

Perbedaan Efektivitas Gabapentin, Deksametason, dan Gabapentin+Deksametason terhadap Angka Kejadian PONV Pascaoperasi Telinga Tengah

Sugeng Budi Santosa, Bambang Novianto Putro, Irfan Tri Budhi Wardhana
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

Abstrak

Post operative nausea vomiting (PONV) merupakan salah satu komplikasi tersering pascaoperatif terutama pada operasi risiko tinggi seperti operasi telinga tengah. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan efektivitas gabapentin, deksametason, dan gabapentin+deksametason dalam mencegah PONV. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *double blind randomized control trial* pada 30 pasien ASA I dan II yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan menjalani operasi telinga tengah dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral RSUD dr Moewardi Surakarta pada Maret–Mei 2019. Kelompok sampel terbagi dalam 3 kelompok, yaitu kelompok deksametason, kelompok gabapentin, dan kelompok gabapentin+deksametason. Pencatatan meliputi skala PONV (0–3) yang dinilai pada jam ke-1, 12, dan 24 pascaoperasi. Analisis statistik yang digunakan untuk uji perbedaan PONV adalah Uji Kruskal. Skala PONV pada jam ke-1, 12, dan 24 antara ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p>0,05$). Simpulan, gabapentin, deksametason, dan gabapentin+deksametason tidak memiliki perbedaan efektivitas terhadap angka kejadian PONV pascaoperasi telinga tengah, akan tetapi kombinasi kedua obat tersebut memberikan hasil yang lebih baik.

Kata kunci: Deksametason, gabapentin, PONV, operasi telinga tengah

Differences in Effectiveness of Gabapentin, Dexamethasone, and Gabapentin-Dexamethasone on Incidence Rate of PONV Post-Middle Ear Surgery

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are among the most common complications after anesthesia, especially after high-risk PONV surgery, such as middle ear surgery. This study aimed to analyze the differences in the effectiveness of gabapentin+dexamethasone in preventing PONV post-middle ear surgery. This study was an experimental study with a double-blind, randomized controlled trial on 30 samples that met the inclusion criteria and was conducted in the Central surgical installation of Dr. Moewardi Hospital Surakarta from March to May 2019. The sample was divided into three groups receiving dexamethasone, gabapentin, or both treatments. Records included the PONV (0–3) scale, graded at 1, 12, and 24 hours postoperatively. The statistical analysis used to test for differences in PONV was the Kruskal test. There was no significant difference between the two groups on the PONV scale at 1, 12, and 24 hours ($p>0.05$). In conclusion, gabapentin, dexamethasone, and gabapentin+dexamethasone have no difference in effectiveness in the PONV incidence post-middle ear surgery. However, the combination of the two drugs gives better results.

Keywords: Dexamethasone, gabapentin, PONV, middle ear surgery

Korespondensi: Sugeng Budi Santosa, dr., SpAn., KMN, FIPMP, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jalan Sutami 36 Ketingan Jebres Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, Telp. 0271-639262, Email: sugenganestesi@gmail.com

Pendahuluan

Mual muntah pascaoperasi atau *post operative nausea vomiting* (PONV) didefinisikan sebagai kejadian mual atau muntah yang terjadi 24 sampai 48 jam pascaoperasi.¹ Sekitar 71 juta orang pasien per tahun menjalani pembedahan di Amerika Serikat dengan insidensi mual dan muntah pascaoperasi berkisar 20–30%. Sekitar 70–80% kejadian PONV tersebut terjadi pada kelompok risiko tinggi. Salah satu penyebab PONV yang sering ditemukan adalah kejadian hipotensi yang dapat menyebabkan iskemik batang otak.¹

Mual dan muntah dapat menyebabkan dehidrasi, gangguan elektrolit, waktu tinggal di rumah sakit lebih lama, jahitan luka operasi menjadi tegang, dan kemungkinan terjadi dehisensi luka operasi, hipertensi, peningkatan risiko aspirasi paru karena menurunnya refleks jalan napas, dan ulserasi mukosa lambung.²

Obat antiemetik ideal yang dapat diberikan sebagai profilaksis sampai sekarang masih belum baku.³ Deksametason sebagai kortikosteroid yang memiliki efek anti-inflamasi kuat dilaporkan efektif dan aman digunakan sebagai antiemetik pada pasien yang menjalani kemoterapi kanker, tonsilektomi, tiroidektomi, histerektomi per abdominal dan koreksi strabismus, maupun sebagai profilaksis PONV. Deksametason memang terbukti aman dalam terapi antiemetik, namun terdapat efek-efek yang merugikan seperti efek immunosupresan dan penekanan fungsi adrenal sehingga perlu menjadi perhatian karena dapat meningkatkan risiko infeksi dan dehisensi luka.^{3,4}

Alternatif lain yang dapat digunakan sebagai terapi antiemetik, yaitu gabapentin. Gabapentin adalah suatu gabapentinoid yang memiliki struktur mirip dengan *neurotransmitter γ -aminobutyric acid* (GABA) dan bekerja dengan menghambat saluran kalsium tertentu. Gabapentin diduga berperan dalam mengurangi aktivitas *neurotransmitter* takikinin. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa gabapentin memiliki efek antiemetik yang signifikan dalam mencegah

PONV. Gabapentin diharapkan dapat menjadi pilihan yang tepat sebagai pencegah PONV dalam berbagai jenis operasi risiko tinggi PONV dengan pertimbangan cara pemberian yang mudah, obat mudah didapat, harga relatif murah, dan tingkat keamanan yang baik.^{5–7}

Operasi telinga tengah (OTT) merupakan salah satu operasi dengan komplikasi PONV yang cukup tinggi. Diperkirakan 62–80% pasien pascaoperasi telinga tengah yang tidak diberikan antiemetik dilaporkan mengalami komplikasi PONV.^{8,9} Hal ini menarik minat penulis untuk meneliti lebih jauh tentang efektivitas gabapentin sebagai pencegah PONV pada operasi telinga tengah karena sampai saat ini belum banyak ditemukan penelitian yang membahas efektivitas gabapentin dalam mencegah PONV pascaoperasi telinga tengah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas gabapentin, deksametason, maupun kombinasi keduanya dalam mencegah PONV.

Subjek dan Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *double blind randomized control trial*. Populasi penelitian adalah pasien dewasa yang menjalani operasi telinga tengah dengan anestesi umum. Subjek penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu usia 18–65 tahun, status fisik sesuai dengan standar *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kelas I dan ASA II. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien obesitas morbid dengan *body mass index* (BMI) >40 kg/m², kelainan jantung berat, alergi terhadap deksametason dan atau gabapentin, riwayat pengobatan kortikosteroid jangka panjang, riwayat penyalahgunaan narkotik, psikotropika dan zat adiktif, serta mengonsumsi obat emetik secara teratur. Kriteria pengeluaran penelitian adalah terjadi perburukan keadaan pasien *durante* operasi maupun pascaoperasi dan timbul kondisi yang memerlukan tambahan obat-obat sedasi, hipnotik, analgetik, atau antiemetik lainnya.

Penentuan besar sampel dihitung dengan

mempertimbangkan tiga kelompok perlakuan danantisipasi terdapat subjek penelitian yang *drop out* menggunakan formula yang dikembangkan untuk penelitian rancangan acak lengkap, acak kelompok, atau faktorial dan hasilnya didapatkan jumlah sampel minimal adalah 10 subjek per kelompok, atau 30 subjek penelitian secara total. Sampel diambil dengan menggunakan *multi stage sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi.¹⁰ Penelitian dilakukan di instalasi bedah sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai bulan Maret-Mei 2019 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Nomor 475/IV/HREC/2019.

Prosedur penelitian dimulai dengan mendapat persetujuan dari subjek (*inform consent*). Selanjutnya, secara acak pasien dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok deksametason (KD) diberikan premedikasi deksametason 5 mg intravena sesaat sebelum dilakukan induksi, kelompok gabapentin (KG) diberikan premedikasi gabapentin 300 mg peroral 2 jam sebelum dilakukan induksi, dan kelompok gabapentin+deksametason (KGD) diberikan premedikasi gabapentin 300 mg peroral 2 jam sebelum dilakukan induksi dan deksametason 5 mg intravena sesaat sebelum dilakukan induksi.

Pasien yang menjalani operasi telinga tengah diberikan salah satu perlakuan sebelum operasi. Kemudian, semua sampel mendapatkan perlakuan yang sama yaitu anestesi total intravena menggunakan *target controlled infusion* (TCI) propofol, premedikasi midazolam dengan dosis sesuai dengan berat badan, fentanil dosis sesuai dengan berat badan, dan anti-inflamasi nonsteroid (AINS) dengan dosis sesuai dengan berat badan. Kemudian, dilakukan pencatatan dosis propofol saat induksi dan pemeliharaan, fluktuasi hemodinamik (tekanan darah, nadi), waktu pulih, dan efek samping yang terjadi. Setelah operasi selesai, dilakukan penilaian untuk skoring PONV dan skoring nyeri di ruangan pemulihan dan ruang perawatan pada jam pertama, ke-12, dan ke-24.

Penilaian PONV menggunakan sistem skor numerik, yaitu skor 0 jika pasien tidak mengalami mual, *retching*, atau muntah; skor 1 jika pasien mengalami mual; skor 2 jika pasien mengalami *retching*; dan skor 3 jika pasien mengalami muntah. Penilaian nyeri dipergunakan *numeric rating scale* (NRS), yaitu suatu skala linier untuk menggambarkan derajat nyeri dengan angka 0–10, 0: sama sekali tidak nyeri dan 10: sangat nyeri yang tidak tertahankan lagi.¹¹

Variabel data demografi disajikan sebagai nilai rerata dan perbedaan variabel pada tiap-tiap kelompok diuji dengan menggunakan uji t, uji Mann Whitney, serta uji Friedman untuk data nominal dan ordinal. Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program *statistical product and service solution* (SPSS). 17.0.

Hasil

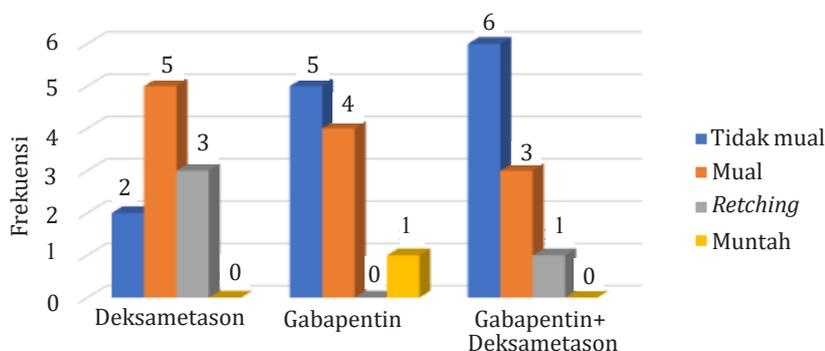
Karakteristik dasar subjek penelitian antara ketiga kelompok penelitian berdasarkan jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, status indeks massa tubuh, tekanan darah sistole, diastole, laju nadi, laju napas, dan suhu tubuh tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$; Tabel 1). Karakteristik dasar subjek antara ketiga kelompok penelitian berdasarkan usia didapatkan perbedaan bermakna ($p<0,05$; Tabel 1).

PONV jam ke-1 dan 12 pada kelompok deksametason sebagian besar didapatkan kategori mual, yaitu 5 dari 10 subjek; pada kelompok gabapentin sebagian besar dengan kategori tidak mual, yaitu 5 dari 10 subjek; dan pada kelompok kombinasi gabapentin-deksametason pada jam ke-1 didapatkan 6 dari 10 subjek dan jam ke-12 didapatkan 7 dari 10 subjek tidak mengalami mual. Hasil uji statistik Kruskal Wallis pada jam ke-1 dan 12 didapatkan perbedaan kategori PONV yang tidak berbeda signifikan ($p>0,05$; Tabel 1; Gambar 1; Gambar 2).

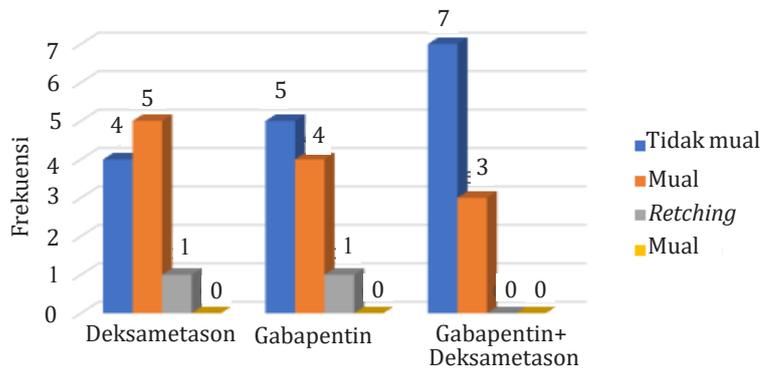
PONV jam ke-24 pada kelompok deksametason sebagian besar didapatkan kategori tidak mual, yaitu 7 dari 10 subjek pada kelompok gabapentin sebagian besar

Tabel 1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok			Total (n=30)	Nilai P
	Deksametason (n=10)	Gabapentin (n=10)	Gabapentin+ Deksametason (n=10)		
Jenis kelamin					0,549
Perempuan	6	6	8	20	
Laki-laki	4	4	2	10	
Usia (tahun) Mean±SD	32,50±11,81	43,10±12,69	46,70±10,97	40,77±12,97	0,033
Tinggi badan ³ (cm) Mean±SD	161,10±6,17	159,50±6,55	157,50±5,40	159,37±6,04	0,337
Berat badan (kg) Mean±SD	54,60±8,47	54,20±5,31	52,30±4,42	53,70±6,18	0,777
IMT ¹ (f)					0,355
Normal	9	10	10	29	
Berlebih	1	0	0	1	
Sistole (mmHg) Mean±SD	119,40±14,50	116,30±19,11	127,00±25,47	120,90±20,02	0,485
Diastole (mmHg) Mean±SD	74,50±10,38	70,70±10,41	68,50±11,67	71,23±10,76	0,467
Laju nadi (kali/ menit) Mean±SD	71,90±27,53	75,20±8,94	72,90±9,45	73,33±17,02	0,680
Laju napas (kali/ menit) Mean±SD	19,70±1,83	18,00±2,40	18,80±1,48	18,83±2,00	0,193
Suhu tubuh (°C) Mean±SD	36,29±0,37	36,40±0,54	36,66±0,39	36,45±0,45	0,174



Gambar 1 Diagram Batang Perbedaan PONV pada Jam Ke-1



Gambar 2 Diagram Batang Perbedaan PONV pada Jam Ke-12

didapatkan kategori tidak mual, yaitu 8 dari 10 subjek; dan pada kelompok kombinasi gabapentin+deksametason semua subjek tidak mengalami mual. Hasil uji statistik Kruskal Wallis didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan PONV jam ke-24 antarkelompok ($p > 0,05$; Tabel 1; Gambar 3).

Pada penelitian ini didapatkan temuan

lain tentang skor nyeri yang diukur dengan skor NRS. Pada jam ke-1 didapatkan skor NRS pada kelompok deksametason lebih tinggi dibanding dengan kelompok gabapentin serta kelompok kombinasi gabapentin+deksametason, sedangkan skor NRS kelompok gabapentin lebih tinggi dibanding dengan kelompok kombinasi gabapentin dan deksametason. Berdasarkan

Tabel 2 Perbedaan Efektivitas Pemberian Gabapentin, Deksametason, dengan Gabapentin+Deksametason dalam Mencegah PONV Pascaoperasi Telinga Tengah

PONV	Kelompok			Nilai P
	Deksametason (n=10)	Gabapentin (n=10)	Gabapentin+Deksametason (n=10)	
Jam ke-1				0,164
Tidak mual	2	5	6	
Mual	5	4	3	
Retching	3	0	1	
Muntah	0	1	0	
Jam ke-12				0,351
Tidak mual	4	5	7	
Mual	5	4	3	
Retching	1	1	0	
Muntah	0	0	0	
Jam ke-24				0,197
Tidak mual	7	8	10	
Mual	3	2	0	
Retching	0	0	0	
Muntah	0	0	0	

Tabel 3 Perbedaan Efektivitas Pemberian Deksametason, Gabapentin, dengan Gabapentin+ Deksametason dalam Mencegah Nyeri Pascaoperasi Telinga Tengah

Skala Nyeri (NRS)	Kelompok			Nilai P
	Deksametason (n=10)	Gabapentin (n=10)	Gabapentin+ Deksametason (n=10)	
Jam ke-1				0,021
Skor 0	0	1	3	
Skor 1	1	4	3	
Skor 2	6	4	4	
Skor 3	3	1	0	
Jam ke-12				0,529
Skor 0	2	4	5	
Skor 1	5	5	2	
Skor 2	3	0	3	
Skor 3	0	1	0	
Jam ke-24				0,305
Skor 0	3	6	7	
Skor 1	5	3	1	
Skor 2	2	1	2	
Skor 3	0	0	0	

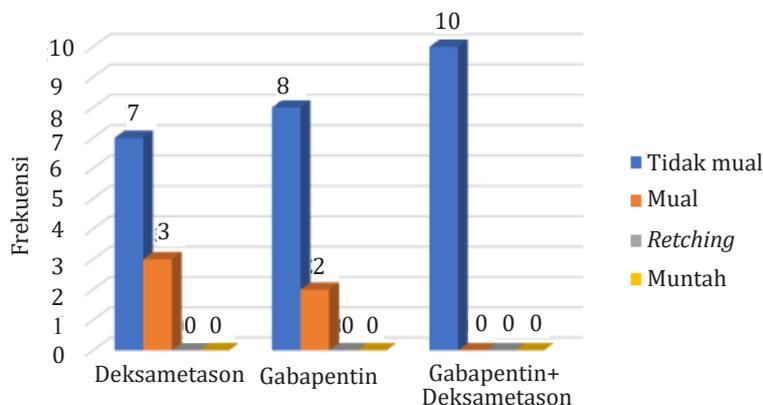
hasil uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan skor NRS yang signifikan antara ketiga kelompok ($p < 0,05$; Tabel 3).

Skor NRS pada jam ke-12 dan 24 antara kelompok gabapentin, deksametason, serta kombinasi gabapentin+deksametason setelah dilakukan uji Kruskal Wallis tidak didapatkan

perbedaan signifikan ($p > 0,05$; Tabel 3).

Pembahasan

Berdasar atas hasil penelitian di atas didapatkan bahwa kombinasi premedikasi deksametason 5 mg intravena dan gabapentin



Gambar 3 Diagram Batang Perbedaan PONV pada Jam Ke-24

300 mg per oral memberikan hasil pencegahan PONV yang lebih optimal dibanding dengan pemberian obat tunggal masing-masing, hasil ini sesuai dengan rekomendasi sebuah penelitian.³

Pada penelitian ini tidak didapatkan kelompok pasien yang 100% terbebas dari PONV pada ketiga kelompok tersebut. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama adalah faktor jenis operasi, bahwa operasi telinga tengah pada penelitian ini memang merupakan operasi dengan risiko tinggi PONV. Pada penelitian terdahulu dinyatakan bahwa risiko terjadi PONV dapat mencapai 62–80% pada pasien yang tidak diberikan profilaksis antiemetik pada operasi telinga tengah.⁸ Penyebab lain masih terjadi PONV pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh dosis obat yang kurang optimal untuk diberikan pada jenis operasi dengan risiko tinggi PONV.

Suatu penelitian melaporkan bahwa dosis profilaksis deksametason adalah 4–5 mg intravena. Dosis ini setara dengan pemberian ondansetron 4 mg intravena. Akan tetapi, dosis deksametason 8 mg intravena lebih direkomendasikan oleh seorang peneliti.³ Sementara untuk gabapentin, beberapa studi terdahulu menyarankan dosis minimal gabapentin untuk pencegahan PONV adalah 600 mg.^{3,10} Penulis mencoba meneliti lebih lanjut efektivitas pencegahan PONV dari gabapentin dengan dosis yang lebih kecil, yaitu dosis 300 mg dengan tujuan lain, yaitu meminimalkan efek samping dari gabapentin.

Deksametason dan gabapentin bekerja sebagai antiemetik dengan mekanisme yang berbeda. Mekanisme deksametason sebagai antiemetik diduga dengan menghambat pelepasan prostaglandin (inhibisi pelepasan asam arakidonat dan modulasi substansi yang berasal dari metabolisme asam arakidonat) secara sentral sehingga terjadi penurunan kadar 5-HT₃ di sistem saraf pusat, menghambat pelepasan serotonin di saluran cerna sehingga tidak terjadi ikatan antara serotonin dan reseptor 5-HT₃, pelepasan endorfin, dan anti-inflamasi yang kuat di daerah pembedahan. Diduga glukokortikoid mempunyai efek yang

bervariasi pada susunan saraf pusat dan memengaruhi regulasi *neurotransmitter*, densitas reseptor, transduksi sinyal dan konfigurasi neuron.¹² Mekanisme gabapentin sebagai antiemetik sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti. Diduga bekerja sebagai antagonis NK-1 dengan mengurangi aktivitas *neurotransmitter* takikinin. Penggunaan gabapentin sebagai antiemetik juga memberikan efek analgetik sehingga mengurangi kebutuhan opioid pascaoperasi.⁶

Penelitian ini juga membandingkan efek analgesia pascaoperasi antara deksametason 5 mg intravena, gabapentin 300 mg per oral, dan dengan kombinasi kedua obat tersebut. Berdasarkan atas hasil penelitian didapatkan bahwa gabapentin 300 mg per oral lebih efektif sebagai analgetik pascaoperasi dibanding dengan deksametason 5 mg intravena pada jam ke-1. Akan tetapi, tidak memiliki perbedaan yang signifikan pada jam ke-12, dan jam ke-24. Kombinasi deksametason dan gabapentin memberikan hasil yang lebih baik dibanding dengan penggunaan kedua obat tunggal pada seluruh jam.

Deksametason dosis 0,1 mg/kgBB dilaporkan efektif sebagai analgetik pascaoperasi dan dapat mengurangi kebutuhan analgetik opioid, sedangkan dosis efektif gabapentin sebagai analgetik pascaoperasi saat ini masih menjadi kontroversi.¹³

Deksametason dan gabapentin bekerja sebagai analgetik dengan mekanisme yang berbeda. Mekanisme kerja deksametason sebagai analgetik dimediasi terutama oleh inhibisi enzim fosfolipase dengan blokade jalur siklooksigenase dan lipooksigenase, supresi bradikinin, serta pelepasan neuropeptida dari ujung saraf, sedangkan mekanisme kerja gabapentin sebagai analgetik adalah dengan menghambat *voltage dependent canal calcium* (VDCC) yang mengandung subunit $\alpha_2\gamma$ dan sebagai antagonis reseptor NMDA.

Pada penelitian ini didapatkan skor NRS maksimal pasien pascaoperasi, yaitu 3 yang tergolong ke dalam nyeri ringan. Semua pasien pada ketiga kelompok tersebut mendapatkan *baseline* analgetik pascaoperasi yang sama, yaitu fentanil 100–150 mcg (d disesuaikan

dengan berat badan pasien) yang diberikan per drip intravena dalam cairan kristaloid. Sebelum dilaksanakan penelitian ini, pasien terdahulu yang menjalani operasi telinga tengah di RSUD dr Moewardi, diberikan analgetik pascaoperasi opioid fentanil drip intravena yang dikombinasikan dengan golongan NSAID seperti parasetamol drip intravena atau ketorolak bolus intermiten intravena apabila tidak ada kontraindikasi. Kombinasi ini bertujuan memperoleh kualitas analgetik pascaoperasi yang optimal. Pada penelitian ini, NSAID kami gantikan dengan analgetik golongan lain dan diberikan premedikasi, yaitu deksametason dan gabapentin untuk menilai kualitas analgetik pascaoperasi kedua obat tersebut pada operasi telinga tengah.

Pada penelitian ini tidak didapatkan kelompok pasien yang 100% terbebas dari nyeri pascaoperasi. Namun, nyeri yang terjadi berada pada skor NRS di bawah 3 yang masih merupakan nyeri ringan sehingga dapat disimpulkan nyeri yang dirasakan pasien adalah nyeri yang terkontrol. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kombinasi gabapentin dosis 800 mg per oral dan deksametason 8 mg intravena efektif mengurangi risiko PONV dan menurunkan skala nyeri pascaoperasi.¹⁴

Pada ketiga kelompok penelitian tidak didapatkan efek samping yang timbul dari deksametason seperti insomnia, produksi keringat berlebih, pusing, kulit kering, dan kelemahan otot. Di sisi lain, juga tidak didapatkan efek samping penggunaan gabapentin seperti pusing, mengantuk, kelelahan, tremor, dan pembengkakan ekstremitas. Hal tersebut dapat disebabkan oleh dosis yang kami gunakan termasuk adalah dosis yang kecil dan relatif aman. Efek samping dari gabapentin dilaporkan terjadi pada penggunaan dosis besar di atas dosis 1.200mg.¹⁵

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan premedikasi obat tunggal deksametason 5 mg intravena dan

gabapentin 300 mg per oral dalam pencegahan PONV pada operasi telinga tengah tidak memiliki perbedaan. Akan tetapi, kombinasi kedua obat tersebut memberikan hasil yang lebih baik dalam mencegah PONV. Pencegahan nyeri pascaoperasi telinga tengah penggunaan premedikasi gabapentin 300 mg per oral lebih efektif dibanding dengan deksametason 5 mg intravena pada jam ke-1.

Daftar Pustaka

1. Pierre S., Whelan, R. Nausea and vomiting after surgery. Continuing education. *Anesthesia Crit Care Pain*. 2013;13(1): 28–32.
2. Nurwinarsih F, Perbedaan efektivitas premedikasi ondansentron dan deksametason dalam mencegah mual muntah pascaoperasi. (Skripsi). Surakarta: Program Sarjana Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta;2009.
3. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, dkk. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85–113.
4. Bartlett R, Hartle AJ. Routine use of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: the case against. *Anaesthesia*. 2013;68(9):892–6.
5. Grant MC, Lee HW, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The effect of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting; a meta analysis. *Anesth Analg*. 2016;122(4):976–85.
6. Bhandari V, Dhasmana DC, Sharma JP, Sachan PK, Chaturvedi A, Dureja S. Gabapentin for ost-operative nausea and vomiting; a pilot study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014;3(4):627–31.
7. Arumugam S, Lau CS, Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. *J Pain Res*. 2016;9:631–40.
8. Lee DW, Lee HG, Jeong CY, Jeong SW, Lee SH. Postoperative nausea and vomiting after mastoidectomy with tympanoplasty:

- a comparison between TIVA with propofol-remifentanil and balanced anesthesia with sevofluran-remifentanil. *Kor J Anaesth.* 2011;61(5):399-404.
9. Liang S, Irwin MG. Review of anesthesia for middle ear surgery. *Anesthesiol Clinics.* 2010;28(3):519-28.
 10. Pandey CK, Patra P, Pant KC, Singh PK. Gabapentin for the treatment of refractory dysesthetic pain after open cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2006;103(1):263.
 11. Gordon, Y, Carl G. Consensus Guidelines for management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2003;97:62-71.
 12. Yamanaga S, Posselt AM, Freise CE, Kobayashi T, Tavakol M, Kang SM. A single perioperative injection of dexamethasone decreases nausea, vomiting, and pain after laparoscopic donor nephrectomy. *J Transpl.* 2017;2017:3518103.
 13. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, dkk. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(3):362-71.
 14. Koç S, Memis D, Sut N. The preoperative use of Gabapentin, dexamethasone, and their combination in varicocele surgery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;105:1137-42.
 15. Zulfariansyah A, Nawawi AM, Bisri T. Perbandingan gabapentin 600 mg dengan 1.200 mg per oral preoperatif terhadap nilai visual analogue scale dan pengurangan kebutuhan petidin pascaoperasi pada modifikasi mastektomi radikal. *JAP.* 2013;1(3):174-82.