharmacological basic of therapeutics. 10th ed. Boston: McGraw-Hill; 2001. p.344-7.
14. Dipasri B, Arnab B. Comparison of ondancetron and granicetron for prevention of nausea and vomiting following day care gynaecological laparoscopy. Indian J Anesthesiol. 2003;47:279-84.
15. Smith DB, Newlands ES, Rustan GJ, Begent RH, Howells N, McQuade B, Bagshawe KD. Comparison of ondancetron and ondancetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin containing chemotherapy. Br J Anesthesiol. 1997;78:247-55.
16. Kang KL, Hsu CC, Chia YY. The effective dose of dexamethasone for antiemetic after mayor gynaecological surgery. Anesthesia & Analgesia. 1999;89:1316.
17. Habib AS, Gan TJ. Evidence based management of post operative nausea and vomiting: A review. Canad J Anesth. 2004;5:326-41.
18. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthesia practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.444-8.
19. Pang WW, Wu HS, Lin CH, Chang DP, Huang MH. Metochlorpramide decreases emesis but increase sedation in tramadol patient-controlled analgesia. Canadian J Anesth. 2002;49:1029-33.
20. Dewoto HR, Lousia M. Serotonin, obat serotoninergik, dan obat antiserotoninergik. In: Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. p.288-98.