

Analisis Perbandingan Efektivitas Premedikasi Granisetron dengan Palonosetron terhadap Kejadian PONV pada Pasien Laparoscopi

Comparison Analysis of Granisetron and Palonosetron Premedication Effectiveness on PONV Events in Laparoscopy Patients

Daviet Dwi Kuncoro | Ros Sumarny | Wawaimuli Arozal | Christopher Kapuangan

How to cite: Kuncoro, D.D., Sumarny, R., Arozal, W., Kapuangan, C. (2023) "Analisis Perbandingan Efektivitas Premedikasi Granisetron dengan Palonosetron terhadap Kejadian PONV pada Pasien Laparoscopi", Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian, 10(2), pp. 58-68. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v10i2.12579>

To link to this article: <https://doi.org/10.22236/farmasains.v10i2.12579>



©2023. The Author(s). This open access article is distributed under a [Creative Commons Attribution \(CC BY-SA\) 4.0 license](#).



Published Online on October 29, 2023



[Submit your paper to this journal](#)



CrossMark

[View Crossmark data](#)



Analisis Perbandingan Efektivitas Premedikasi Granisetron dengan Palonosetron terhadap Kejadian PONV pada Pasien Laparoskopi

Daviet Dwi Kuncoro^{1*}, Ros Sumarny¹, Wawaimuli Arozal², Christopher Kapuangan³

¹Magister Farmasi Rumah Sakit, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan 12640, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta Pusat 10430, Indonesia

³RSPI-Pondok Indah, Metro Duta Kavling UE, Pondok Indah, Jakarta Selatan 12310, Indonesia

*Penulis korespondensi: kuncorodaviet@gmail.com

Dikirim: 17 Juli 2023

Diterima: 29 September 2023

Diterbitkan: 29 Oktober 2023

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is the most common side effect found after surgery under general anesthesia. In laparoscopic surgery, PONV occurs in 50-70% of patients. The Apfel score can be used to predict the level of PONV risk in patients. Granisetron and palonosetron are used for antiemetic premedication in the event of PONV. This study aims to analyze the difference in effectiveness between granisetron and palonosetron in the incidence of nausea and vomiting, that occurs in the early phase (0-2 hr after surgery) in the recovery room and the late phase (2-24 hr after surgery) in the treatment room in at-risk post-laparoscopic surgery patients with high rates of PONV. This study was a prospective cohort study involving 62 patients receiving 3 mg granisetron and 62 patients receiving 0.25 mg palonosetron injection in the high-risk category of Apfel score. The significance of differences in effectiveness was tested using the Chi-square (confidence level of 95%). The independent variables are antiemetics of granisetron and palonosetron and the dependent variable is incidence of PONV. The results showed that palonosetron was significantly more effective than granisetron in preventing nausea and vomiting in the early phase ($p=0.012$) and a delay phase ($p=0.017$) after laparoscopic surgery.

Keywords: Antiemetic premedication, Apfel score, Early phase, Late phase, PONV.

Abstrak

Postoperative nausea and vomiting (PONV) adalah efek samping yang paling umum ditemukan setelah tindakan pembedahan dengan anestesi umum. Pada operasi laparoskopi, insiden PONV dialami oleh 50%-70% pasien. Skor Apfel dapat digunakan untuk memprediksi tingkat risiko PONV pada pasien. Granisetron dan palonosetron digunakan untuk premedikasi antiemetik pada kejadian PONV. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan efektivitas antara granisetron dengan palonosetron terhadap kejadian mual dan muntah yang terjadi pada fase awal (0-2 jam pascaoperasi) di ruang pemulihan dan fase terlambat (2-24 jam pascaoperasi) di ruang perawatan pada pasien pascaoperasi laparoskopi yang berisiko tinggi mengalami PONV. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif mengikutsertakan 62 pasien mendapat granisetron injeksi 3 mg dan 62 pasien mendapat palonosetron injeksi 0,25 mg kategori risiko tinggi skor Apfel. Signifikansi perbedaan efektivitas diuji statistik menggunakan metode *Chi-square* (tingkat kepercayaan 95%). Variabel bebas adalah antiemetik granisetron dan palonosetron dan variabel tergantung adalah kejadian PONV. Hasil analisis menunjukkan palonosetron lebih efektif secara bermakna dari granisetron dalam mencegah mual muntah fase awal setelah operasi laparoskopi ($p=0,012$) dan fase terlambat ($p=0,017$).

Kata Kunci: Fase awal, Fase terlambat, PONV, Premedikasi antiemetik, Skor Apfel



PENDAHULUAN

Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) atau mual muntah pascaoperasi adalah merupakan salah satu efek samping yang paling umum ditemukan setelah tindakan pembedahan dan anestesi. Telah dilaporkan bahwa dalam kurun waktu setahun, dari 71 juta pasien yang melaksanakan operasi di Amerika Serikat sekitar 20-30% pasien mengalami insiden kejadian PONV dan rata-rata 60%-72% terjadi pada pasien yang sangat berisiko mengalami PONV dalam 24 jam pertama pascaoperasi (Monohar *et al.*, 2017). Operasi laparoskopi telah muncul sebagai alternatif untuk operasi terbuka dan merupakan prosedur yang rutin dilakukan, tetapi insiden PONV yang tinggi (50-70%) telah dilaporkan pada pasien yang menjalani prosedur ini (Kathuria *et al.*, 2020).

Tindakan laparoskopi dapat memicu PONV dari beberapa jalur antara lain risiko operasi di daerah abdomen merangsang *vagal afferent* di jalur saluran pencernaan tempat terdapat reseptor serotonin dan dopamin. Faktor obat-obatan anestesi, analgesik opioid, riwayat PONV, kecemasan, dan rasa takut sebelum operasi merangsang *chemoreceptor trigger zone* di area postrema otak. Faktor lainnya adalah ketidaksesuaian antara gerakan dan visual saat pemulihan operasi sehingga merangsang sistem vestibular di mana terdapat reseptor muskarinik dan histamin (Sanger *and* Andrews, 2018).

Reseptor opioid berada di zona pemicu kemoreseptor (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) yang dapat meningkatkan efek *Gamma-aminobutyric acid* (GABA). Sebagai hasil dari peningkatan GABA, dapat mengurangi aktivitas dopaminergik yang menyebabkan pelepasan 5-HT₃ di otak (Dipiro *et al.*, 2015). Penentuan risiko tinggi kejadian PONV ditentukan dengan skor faktor risiko PONV. Beberapa sistem penilaian telah diperkenalkan untuk memprediksi PONV dalam 24 jam setelah operasi (Wang *et al.*, 2015). Sampai saat ini, belum ada sistem penilaian prognostik untuk PONV yang dapat digunakan sebagai standar emas berdasarkan akurasi. Sistem penilaian yang

paling sederhana adalah skor Apfel, yang terdiri dari 4 faktor risiko, yaitu jenis kelamin wanita, tidak merokok, riwayat PONV atau mabuk perjalanan dan penggunaan opioid. Semua faktor risiko ini meningkatkan kejadian PONV sebesar 20%. Skor Apfel dilaporkan lebih diskriminatif daripada skor lainnya dalam memprediksi kejadian PONV (Hendro, Pradian *and* Indriasari, 2018). Menurut sebuah studi, kejadian PONV pada pasien dengan anestesi umum sesuai dengan prediksi skor Apfel dan memiliki validitas yang baik sehingga Apfel merupakan prediktor yang dapat digunakan sebagai prediktor PONV di Indonesia (Hendro, Pradian *and* Indriasari, 2018).

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, digambarkan palonosetron memiliki efektivitas lebih baik daripada granisetron (Bhushan *et al.*, 2018). Namun, penelitian ini ingin membuktikan apakah palonosetron lebih efektif mencegah mual muntah pada kelompok inklusi, yaitu pasien yang memang berisiko tinggi PONV hasil skoring prediktor Apfel untuk menyingkirkan kemungkinan ada kelompok pasien yang berisiko rendah PONV sehingga tidak terjadi mual muntah pascaoperasi dan bukan pengaruh efektivitas premedikasi antiemetik.

Jika dilihat berdasarkan perbedaan mekanisme kerja, palonosetron yang merupakan antagonis serotonin generasi kedua memiliki afinitas lebih baik pada beberapa reseptor yaitu reseptor serotonin dan dopamin yang berada di area postrema sedangkan granisetron yang merupakan antagonis serotonin generasi pertama hanya bekerja di reseptor serotonin. Granisetron memiliki waktu paruh 4-9 jam sedangkan palonosetron memiliki waktu paruh lebih panjang yaitu 40 jam (Dhama *et al.*, 2015). Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbandingan efektivitas premedikasi granisetron dengan palonosetron terhadap kejadian mual dan muntah pascaoperasi laparoskopi pada pasien berisiko tinggi PONV di RS X Jakarta dan menjawab hipotesis apakah secara farmakologi palonosetron akan lebih efektif dibandingkan granisetron.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical approval* dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi dengan nomor 070/KEP-UY/BIA/II/2022. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain studi kohort kemudian penelusuran data dilakukan secara prospektif. Data penelitian yang digunakan adalah data primer yang berasal dari hasil wawancara dan observasi kepada pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian serta data sekunder yaitu catatan rekam medik oleh dokter anestesi dan perawat dari sistem informasi rumah sakit di RS X Jakarta. Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah pasien wanita berusia 17-60 tahun yang menjalani operasi laparoskopi dengan anestesi umum dan di rawat inap, Klasifikasi status fisik pasien menurut *American Society of Anesthesiologist* (ASA) I atau ASA II yang ditetapkan oleh dokter anestesi, pasien yang menjalani puasa selama 6 jam, memenuhi skor tinggi PONV prediktor Apfel skor 3 (berjenis kelamin perempuan, tidak merokok dan memiliki riwayat PONV/*motion sickness*) atau menggunakan opioid pascaoperasi, pasien mendapatkan terapi premedikasi antiemetik granisetron intravena atau palonosetron intravena serta pasien bersedia untuk diwawancarai.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien mendapatkan terapi pengobatan lain yang merangsang mual dan muntah (*emetogenic*) selain obat anestesi, seperti kemoterapi dan pasien mendapatkan terapi duplikasi antiemetik golongan 5-HT₃ serotonin antagonis lain selain palonosetron dan granisetron. Variabel bebas adalah antiemetik granisetron dan palonosetron (intravena), variabel tergantung adalah kejadian mual dan muntah pascaoperasi fase awal diukur dengan mengobservasi adanya kejadian mual muntah pada 0-2 jam setelah operasi di ruang pemulihan dan fase terlambat diukur dari adanya mual muntah pada 2-24 jam setelah operasi di ruang perawatan sedangkan variabel perancu indeks massa tubuh, kecemasan, penggunaan opioid pascaoperasi, dan teknik intubasi. Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 124 pasien berisiko tinggi PONV yang terdiri dari 62 pasien

mendapat premedikasi granisetron dan 62 pasien mendapat premedikasi palonosetron.

ANALISIS DATA

Analisis data dilakukan secara kuantitatif dengan statistik inferensial. Uji komparatif dilakukan terhadap kedua kelompok sampel penelitian berdasarkan karakteristik pasien laparoskopi, perlakuan kepada pasien pre, intra dan *post operation*, efektivitas antiemetik fase awal dan fase terlambat, pengaruh kombinasi terapi antiemetik terhadap efektivitas premedikasi dan pengaruh variabel perancu yang mempengaruhi kejadian mual muntah pascaoperasi. Kriteria premedikasi antiemetik efektif adalah tidak terjadi mual muntah yang dinilai pada dua fase yaitu fase awal antara 0-2 jam pascaoperasi di ruang pemulihan dan fase terlambat antara 2-24 jam pascaoperasi di ruang perawatan.

Analisis data yang digunakan yaitu uji Kolmogorov-Smirnov dilakukan untuk mengetahui normalitas sebaran data dan uji Levene untuk mengetahui homogenitas sebaran data. Uji komparatif dilakukan menggunakan uji T untuk menganalisa variabel penelitian yang diteliti jika data bersifat normal dan masuk kategori parametrik. Jika data tidak bersifat normal dan masuk kategori non parametrik, maka analisis dilakukan menggunakan Uji Mann Whitney dan uji *Chi-square*. Analisis multivariat metode regresi logistik digunakan untuk mengetahui pengaruh dari variabel perancu terhadap *outcome* mual dan muntah pascaoperasi dikarenakan variabel dependen adalah data kategorik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 124 pasien berusia 17-60 tahun, terdiri dari 62 pasien mendapatkan premedikasi granisetron dan 62 pasien mendapatkan premedikasi palonosetron yang diperoleh dari data pasien operasi laparoskopi bulan Maret 2022 hingga Oktober 2022. Berdasarkan Tabel 1, dapat dilihat

Tabel 1. Profil Karakteristik Pasien Operasi Laparoskopi

Variabel	Granisetron (n)	%	Palonosetron (n)	%	Nilai p
Usia					
17-60 tahun	62	100	62	100	0,098 ^a
Indeks Massa Tubuh					
Normal <25	36	58	34	55	0,771 ^a
Obesitas >25	26	42	28	45	
Status Fisik					
ASA I	2	3	8	13	0,049 ^{a*}
ASA II	60	97	54	87	
Jenis Laparoskopi					
Laparoskopi Apendektomi	24	39	29	47	0,923 ^b
Laparoskopi Kolesistektomi	22	35	20	32	
Laparoskopi Kistektomi	4	6	5	8	
Laparoskopi Miomectomi	3	5	1	2	
Laparoskopi Bariatric	1	2	1	2	
Laparoskopi Hernia	1	2	2	3	
Laparoskopi Salpingectomy	4	6	1	2	
Laparoskopi HTSOB	1	2	1	2	
Laparoskopi KET	1	2	1	2	
Laparoskopi Tubektomi	1	2	1	2	
Kecemasan Sebelum Operasi					
Cemas	37	60	24	39	0,020 ^{b*}
Tidak Cemas	25	40	38	61	

Keterangan: n = jumlah; ^a) Uji T (signifikansi nilai p <0,05); ^b) Uji *Chi-square* (signifikansi nilai p <0,05); ^{*}) nilai p tabel < nilai p disimpulkan ada perbedaan karakteristik antara dua kelompok; ASA = *American Society of Anesthesiologist*; HTSOB = *Histerektomi Total Salpingo Ovorektomi Bilateral*; KET = Kehamilan Ektopik Terganggu.

karakteristik subjek penelitian dari segi usia, dua kelompok subjek penelitian berdistribusi normal melalui uji Kolmogorov-Smirnov dengan nilai p=0,283 dan homogen dengan nilai p=0,454 melalui uji Levene, yang berarti menggambarkan usia dua kelompok subjek penelitian memiliki sebaran pola yang normal dan memiliki varian atau karakteristik yang sama. Selanjutnya, hasil uji T menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara rata-rata antara usia kelompok granisetron dengan kelompok palonosetron dengan nilai p-tabel = 0,098 > nilai p = 0,05. Kelompok granisetron memiliki rata-rata usia 38,32 tahun sedangkan palonosetron memiliki rata-rata usia 35,06

tahun, sehingga kedua kelompok penelitian ini layak untuk dibandingkan. Usia rata-rata subjek penelitian berada di bawah 50 tahun, di mana menjadi salah satu faktor risiko PONV pascaoperasi laparoskopi (Gan *et al.*, 2020).

Selanjutnya karakteristik subjek penelitian dari segi indeks massa tubuh, dua kelompok subjek penelitian berdistribusi normal melalui uji Kolmogorov-Smirnov dengan nilai p=0,934 dan hasil uji homogenitas dengan nilai p=0,589 melalui uji Levene, yang berarti menggambarkan indeks massa tubuh dua kelompok subjek penelitian memiliki sebaran pola yang normal dan memiliki varian atau karakteristik yang sama. Kelompok granisetron memiliki rata-

rata indeks massa tubuh 26,06 sedangkan kelompok palonosetron memiliki rata-rata indeks massa tubuh 25,79. Selanjutnya, hasil uji T menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara rata-rata indeks massa tubuh kelompok granisetron dengan kelompok palonosetron dengan nilai p tabel=0,771 > nilai $p=0,05$, sehingga kedua kelompok penelitian ini layak untuk dibandingkan. Indeks massa tubuh yang berlebih dapat menjadi salah satu faktor risiko PONV dikarenakan indeks massa tubuh (*body mass index*, BMI) >25 mengakibatkan peningkatan tekanan intra abdomen yang diakibatkan karena ada refluks esofagus yang dapat mengakibatkan PONV (Quhsi and Jatmiko, 2016).

Karakteristik subjek penelitian dari segi status ASA, dua kelompok subjek penelitian berdistribusi normal melalui uji Kolmogorov-Smirnov dengan nilai $p=0,934$ dan hasil uji homogenitas dengan nilai $p=0,000$ melalui uji Levene, yang berarti menggambarkan status ASA dua kelompok subjek penelitian memiliki sebaran pola yang normal namun memiliki varian atau karakteristik yang tidak sama. Selanjutnya, hasil uji T menunjukkan ada perbedaan bermakna antara rata-rata status ASA kelompok granisetron dengan kelompok palonosetron dengan nilai p tabel=0,048 < nilai $p=0,05$. Dari dua kelompok penelitian terbagi menjadi dua status ASA, yaitu status ASA I sebanyak 10 orang dan ASA II sebanyak 114 orang. Walaupun ada perbedaan bermakna antara rata-rata status ASA dua kelompok penelitian namun kondisi fisik dua kelompok subjek penelitian masih dalam batas normal dan tidak berisiko mempengaruhi efektivitas kedua obat terhadap kejadian mual dan muntah pascaoperasi. Status ASA I memiliki kriteria pasien sehat, tidak merokok dan tidak minum alkohol, sedangkan ASA II meliputi pasien dengan gangguan sistemik ringan tanpa batasan aktivitas fungsional (Sidemen and Murthi, 2016).

Berikutnya adalah karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis operasi yang dijalani oleh pasien. Berdasarkan uji *Chi-square*, tidak ada perbedaan rata-rata antara jenis laparoskopi yang dijalani oleh kelompok

granisetron dan kelompok palonosetron dengan nilai p tabel=0,923 > nilai $p=0,05$. Jenis operasi terbanyak yang dijalani pasien adalah laparoskopi apendektomi yaitu pada kelompok granisetron adalah sebanyak 24 pasien dan kelompok palonosetron adalah 29 pasien. Laparoskopi adalah salah satu jenis operasi yang berisiko untuk pasien mengalami PONV dikarenakan adanya pneumoperitoneum, reseptor mekanik di usus yang distimulasi lebih banyak sehingga sering menyebabkan PONV (Prajapat, Prakash Suthar and Tak, 2019).

Karakteristik subjek penelitian terakhir adalah status kecemasan sebelum menjalani operasi. Pada pasien operasi yang mengalami cemas, udara dapat masuk sehingga dapat menyebabkan distensi lambung yang dapat berisiko mengalami PONV (David, 2017). Dari uji *Chi-square*, didapatkan ada perbedaan rata-rata antara status kecemasan kelompok granisetron dan kelompok palonosetron dengan nilai p tabel=0,020 > nilai $p=0,05$. Pada kelompok granisetron terdapat 37 pasien dan kelompok palonosetron terdapat 24 pasien yang mengalami kecemasan sebelum operasi. Karena faktor kecemasan merupakan salah satu faktor yang dapat berpengaruh pada kejadian mual dan muntah pascaoperasi, perlu dimasukkan sebagai variabel perancu dan diuji secara statistik untuk mengetahui pengaruh terhadap efektivitas antiemetik granisetron dan palonosetron terhadap kejadian mual dan muntah (Ramadhani, 2020).

Berdasarkan Tabel 2, karakteristik profil pemberian antiemetik pada subjek penelitian terdiri dari pasien yang mendapatkan terapi antiemetik monoterapi granisetron atau palonosetron maupun yang dikombinasikan dengan golongan kortikosteroid ataupun golongan dopamin antagonis. Berdasarkan hasil uji *Chi-square*, didapatkan tidak ada perbedaan rata-rata antara kelompok granisetron dan kelompok palonosetron baik yang mendapatkan kombinasi dengan golongan kortikosteroid ataupun golongan dopamin antagonis dengan nilai $p=0,511$. Karakteristik profil pemberian obat golongan opioid pascaoperasi pada kelompok granisetron ada 48 subjek penelitian dan kelompok palonosetron ada 55 subjek

Tabel 2. Profil Perlakuan Kepada Pasien Pre-, Intra-, dan PascaOperasi

Variabel	Granisetron (G) (n)	%	Palonosetron (P) (n)	%	Nilai p
Premedikasi Antiemetik					
Antiemetik monoterapi (G / P)					
Kombinasi (G / P) dan kortikosteroid	14	23	17	27	0,511 ^a
Kombinasi (G / P) dan dopamin antagonis	35	56	30	49	
	13	21	15	24	
Penggunaan Opioid Pascaoperasi					
Ada	48	77	55	89	0,094 ^a
Tidak ada	14	23	7	11	
Penggunaan Teknik Intubasi					
Endotrakeal tube	38	61	32	52	0,277 ^a
Laryngeal mask airway	24	39	30	48	

Keterangan: ^{a)} Uji *Chi-square*: nilai p tabel > nilai p (0,05) dan disimpulkan tidak ada perbedaan antara karakteristik dua kelompok; G = Granisetron; P = Palonosetron, n = jumlah.

Tabel 3. Analisis Efektivitas Antiemetik Fase Awal

Jenis Antiemetik	n	Mual n (%)	Tidak mual n (%)	Nilai p	Muntah n (%)	Tidak muntah n (%)	Nilai p
Granisetron	62	6 (10)	56 (90)	0,012 ^{a*}	2 (3)	60 (97)	0,154 ^a
Palonosetron	62	0	62 (100)		0	62 (100)	

Keterangan: ^{a)} Uji *Chi-square*; ^{*} Nilai p tabel < nilai p (0,05) disimpulkan ada perbedaan efektivitas bermakna antara dua kelompok; n = jumlah.

penelitian, di mana setelah dilakukan uji *Chi-square* tidak ada perbedaan rata-rata pemberian obat golongan opioid pascaoperasi antara kedua kelompok subjek penelitian dengan nilai p=0,094. Karakteristik penggunaan teknik intubasi yaitu teknik endotrakeal tube dan *laryngeal mask airway* antara kelompok granisetron dan kelompok palonosetron tidak memiliki perbedaan rata-rata secara statistik sesuai hasil uji *Chi-square* yaitu p=0,277.

2. Analisis Efektivitas

Berdasarkan Tabel 3, pada pengamatan fase awal yaitu 0-2 jam pascaoperasi laparoskopi dapat dijelaskan pada kelompok subjek pe-

nelitian yang mendapatkan premedikasi antiemetik granisetron, keluhan mual terjadi pada 6 pasien dari 62 pasien yang menjalani operasi laparoskopi. Dari 6 pasien yang mengalami mual, ada 2 pasien yang berlanjut mengalami muntah pada fase awal. Pada kelompok subjek penelitian yang mendapatkan premedikasi palonosetron, tidak terjadi mual dan muntah pada 62 subjek penelitian pada fase awal.

Berdasarkan uji *Chi-square*, didapatkan nilai p=0,012 pada kejadian mual fase awal dan berarti terdapat perbedaan efektivitas bermakna mencegah mual pascaoperasi pada fase awal antara kelompok granisetron dengan kelompok palonosetron. Pada kejadian

Tabel 4. Analisis Efektivitas Antiemetik Fase Terlambat

Jenis Antiemetik	n	Mual n (%)	Tidak mual n (%)	Nilai p	Muntah n (%)	Tidak muntah n (%)	Nilai p
Granisetron	62	19 (31)	43 (69)	0,017 ^{a*}	2 (3)	60 (97)	0,154 ^a
Palonosetron	62	8 (13)	54 (87)		0	62 (100)	

Keterangan: ^{a)} Uji *Chi-square*; ^{*)} Nilai p tabel < nilai p (0,05) disimpulkan ada perbedaan efektivitas bermakna antara dua kelompok; n = jumlah.

muntah fase awal didapatkan nilai $p=0,154$ yang berarti tidak ada perbedaan efektivitas bermakna antara kelompok granisetron dengan palonosetron mencegah muntah pascaoperasi fase awal namun secara angka kejadian mual muntah pascaoperasi fase awal dapat disimpulkan kelompok palonosetron lebih efektif dari kelompok granisetron. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang meneliti insiden kejadian mual muntah pascaoperasi laparotomi dengan premedikasi palonosetron dibandingkan dengan granisetron dan didapatkan pada durasi 0-2 jam insiden kejadian mual muntah lebih sedikit pada kelompok palonosetron yaitu 15% sedangkan kelompok granisetron 27,5% dari seluruh subjek penelitian (Tahir, Mir and Hameed, 2018).

Berdasarkan Tabel 4, pada pengamatan fase terlambat yaitu 2-24 jam pascaoperasi laparotomi dapat dijelaskan pada kelompok subjek penelitian yang mendapatkan premedikasi antiemetik granisetron, keluhan mual terjadi pada 19 pasien yang menjalani operasi laparotomi. Dari 19 pasien yang mengalami mual, ada 2 pasien yang berlanjut mengalami muntah pada fase terlambat. Pada kelompok subjek penelitian yang mendapatkan premedikasi palonosetron, terjadi mual fase terlambat pada 8 pasien dan tidak ada pasien yang mengalami muntah fase terlambat pascaoperasi laparotomi.

Berdasarkan uji *Chi-square*, didapatkan nilai $p=0,017$ pada kejadian mual fase terlambat dan berarti terdapat perbedaan efektivitas bermakna mencegah mual pascaoperasi pada fase terlambat antara kelompok granisetron dengan kelompok palonosetron. Pada kejadian muntah fase terlambat didapatkan nilai $p=0,154$ yang berarti tidak ada perbedaan efektivitas

bermakna antara kelompok granisetron dengan palonosetron mencegah muntah pascaoperasi fase terlambat namun secara angka kejadian mual muntah pascaoperasi fase terlambat dapat disimpulkan kelompok palonosetron lebih efektif dari kelompok granisetron.

Palonosetron adalah 5-HT₃ reseptor antagonis yang berbeda secara farmakologis dengan afinitas pengikatan yang lebih besar dan waktu paruh yang lebih lama dibandingkan generasi pertama seperti granisetron. Isoterm pengikatan, uji diagnostik kesetimbangan dan uji diagnostik kinetik menunjukkan bahwa palonosetron merupakan antagonis alosterik dengan kooperatifitas positif, tidak seperti granisetron. Efek diferensial pada pengikatan ligan menunjukkan bahwa palonosetron berinteraksi pada lokasi berbeda atau tambahan pada reseptor 5-HT₃ dibandingkan dengan profil pengikatan granisetron. Palonosetron juga memunculkan internalisasi reseptor 5-HT₃ dan meningkatkan penghambatan aktivitas reseptor (Dipiro *et al.*, 2015).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang meneliti perbandingan antara granisetron dengan palonosetron sebagai antiemetik PONV durasi 4-12 jam dan 12-24 jam pascaoperasi laparotomi dan didapatkan nilai $p=0,011$ yang menunjukkan perbedaan yang bermakna, di mana palonosetron lebih efektif daripada granisetron sebagai premedikasi antiemetik PONV pada durasi tersebut (Yatoo *et al.*, 2016).

Berdasarkan Tabel 5, dapat dilihat uji statistik perbandingan efektivitas antara pemberian antiemetik monoterapi dengan kombinasi terapi pada fase awal pascaoperasi didapatkan nilai $p=0,629$ dan dapat disimpulkan tidak

Tabel 5. Analisis Perbedaan Pengaruh Kombinasi Terapi dan Monoterapi Antiemetik terhadap Efektivitas Premedikasi

Kombinasi terapi	n	Fase mual (n)	Awal Tidak mual (n)	Nilai p	Fase mual (n)	Terlambat Tidak mual (n)	Nilai P
Monoterapi	31	1	30	0,629 ^a	9	22	0,916 ^a
Kombinasi terapi	93	5	88		18	75	
Total	124	6	118		27	97	

Keterangan: ^a) Uji *Chi-square*: nilai p tabel > nilai p (0,05) disimpulkan tidak ada perbedaan efektivitas bermakna antara dua kelompok; n = jumlah.

Tabel 6. Analisis Variabel Perancu yang Mempengaruhi Kejadian Mual Muntah pada Kelompok Granisetron

Variabel	Nilai OR	Nilai p	Nilai OT	Nilai H&L
Indeks Massa Tubuh	0,991	0,987	0,040	0,376
Kecemasan	1,238	0,737		
Mendapat analgesik opioid pascaoperasi	1,609	0,510		
Teknik anestesi intubasi	8,462	0,010		

Keterangan: OT = *Omnibus test*; H&L = *Hosmer and Lemeshow test*

ada perbedaan efektivitas bermakna antara kelompok monoterapi dan kombinasi terapi premedikasi antiemetik. Pada fase terlambat, dari uji statistik didapatkan nilai $p=0,916$ dan dapat juga disimpulkan tidak ada perbedaan efektivitas bermakna antara kelompok monoterapi dan kombinasi terapi antiemetik (Tahir, Mir and Hameed, 2018).

Penggunaan antiemetik golongan serotonin antagonis generasi kedua seperti palonosetron lebih menjadi pilihan utama dibandingkan dengan generasi pertama jika harus dikombinasikan dengan antiemetik golongan lain (Bharti, Panda and Kumari, 2020). Palonosetron yang merupakan antagonis serotonin generasi kedua memiliki afinitas lebih baik pada beberapa reseptor yaitu reseptor serotonin dan dopamin yang berada di area postrema dan jika dikombinasikan dengan antiemetik golongan lain akan lebih efektif mencegah efek samping mual muntah obat anestesi yang menstimulasi banyak reseptor

mual muntah (Gan *et al.*, 2020). Hal ini pernah dijelaskan dalam penelitian palonosetron lebih efektif mencegah PONV jika diberikan dengan kombinasi dexamethason dibandingkan dengan ondansetron kombinasi dexamethason pada pasien laparotomi histerektomi (Sharma and Shankaranarayana, 2015).

Pada penelitian lain juga dijelaskan kalau tidak ada perbedaan efektivitas bermakna pencegahan PONV pasien laparotomi kolesistektomi antara palonosetron tunggal dengan kombinasi palonosetron-dexamethason (Chatterjee *et al.*, 2017). Pada Tabel 6, dari pengujian pengaruh variabel perancu terhadap kejadian mual muntah, kelompok granisetron didapatkan hasil *Hosmer and Lemeshow test* menunjukkan nilai p yaitu $0,376 > 0,05$, disimpulkan model sesuai dengan data. Dari uji *overall*, nilai *omnibus tests of model coefficients* nilai p yaitu $0,040 < 0,05$ yang berarti ada pengaruh paling sedikit satu variabel independen terhadap variabel dependen.

Tabel 7. Analisis Variabel Perancu yang Mempengaruhi Kejadian Mual Muntah pada Kelompok Palonosetron

Variabel	Nilai OR	Nilai p	Nilai OT	Nilai H&L
Indeks Massa Tubuh	3,585	0,175	0,462	0,182
Kecemasan	0,491	0,448		
Mendapat analgesik opioid pascaoperasi	1,296	0,785		
Teknik anestesi intubasi	2,997	0,203		

Keterangan: OT = *Omnibus test*; H&L = *Hosmer and Lemeshow test*

Untuk mengetahui variabel perancu mana yang berpengaruh dilakukan uji parsial dan didapatkan nilai p yaitu $0,010 < 0,05$ serta nilai OR yaitu 8,462 pada faktor teknik intubasi sehingga dapat disimpulkan pada pasien operasi laparoscopi yang menjalani anestesi dengan teknik intubasi dengan *endotracheal tube*, risiko mual muntah akan meningkat 8,642 kali dibandingkan dengan pasien operasi laparoscopi dengan *laryngeal mask airway*. Faktor ini sesuai dengan literatur bahwa kejadian PONV pada laparoscopi lebih sering terjadi pada pasien yang menjalani anestesi umum terintubasi dikarenakan intubasi dengan *endotracheal tube* menstimulus pada aferen mekanoreseptor faring yang menyebabkan mual dan muntah (Ramadhani, 2020).

Pada Tabel 7, dari pengujian pengaruh variabel perancu terhadap kejadian mual muntah, kelompok palonosetron didapatkan hasil *Hosmer and Lemeshow test* menunjukkan nilai p yaitu $0,182 > 0,05$, disimpulkan model sesuai dengan data. Dari uji overall, nilai p *omnibus tests of model coefficients* yaitu $0,462 > 0,05$, menunjukkan tidak ada pengaruh bermakna dari variabel perancu indeks massa tubuh, kecemasan, mendapat analgesik opioid pascaoperasi, teknik anestesi intubasi, dan mendapatkan anestesi inhalasi terhadap kejadian mual muntah pada kelompok pemberian premedikasi palonosetron.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa premedikasi palonosetron memiliki perbedaan

efektivitas bermakna pada pasien risiko tinggi PONV dalam mencegah mual muntah pascaoperasi baik pada fase awal (0-2 jam pascaoperasi) maupun fase terlambat (2-24 jam pascaoperasi) jika dibandingkan dengan premedikasi granisetron. Variabel perancu terhadap kejadian mual muntah pascaoperasi pada kelompok granisetron didapatkan faktor teknik intubasi menggunakan *endotracheal tube* pada pasien operasi laparoscopi yang menjalani anestesi umum memiliki pengaruh bermakna dibandingkan dengan pasien operasi laparoscopi menggunakan *laryngeal mask airway*.

DAFTAR PUSTAKA

- Bharti, N., Panda, N.B. and Kumari, K. (2020) 'PONV prophylaxis after laparoscopic procedures - Comparison between Palonosetron 0.075mg, Palonosetron 0.15mg and a Palonosetron-Dexamethasone combination: a randomised controlled trial', *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 71, pp. 29–34.
- Bhushan, A. et al. (2018) 'Original article: Effect of palonosetron versus granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a case study', *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* (September), pp. 470–475.
- Chatterjee, A. et al. (2017) 'Comparison of efficacy of palonosetron-dexamethasone combination with palonosetron or dexamethasone alone for prophylaxis against post-operative nausea and vomiting

- in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy', *Indian Journal of Anaesthesia*, 61(12), pp. 978–984, https://doi.org/10.4103/ija.IJA_317_17.
- David (2017) 'Insidensi terjadinya *post-operative nausea and vomiting* pada pasien yang dilakukan anestesi umum di RSUP Haji Adam Malik Medan pada bulan Oktober 2016', *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Dhama V.K. *et al.* (2015) 'A Comparison of Palonosetron and Granisetron for Prevention of PONV Following Otorhinolaryngologic Surgery', *Journal of Research in Anaesthesiology and Pain Medicine*, 1(1), pp. 8-11.
- Dipiro, J. *et al.* (2015) '*Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*', pp. 240-243. <https://doi.org/10.1036/007147899X>.
- Gan, T. J. *et al.* (2020) 'Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting', *Anesthesia and Analgesia*, 131 (2), pp. 411-448, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004833>.
- Hendro, R. T., Pradian, E. *and* Indriasari, I. (2018) 'Penggunaan Skor Apfel Sebagai Prediktor Kejadian Mual dan Muntah Pascaoperasi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung', *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 6(2), pp. 89–97, <https://doi.org/10.15851/jap.v6n2.1425>.
- Karnina, R. *and* Ismah, M. N. (2021) 'Gambaran Kejadian *Postoperative Nausea and Vomiting* (PONV) pada Pasien Pasca Tindakan Dilatasi Kuretase dengan Anestesi Umum di RSIA B pada Tahun 2019', *Muhammadiyah Journal of Midwifery*, 2(1), pp. 10-20, <https://doi.org/10.24853/myjm.2.1.10-20>.
- Kathuria, R. *et al.* (2020) 'A Comparison of Ondansetron, Palonosetron and Granisetron for Prevention of Post-Operative Nausea and Vomiting after Laparoscopic Surgeries', *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 9(03), pp. 157–161, <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/35>.
- Monohar, P. S. *et al.* (2017) 'A comparative study of the antiemetic effect of intravenous palonosetron with granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia', *Journal of Medical Society*, 31(2), pp. 114–118, <https://doi.org/10.4103/0972-4958.204818>.
- Prajapat, R., Suthar, O.P. *and* Tak, M.L. (2019) 'Ketamine as an Adjunct with Bupivacaine in USG Guided Paravertebral Analgesia for Modified Radical Mastectomy', *Indian Journal of Anesthesia and Analgesia*, 6(5) (Part - I), pp. 1547–1552, <http://dx.doi.org/10.21088/ijaa.2349.8471.6519.9>.
- Qudsi, A.S. *and* Jatmiko, H.D. (2016) 'Prevalensi Kejadian PONV pada Pemberian Morfin sebagai Analgetik Pasca Operasi Penderita Tumor Payudara Dengan Anestesi Umum Di RSUP Dr. Kariadi Semarang', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(3), pp. 167–173, <https://doi.org/10.14710/dmj.v5i3.13080>.
- Ramadhani, F.A. (2020) 'Insiden Mual Muntah Pasca Anestesi Umum pada Bedah Digestif di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2019', *Skripsi*, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makasar.
- Sanger, G.J. *and* Andrews, P.L.R. (2018) 'A history of drug discovery for treatment of nausea and vomiting and the implications for future research', *Frontiers in Pharmacology*, 9(913), <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00913>.
- Sharma, A.N.G. *and* Shankaranarayana, P. (2015) 'Postoperative nausea and vomiting: Palonosetron with dexamethasone vs. ondansetron with dexamethasone in laparoscopic hysterectomies', *Oman Medical Journal*, 30(4), pp. 252–256, <https://doi.org/10.5001/omj.2015.51>.
- Sidemen, I.G.P.S. *and* Murthi, M.C.W. (2016) '*Kriteria Penentuan ASA*', Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, pp. 3–9.

- Tahir, S., Mir, A.A. and Hameed, A. (2018) 'Comparison of palonosetron with granisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic abdominal surgery', *Anesthesia Essays and Researches*, 12(3), p. 636-643, https://doi.org/10.4103/aer.AER_84_18.
- Wang, X-X. et al. (2015) 'Dexamethasone versus ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials', *BMC Anesthesiology*, 15, 118, <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0100-2>.
- Yatoo, F. et al. (2016) 'A Comparative Study of Granisetron, Ramosetron and Palonosetron as Antiemetics in Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Laparoscopic Surgeries', *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 5(23), pp. 1229–1234, <https://doi.org/10.14260/jemds/2016/287>.