

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA
TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH
PADA SEKSIO SESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
ON BLOOD PRESSURE IN CESAREAN SECTION
UNDER SPINAL ANESTHESIA***

Penulis

Jaya Supriyanto, dr.

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung
Jl. Pasteur no. 38 Bandung
Telp. (022) 2551111/ Faks. (022) 2032216
Hp 081398671607
Email: jaya.supriyanto@gmail.com

Dr. Suwarman, dr., SpAn., KIC., KMN., M.Kes

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung
Jl. Pasteur no. 38 Bandung
Telp. (022) 2551111/ Faks. (022) 2032216
Hp 08122171673
Email: dr.suwarman@yahoo.co.id

Iwan Abdul Rachman, dr., SpAn., KNA., M.Kes

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung
Jl. Pasteur no. 38 Bandung
Telp. (022) 2551111/ Faks. (022) 2032216
Hp 081214479136
Email: i.abdulrachman@yahoo.com

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA
TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH
PADA SEKSIO SESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
ON BLOOD PRESSURE IN CESAREAN SECTION
UNDER SPINAL ANESTHESIA***

Jaya Supriyanto, dr.
Dr. Suwarman, dr., SpAn., KIC., KMN., M.Kes
Iwan Abdul Rachman, dr., SpAn., KNA., M.Kes

Departemen Anesthesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung
Jl. Pasteur no. 38 Bandung
Telp. (022) 2551111/ Faks. (022) 2032216

Bandung, Mei 2020

Kepada Yth.
Redaksi Jurnal Anestesi Perioperatif (JAP).
di Tempat

Dengan hormat,
Bersama ini saya sampaikan 1 (satu) set artikel penelitian (*hard copy*) beserta 1 (satu) buah *soft copy* (CD), dengan judul:

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA
TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH
PADA SEKSIO SESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
ON BLOOD PRESSURE IN CESAREAN SECTION
UNDER SPINAL ANESTHESIA***

Perlu diketahui bahwa naskah artikel:

1. Tidak mengandung fabrikasi dan/atau falsifikasi data
2. Bukan merupakan hasil plagiat dan tidak mengandung unsur plagiat
3. Tidak sedang diproses untuk diterbitkan dalam bentuk apapun
4. Tidak sedang dikirimkan ke berkala lain untuk dipertimbangkan pemuatannya
5. Semua nama yang tercantum dalam baris kepemilikan memang berhak menjadi pengarang sesuai dengan *Vancouver Convention on Coauthorship* dan sudah menyetujui bentuk akhir naskah yang diajukan

Besar harapan kami agar artikel penelitian ini dapat dimuat di Jurnal Anestesi Perioperatif (JAP) edisi mendatang.

Terima kasih atas perhatian dan kerjasama yang baik.

Penulis,



(Jaya Supriyanto, dr.)

LEMBAR PERNYATAAN

Bersama ini saya menyatakan bahwa artikel penelitian dengan judul:

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA
TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH
PADA SEKSIO SESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
ON BLOOD PRESSURE IN CESAREAN SECTION
UNDER SPINAL ANESTHESIA***

Telah dikoreksi dan disetujui oleh penulis pembantu untuk dimuat pada Jurnal
Anestesi Perioperatif (JAP).

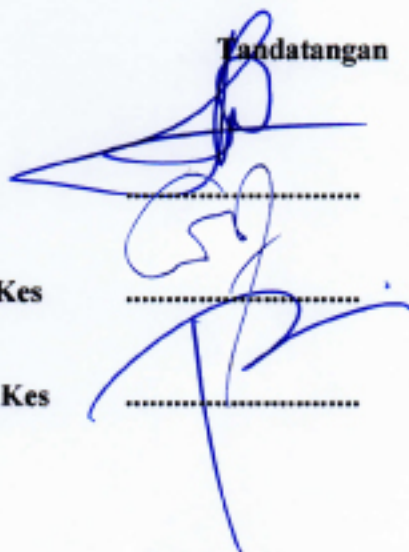
Penulis

Jaya Supriyanto, dr.

Dr. Suwarman, dr., SpAn., KIC., KMN., M.Kes

Iwan Abdul Rachman, dr., SpAn., KNA., M.Kes

Tandatangan

The block contains three handwritten signatures in blue ink, each positioned over a horizontal dotted line. The first signature is at the top, the second in the middle, and the third at the bottom. The signatures are stylized and appear to be the names of the authors listed on the left.

19
5 2020

Ace

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA TERHADAP
PERUBAHAN TEKANAN DARAH PADA SEKSIO SESAREA
DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
OF BLOOD PRESSURE RESPONSE IN PATIENTS
UNDERGOING CESAREAN SECTION WITH SPINAL
ANESTHESIA***

Oleh :
Jaya Supriyanto
NPM 130121150004

RINGKASAN TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat
guna memperoleh gelar Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2020**

**EFEK GRANISETRON INTRAVENA TERHADAP
PERUBAHAN TEKANAN DARAH PADA SEKSIO SESAREA
DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF INTRAVENOUS GRANISETRON
ON BLOOD PRESSURE IN CESAREAN SECTION
UNDER SPINAL ANESTHESIA***

Oleh :
Jaya Supriyanto
NPM 130121150004

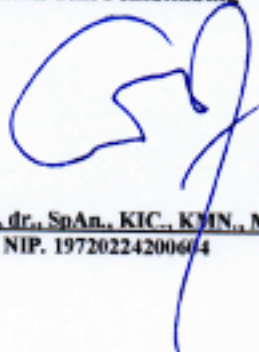
RINGKASAN TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat
guna memperoleh gelar Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Telah disetujui oleh tim pembimbing pada tanggal
seperti tertera di bawah ini

Bandung, Mei 2020

Ketua Tim Pembimbing



Dr. Suwarman, dr., SpAn., KIC., KMN., M.Kes.
NIP. 19720224200604

Anggota Tim Pembimbing



Iwan Abdul Rachman, dr., SpAn., KNA., M.Kes.
NIP. 197812192012121002

Efek Granisetron Intravena terhadap Perubahan Tekanan Darah pada Seksio Sesarea dengan Anestesi Spinal

Jaya Supriyanto, Iwan Abdul Rachman, Suwarman

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Hipotensi merupakan komplikasi paling sering pada seksio sesarea dengan anestesi spinal. Pencegahan hipotensi dapat dilakukan dengan pemberian cairan, obat-obatan, pengurangan dosis obat anestesi lokal dan intervensi mekanik. Granisetron sebagai antagonis reseptor *5hydroxytryptamine3* (5HT3) dapat digunakan untuk mencegah hipotensi pada seksio sesarea dengan anestesi spinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian granisetron 1 mg intravena terhadap perubahan tekanan darah pada seksio sesarea dengan anestesi spinal. Penelitian ini dilakukan periode Desember 2019 - Februari 2020 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Metode penelitian ini adalah uji klinis tersamar ganda pada 34 pasien ASA II yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal. Subjek penelitian dibagi secara acak menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol diberikan NaCl 0,9% dan kelompok granisetron diberikan granisetron 1 mg intravena pada 5 menit sebelum anestesi spinal. Tekanan darah diperiksa setiap 1 menit selama 20 menit setelah anestesi spinal, kemudian setiap 2,5 menit sampai operasi selesai. Data dianalisis dengan uji *t test*, Uji Mann Whitney dan uji *kolmogorov-smirnov*, nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Kejadian hipotensi pada kelompok kontrol (79%) lebih tinggi dari kelompok granisetron (29%). Penurunan tekanan darah pada kelompok kontrol lebih besar dibanding dengan kelompok granisetron dengan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Simpulan penelitian bahwa pemberian granisetron 1 mg intravena dapat mengurangi kejadian hipotensi pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.

Kata kunci: Anestesi spinal, hipotensi, granisetron, seksio sesarea

Effect of Intravenous Granisetron on Blood Pressure In Cesarean Section Under Spinal Anesthesia

Abstract

Hypotension is the most frequent complication in cesarean section with spinal anesthesia. The prevention of hypotension are fluid and drugs administration, reduce of local anesthetic doses and mechanica intervention. Granisetron is a 5HT3 receptor antagonist may be used to prevent hypotension in cesarean section withr spinal anesthesia. Aims of this study were to determine the effects of intravenous administration of 1 mg granisetron on blood pressure in cesarean sections with spinal anesthesia. This study was conducted in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung during the period of Desember 2019 to Februari 2020. This was a double blinded clinical study on 34 patients ASA II that were undergoing cesarean sections with spinal anesthesia. The subjects divided randomly into 2 groups; a control group administered NaCl 0,9% and a granisetron group administered 1 mg granisetron intravenously 5 minutes before spinal anesthesia. Blood pressure was

evaluated every minute for 20 minutes after spinal anesthesia, and then every 2,5 minutes until the operations were completed. Data were analyzed using t-test, Mann Whitney test and kolmogorov-smirnov test where p value < 0.05 was considered significant. Incidence of hypotension in the control group (79%) was higher than the granisetron group (29%). The decrease of blood pressure in the control group was higher than the granisetron group with the difference were significant ($p < 0,05$). Conclusion, intravenous administration of 1 mg granisetron may reduce incidence of hypotension in cesarean sections with spinal anesthesia.

Keywords: Cesarean section, granisetron, hypotension, spinal anesthesia

Pendahuluan

Anestesi spinal merupakan teknik anestesi yang paling sering digunakan untuk seksio sesarea. Anestesi spinal dipilih karena mudah dilakukan, onsetnya yang cepat, efek blokade sensorik dan motorik lebih kuat dibandingkan dengan teknik epidural, tingkat kegagalan rendah, kontak fetus dengan obat-obatan minimal, serta bahaya aspirasi minimal. Anestesi spinal dapat menyebabkan komplikasi seperti hipotensi, mual muntah, serta *post dural puncture headache* (PDPH).^{1,2} Komplikasi yang paling sering terjadi akibat anestesi spinal adalah hipotensi.^{1,3,4,5}

Kejadian hipotensi pada seksio sesarea dilaporkan sebanyak 80%.¹ Angka kejadian hipotensi akibat anestesi spinal pada pasien non obstetrik sebanyak 33% dan 13%.⁴ Pada tahun 2015, kejadian hipotensi pada pasien yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung sebanyak 49%.⁶

Hipotensi yang bermakna dapat meningkatkan morbiditas pada ibu dan janin. Hipotensi pada anestesi spinal merupakan respons fisiologis akibat blok simpatis yang menyebabkan dilatasi arteri dan vena sehingga aliran darah balik vena menuju jantung menurun, manifestasinya penurunan tekanan darah.^{1,5} Pada seksio sesarea dengan anestesi spinal, hipotensi yang terjadi diperberat oleh

perubahan fisiologi jantung pada ibu hamil, penurunan aliran darah balik yang diperburuk oleh kompresi vena kava inferior akibat hipertrofi uterus, dan pembentukan sirkulasi kolateral *venous plexus* di ruang epidural.^{1,7} Penurunan aliran darah balik secara tiba-tiba untuk mencetuskan terjadinya *Bezold Jarisch Reflex* (BJR) yang mengakibatkan vasodilatasi, hipotensi dan bradikardia.^{3,4,8,9}

Intervensi yang dilakukan untuk mencegah hipotensi akibat anestesi spinal yaitu meningkatkan volume intravaskuler dengan *preloading*, pemberian obat-obatan, mengurangi dosis obat anestesi lokal, mekanikal seperti elevasi kaki, membungkus kaki, memposisikan uterus. Pemberian obat-obatan untuk mencegah terjadinya hipotensi yaitu pemberian vasopressor dan antagonis reseptor 5HT3.^{1,7,10}

Pemberian cairan masih dianggap sebagai tindakan yang aman dan efektif untuk mencegah hipotensi akibat anestesi spinal akan tetapi pemberian cairan memiliki efek samping seperti kelainan koagulasi ringan, pruritus dan potensi reaksi alergi terhadap larutan koloid. Pemberian obat vasopressor untuk pencegahan hipotensi dapat menyebabkan hipertensi dan disritmia pada ibu terutama pada ibu hamil yang mengalami hipertensi dalam kehamilan, misalnya preeklampsia. Selain itu, obat vasopresor dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah uterus dan pembuluh darah plasenta yang dapat mengganggu oksigenasi janin. Metode lain seperti elevasi kaki, membungkus kaki serta memposisikan kepala lebih rendah selain tidak nyaman bagi pasien, juga efektifitasnya untuk pencegahan terhadap hipotensi masih perlu penelitian lebih lanjut.^{1,7,9,10,11}

Beberapa penelitian menyatakan bahwa reseptor 5HT3 memiliki peran penting dalam terjadinya BJR pada keadaan penurunan volume darah secara tiba-tiba. Efek ini dapat diblok dengan antagonis reseptor 5HT3 sehingga kejadian hipotensi pada pasien obstetrik yang akan dilakukan seksio sesarea dengan anestesi spinal dapat diminimalisir.^{3,4,7}

Granisetron sebagai suatu antagonis reseptor 5HT3 dapat mencegah serotonin untuk memengaruhi terjadinya BJR, sehingga mengurangi terjadinya dilatasi vena, mengembalikan aliran balik vena ke jantung dan mengurangi kejadian penurunan tekanan darah sistol dan tekanan arteri rata-rata.^{3,4}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pengaruh pemberian granisetron intravena prainduksi terhadap besarnya penurunan tekanan darah pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.

Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental analitik komparatif kategorik numerik dengan desain *double blind randomized clinical controlled trial*. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani operasi seksio sesarea dengan anestesi spinal di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pemilihan subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi, yaitu usia 18–45 tahun, status fisik *American Society of Anesthesiologists* (ASA) kategori II, *body mass index* (BMI) 25-34 kg/m², dan bersedia mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah kehamilan gemelli, bayi besar, polihidroamnion serta riwayat alergi terhadap obat-obat yang digunakan pada penelitian. Kriteria pengeluaran adalah anestesi spinal gagal, blok anestesi spinal kurang dari torakal 6 atau lebih dari

torakal 5, tindakan anestesi spinal berubah menjadi anestesi umum, dan perdarahan yang lebih dari 1000 mL.

Penentuan jumlah sampel menggunakan formula perhitungan besar sampel pada penelitian analitik komparatif kategorik numerik tidak berpasangan dan didapatkan jumlah sampel minimal 17 pasien untuk masing–masing kelompok. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dan dilakukan randomisasi subjek ke dalam dua kelompok penelitian dengan metode randomisasi blok permutasi. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok granisetron mendapat granisetron intravena dan kelompok kontrol mendapat NaCl 0,9%. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, pada bulan Desember 2019–Februari 2020 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjdjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Nomor LB.02.01/X.6.5/332/2019.

Prosedur penelitian dimulai dengan *inform consern* mengenai tindakan anestesi dan penelitian yang dilakukan. Pasien yang sesuai kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi serta telah manandatangani *informed consern* dijadikan sebagai subjek penelitian. Pasien pada kedua kelompok dipuasakan selama 6 jam dengan pemberian cairan rumatan ringer laktat sebanyak 2 cc/kgBB/jam.

Setelah masuk ke kamar operasi, pasien dipasang alat untuk memantau tekanan darah non invasif, elektrokardiogram dan saturasi oksigen, kemudian diberikan oksigen melalui nasal kanul 3 liter/menit. Pasien kemudian dilakukan pemeriksaan tekanan darah, laju nadi, laju napas dan saturasi untuk mengetahui

baseline hemodinamik awal. Pasien kemudian dilakukan *preloading* dengan cairan ringer laktat sebanyak 10 cc/kgBB selama 15 menit. Pasien kelompok G diberikan granisetron 1 mg intravena yang diencerkan menjadi 10 cc sedangkan pada kelompok C diberikan NaCl 0,9% sebanyak 10 cc dalam spuit 10 cc yang diberikan perlahan selama satu menit.

Anestesi spinal dilakukan setelah 5 menit pemberian granisetron/NaCl 0,9%. Anestesi spinal menggunakan bupivacain hiperbarik 10 mg dan fentanyl 25 µg. Ketinggian blok sensoris dinilai dengan tes *pinprick*. Pengukuran level blok dilakukan setiap menit sampai dengan 15 menit setelah penyuntikan anestesi spinal dengan target ketinggian blok setinggi torakal 6 hingga torakal 5. Bila setelah 15 menit tidak didapatkan blok anestesi maka anestesi spinal dianggap gagal dan pasien dikeluarkan dari penelitian. Tindakan seksio sesarea dilakukan setelah anestesi spinal dinyatakan berhasil. Setelah bayi lahir kemudian ibu diberikan oksitosin drip 20 IU dalam 500 NaCl 0,9% sebanyak 10–15 tetes per menit. Selama tindakan operasi pasien tidak diberikan sedasi.

Pengukuran tekanan darah sistol, diastol, MAP, laju nadi, laju napas, dan saturasi oksigen dilakukan setiap 1 menit pada 20 menit pertama setelah dilakukan anestesi spinal kemudian setiap 2,5 menit sampai operasi selesai. Pemberian efedrin bolus intravena 5 mg dilakukan jika pasien mengalami hipotensi yaitu penurunan tekanan darah sistolik > 20% dari nilai awal. Bradikardi akan diterapi dengan sulfas atropin 0,5 mg intravena. Pasien yang mengalami mual muntah diberikan metoclopramide 10 mg intravena. Pencatatan dilakukan

terhadap jumlah total efedrin, sulfas atrofin dan obat-obatan yang diberikan selama intraoperasi.

Uji statistik pada penelitian ini menggunakan uji t dan Uji Mann Whitney pada data numerik. Uji statistik pada data kategorik menggunakan uji *chi-square* dengan alternatif uji *kolmogorov smirnov*. Adapun kriteria kemaknaan ditentukan dengan dengan $p \leq 0,05$ dianggap signifikan atau bermakna secara statistika. Data hasil penelitian dicatat dan diolah menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 24.0 for Windows.

Hasil

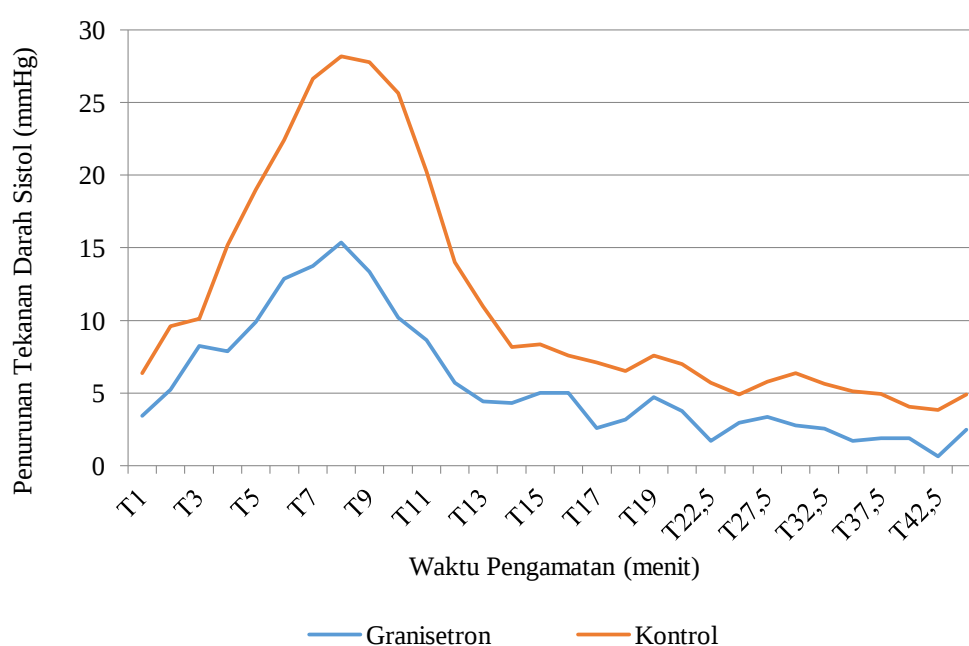
Gambaran karakteristik subjek penelitian antara kelompok kontrol dan kelompok granisetron berdasarkan usia, tinggi badan, berat badan, BMI, lama puasa, lama operasi, jumlah perdarahan, cairan intraoperasi dan ketinggian blok anestesi spinal tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0,05$; Tabel 1).

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Kontrol (N=17)	Granisetron (N=17)	
Usia (tahun), mean $\pm$ SD	27,88 $\pm$ 7,158	30,65 $\pm$ 7,271	0.272
Tinggi badan (cm), mean $\pm$ SD	156,71 $\pm$ 4,740	157,18 $\pm$ 3,005	0.708
Berat badan (kg), mean $\pm$ SD	69,76 $\pm$ 10,189	73,76 $\pm$ 7,259	0.140
Lama puasa (jam), mean $\pm$ SD	6,65 $\pm$ 0,931	6,88 $\pm$ 1,054	0.474
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	28,30 $\pm$ 2,960	29,84 $\pm$ 2,580	0.116
Lama operasi (menit), mean $\pm$ SD	62,94 $\pm$ 9,691	65,29 $\pm$ 10,227	0.496
Perdarahan (ml), mean $\pm$ SD	438,24 $\pm$ 131,731	432,94 $\pm$ 100,048	0.919
Cairan intraoperasi (mL), mean $\pm$ SD	1088,24 $\pm$ 257,105	1005,88 $\pm$ 241,015	0.274
Tinggi Blok, n(%)			0.656
T5	4(23,5%)	2(11,8%)	
T6	13(76,5%)	15(88,2%)	

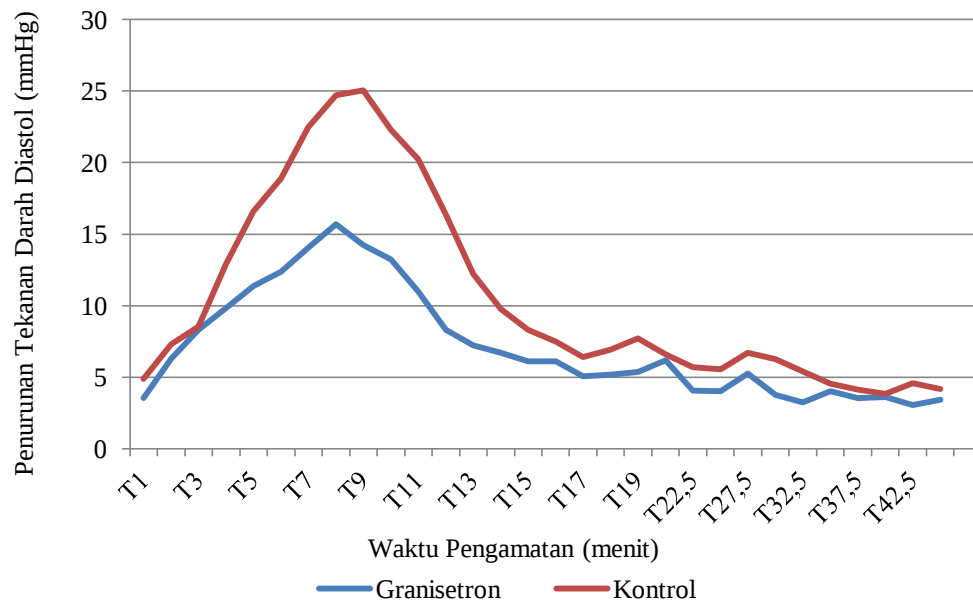
Keterangan: Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Penurunan tekanan darah sistol rata-rata pada kelompok kontrol lebih besar dibanding dengan kelompok granisetron. Analisis statistik dengan uji T tidak berpasangan menunjukkan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$) pada menit ke-1, ke-2, ke-4, ke-5, ke-6, ke-7, ke-8, ke-9, ke-10, ke-11, ke-12, ke-13 dan ke-17 (Gambar 1).



Gambar 1 Perbandingan Penurunan Tekanan Darah Sistol antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Granisetron

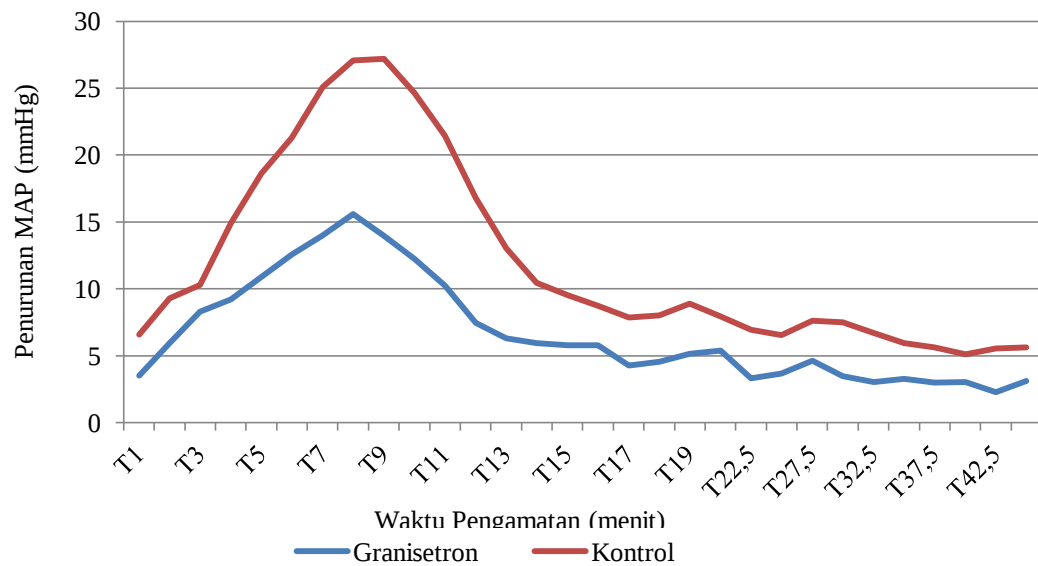
Penurunan tekanan darah diastol pada kelompok kontrol lebih besar dibanding dengan kelompok granisetron. Analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$) pada menit ke-8, ke-9, ke-10, ke-11, ke-12, ke-13 dan ke-32,5 (Gambar 2).



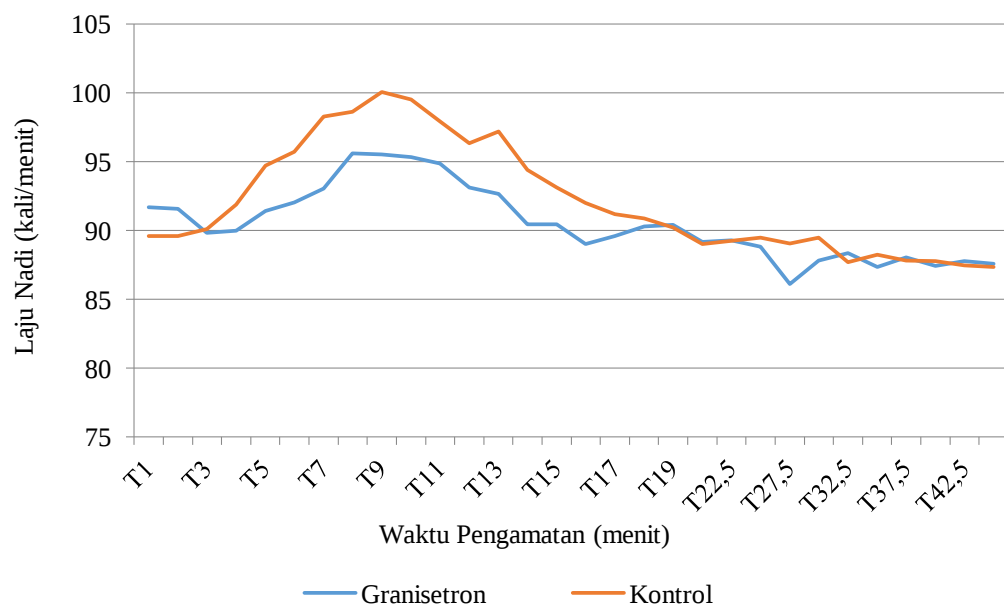
Gambar 2 Perbandingan Penurunan Tekanan Darah Diastol antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Granisetron

Penurunan *Mean Arterial Pressure* (MAP) pada kelompok kontrol lebih besar dibanding dengan kelompok granisetron. Analisis statistik dengan uji T tidak berpasangan menunjukkan perbedaan signifikan ($p \leq 0,05$) pada menit ke-1, ke-2, ke-4, ke-5, ke-6, ke-7, ke-8, ke-9, ke-10, ke-11, ke-12, ke-13, ke-14, ke-16, ke-17, ke-18, ke-19, ke-22.5, ke-27.5 dan ke-30 (Gambar 3).

Analisis statistik terhadap perbandingan laju nadi antara kelompok kontrol dan kelompok granisetron sebelum dan setelah anestesi spinal menggunakan uji T tidak berpasangan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p \geq 0,05$; Gambar 4). Pada pemantauan laju nadi tidak didapatkan pasien yang mengalami bradikardia.



Gambar 3 Perbandingan Penurunan Mean Arterial Pressure Rata-Rata antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Granisetron



Gambar 4 Perbandingan Laju Nadi antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Granisetron

Subjek yang mengalami kejadian hipotensi (penurunan tekanan darah sistol > 20%) sebanyak 5 orang pada kelompok granisetron dan 13 orang pada kelompok kontrol. Jumlah efedrin yang diberikan pada kelompok kontrol lebih banyak dibanding dengan kelompok granisetron dengan perbedaan bermakna ($p < 0,005$; Tabel 2).

Tabel 2 Perbandingan Kejadian Hipotensi dan Pemberian Efedrin antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Granisetron

	Granisetron	Kontrol	Nilai p
Hipotensi, (n)	5	13	0.005*
Pemberian efedrin, (n)	5	13	0.005*
Total pemakaian efedrin, (mean $\pm$ SD)	5,00 $\pm$ 00	8,08 $\pm$ 4,35	0.002*

Keterangan : Nilai p *) dihitung berdasarkan Uji Mann-Whitney. Nilai p bermakna ($p < 0,05$)

Pada penelitian ini kejadian mual lebih banyak dirasakan pada kelompok kontrol sebanyak 5 orang (29%) dibanding dengan dengan kelompok granisetron sebanyak 1 orang (6%).

Pembahasan

Subjek penelitian ini terdiri dari 34 pasien dengan karakteristik subjek berdasarkan usia, tinggi badan, berat badan, BMI, lama puasa, lama operasi, jumlah perdarahan, cairan intraoperasi dan ketinggian blok anestesi spinal antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa sampel yang dibandingkan dalam penelitian ini relatif homogen dan layak dibandingkan.

Hasil penelitian ini diperoleh bahwa penurunan tekanan darah pada kelompok kontrol lebih besar dibanding dengan kelompok granisetron dan

kejadian hipotensi (penurunan tekanan darah sistol $>20\%$) pada kelompok kontrol lebih banyak dibanding dengan kelompok granisetron. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian granisetron sebelum dilakukan tindakan anestesi spinal pada seksio sesarea dapat mengurangi besarnya penurunan tekanan darah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hipotensi merupakan komplikasi paling sering pada seksio sesarea dengan anestesi spinal dikarenakan blokade simpatis yang menyebabkan menurunnya SVR dan mengakibatkan *pooling* cairan pada perifer. Penurunan aliran darah balik ke jantung yang diakibatkan anestesi spinal sehingga menyebabkan penurunan curah jantung.^{1,12} Hipotensi pada seksio sesarea diperberat oleh perubahan fisiologis wanita hamil yaitu penurunan SVR, penurunan aliran balik darah ke jantung, penekanan vena cava oleh uterus dan pembentukan sirkulasi kolateral di ruang epidural.^{1,7} *Preload* jantung yang menurun secara tiba-tiba pada anestesi spinal mengakibatkan rangsangan pada *cardiac sensory receptor* menyebabkan terjadinya *Bezold Jarisch Reflex* (BJR). BJR berfungsi menghambat perangsangan pada pusat vasomotor yang menyebabkan terhambatnya aliran simpatis sehingga terjadi bradikardia, vasodilatasi perifer, dan hipotensi. Reseptor BJR terletak di dinding ventrikel, baik bersifat *mechanosensitive* dan *chemosensitive*. Sinyal aferen melalui komponen saraf vagus *unmyelinated*.⁹

Granisetron merupakan antagonis reseptor 5HT3 yang berperan mencegah BJR. BJR merupakan *cardioinhibitory reflex* sebagai akibat respons hipovolemia relatif dimana saraf aferen *unmyelinated* dari dinding inferoposterior ventrikel kiri melalui saraf *glossopharyngeal* dan vagus ke batang otak merespons penurunan

aliran balik vena.¹³ Hipovolemia relatif dan menurunnya *preload* jantung akibat anestesi spinal menyebabkan pelepasan serotonin yang menstimulasi *cardiac sensory receptor* di ventrikel jantung. Stimulasi pada *cardiac sensory receptor* menyebabkan terjadinya BJR yang mengakibatkan vasodilatasi perifer, bradikardia dan hipotensi.^{3,4}

Granisetron secara kompetitif memblokir aksi serotonin pada *cardiac sensory receptor* yang merupakan reseptor 5HT3 sehingga tidak terjadi peningkatan aktivitas nervus vagal eferen yang menyebabkan terjadinya BJR.¹⁴ Granisetron memiliki onset 1-3 menit setelah pemberian intravena, sehingga pemberian granisetron sebelum anestesi spinal dapat mencegah terjadi aktivasi BJR akibat hipovolemia relatif akibat anestesi spinal mengurangi vasodilatasi serta kejadian penurunan tekanan darah.^{3,4,9,14}

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan kondisi klinis yang signifikan antara kedua kelompok walaupun secara statistik bermakna. Pada penelitian ini tidak didapatkan keadaan hipotensi berat dan perbedaan penurunan tekanan darah yang tidak terlalu jauh antara kedua kelompok. Hal ini dikarenakan pada kedua kelompok telah diberikan cairan *preloading* ringer laktat. Pemberian cairan *preloading* kristaloid pada anestesi spinal merupakan salah satu tindakan tatalaksana dalam mencegah terjadinya hipotensi.^{1,7,10,11,15}

Penggunaan antagonis reseptor 5HT3 sebelum tindakan anestesi spinal dapat mengurangi penggunaan dan pemberian obat-obat vasopresor pada seksio sesarea dengan anestesi spinal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian pada tahun 2015 di RSUP dr. Hasan Sadikin, menggunakan ondansetron sebagai antagonis

reseptor 5HT₃ dapat mengurangi penurunan tekanan darah sistolik dan juga tekanan darah rata-rata, serta penggunaan efedrin pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.¹⁴ Hasil ini juga sesuai dengan dua penelitian lain bahwa pemberian granisetron 1 mg efektif menurunkan angka kejadian hipotensi serta mengurangi pemakaian obat vasopressor pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.^{4,16}

Dari hasil penelitian didapatkan juga perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok granisetron pada pemakaian obat vasopresor efedrin. Saat ini, penggunaan vasopresor merupakan metode yang paling diterima secara luas untuk tatalaksana dalam penanganan hipotensi setelah anestesi spinal.^{5,17}

Pemberian granisetron sebelum tindakan seksio sesarea juga memiliki efek samping yang minimal baik pada ibu dan pada janin. Efek samping yang paling sering didapatkan berupa sakit kepala, konstipasi dan umumnya bersifat ringan.¹⁸ Konsentrasi granisetron pada janin ditemukan minimal.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan kejadian mual lebih banyak terjadi pada kelompok kontrol yaitu sebanyak 5 dari 17 pasien dibandingkan pada kelompok granisetron sebanyak 1 dari 17 pasien. Hal ini memang sesuai penelitian terdahulu terkait pemberian granisetron sebagai anti emetik dan anti muntah pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.²⁰

Tidak didapatkan perubahan laju nadi yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok granisetron dengan tidak didapatkan juga kejadian bradikardia pada kedua kelompok. Kejadian bradikardi merupakan salah satu

tanda terjadinya BJR.^{3,4} Pada penelitian ini tidak didapatkan kejadian bradikardia, karena pemberian cairan rumatan dan *preloading* kristaloid mencegah terjadinya penurunan aliran darah balik yang tiba-tiba sehingga terjadinya BJR dapat dicegah. Pemberian efedrin pada saat terjadi hipotensi juga memberikan efek meningkatkan laju nadi pada kedua kelompok. Pada penelitian sebelumnya baik menggunakan ondansetron maupun granisetron, tidak didapatkan perubahan laju nadi yang bermakna.^{3,4,14}

Keterbatasan pada penelitian ini tidak dihitungnya lingkaran perut pasien dan berat badan janin, sehingga perbedaan lingkaran perut dan berat badan janin dapat memengaruhi besarnya penurunan tekanan darah yang diakibatkan penekanan uterus. Selain itu pada penelitian ini tidak dihitung waktu insisi dan interval waktu bayi lahir, sehingga besarnya hipotensi terjadi apakah sebelum bayi lahir atau sesudah bayi lahir.

Simpulan

Pemberian granisetron 1 mg intravena pra induksi dapat mengurangi besarnya penurunan tekanan darah rata-rata pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.

Daftar Pustaka

1. Lawrence C. Tsen M. Anesthesia for cesarean delivery. Dalam: David H. Chestnut M, Cynthia A. Wong M, Lawrence C. Tsen M, Kee WDN, Yaakov Beilin M, Jill M. Mhyre M, dkk., penyunting. Chestnut's obstetric anesthesia: Principles and practice. Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. hlm. 545-603.
2. Armstrong S. Spinal anesthesia for cesarean section. Dalam: Capogna G, penyunting. Anesthesia for cesarean section. Edisi ke-1. Switzerland: Springer International Publishing 2017. hlm. 47-66.

3. Eldaba AA, Amr YM. Intravenous granisetron attenuates hypotension during spinal anesthesia in cesarean delivery: A double-blind, prospective randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(3):329-32.
4. Abdalla W, Ammar M. Systemic granisetron can minimize hypotension and bradycardia during spinal anesthesia in patients undergoing elective lower-abdominal surgeries: A prospective, double-blind randomized controlled study. *Ain-Shams J Anaesthesiol*. 2017;10(1):247-52.
5. Hasanin A, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R. Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article. *Egypt J Anaesth*. 2017;33(2):189-93.
6. Rustini R, Fuadi I, Surahman E. Insidensi dan faktor risiko hipotensi pada pasien yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal di rumah sakit dr. Hasan sadikin bandung. *JAP*. 2016;4(1):42-9.
7. Lee JE, George RB, Habib AS. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):57-68.
8. Warren DT, Nelson KE, Neal JM. Neuraxial anesthesia. Dalam: Longnecker DE, Sandberg WS, Mackey SC, Zapol WM, Newman MF, penyunting. *Anesthesiology*. Edisi ke-3. New York: McGraw-Hill Education; 2018. hlm. 727-48.
9. Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, Rossaint R. Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension during cesarean delivery by 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists: A systematic review and meta-analysis and meta-regression. *Anesth Analg*. 2016;123(4):977-88.
10. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, Middleton P, Chemali M, Emmett RS, dkk. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(8).
11. Jain P, Valecha D. Comparative evaluation of preloading and coload of crystalloids to prevent spinal induced hypotension in caesarean section. *Int j contemp med res*. 2017;4(2):411-4.
12. Abe H, Sumitani M, Uchida K, Ikeda T, Matsui H, Fushimi K, dkk. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during admission for scheduled caesarean delivery: A nationwide population-based study in japan, 2010-2013. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):779-89.
13. Sinisa Š, Kresmir O. Sudden cardiorespiratory arrest following spinal anesthesia. *Period Bio*. 2013;115(2):283-8.

14. Ismandiya AI, Maskoen TT, Sitanggang RH. Efek ondansetron intravena terhadap tekanan darah dan laju nadi pada anestesi spinal untuk seksio sesarea. JAP. 2015;3(2):73-80.
15. Braveman FR, Scavone BM, Blessing ME, Wong CA. Obstetric anesthesia. Dalam: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, dkk., penyunting. Clinical anesthesia. Edisi ke-8. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. hlm. 2841-926.
16. Paulraj S, Leo Sundararajan, Ali AA. Intravenous granisetron attenuates hypotension during spinal anaesthesia in cesarean delivery: A double-blind, prospective randomized controlled study. Indian J Appl Res. 2018;8(3).
17. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, dkk. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2018;73(1):71-92.
18. Spartinou A, Nyktari V, Papaioannou A. Granisetron: A review of pharmacokinetics and clinical experience in chemotherapy induced-nausea and vomiting. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(12):1289-97.
19. Julius JM, Tindall A, Moise KJ, Refuerzo JS, Berens PD, Smith JA. Evaluation of the maternal-fetal transfer of granisetron in an ex vivo placenta perfusion model. (1873-1708 (Electronic)).
20. Sharma S, Singh M. Efficacy of granisetron for prevention of nausea and vomiting in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A randomized double blind placebo-controlled study. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. 2019;7(1).