

COMPARISON OF TWO DIFFERENT DOSAGES OF COMBINATION OF INTRAVENOUS GRANISETRON WITH INTRAVENOUS DEXAMETHASONE AS A PROPHYLAXIS FOR NAUSEA AND VOMITING IN CAESAREAN SECTION WITH SUBARACHNOID BLOCK

Irfan Faisal Sjattar¹, Syafruddin Gaus², Andi Salahuddin³, Arifin Seweng⁴

Correspondensi e-mail: ippanksj@aim.com

^{1,2,3}Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

⁴Departemen Biostatistik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRACT

Granisetron can be used to treat and prevent nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy or radiotherapy, as well as during or after surgery. To compare the effects of two doses of intravenous granisetron on nausea and vomiting in Caesarean section with subarachnoid block. This study was a randomized double-blind clinical trial. Subjects were randomized into two groups: Granisetron 10 mcg/kg (GD10) and granisetron 25 mcg/kg (GD25). Dexamethasone 0.1 mg/kg was also administered to all subjects. A total of 21 subjects were included for each group. Data was analyzed using Mann Whitney U test. The results When comparing the incidence of nausea and vomiting in the GD10 and GD25 groups, there was a significant difference in the incidence of nausea ($p = 0.001$). In the GD10 group, there were nine participants who experienced nausea, whereas the GD25 group had none. Neither of the groups experienced vomiting, hence no additional therapy given to both groups. Granisetron is a selective 5-HT₃ receptor antagonist and an effective antiemetic during and after neuraxial anesthesia for Caesarean section. The combination of granisetron and dexamethasone has been reported to be more potent than granisetron alone. Administration of granisetron 25 mcg/kg had a positive impact on patients, with no incidence of nausea and vomiting compared to administration of granisetron 10 mcg/kg.

ARTICLE INFO

Submitted: 19-12-2021

Revised: 15-03-2022

Accepted: 24-05-2011

Keywords:

Granisetron; nausea and vomiting; caesarean section; subarachnoid block

PERBANDINGAN DUA DOSIS BERBEDA GRANISETRON INTRAVENA KOMBINASI DENGAN DEKSAMETASON INTRAVENA SEBAGAI PROFILAKSIS TERHADAP KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH PADA SECTIO SESAREA DENGAN BLOK SUBARAKHNOID

ABSTRAK

Granisetron dapat mengatasi dan mencegah mual dan muntah pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi atau radioterapi, serta untuk mengobati mual dan muntah selama atau pascapembedahan. Penelitian ini membandingkan dua dosis granisetron intravena pada Sectio Sesarea dengan blok subarakhnoideal, untuk efeknya terhadap mual dan muntah. Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terbagi dalam dua kelompok diantaranya granisetron 10 mcg/kg (GD10) dan granisetron 25 mcg/kg (GD25). Semua subjek juga menerima deksametason 0,1 mg/kg. Jumlah sampel masing-masing kelompok sebanyak 21 orang responden. Data dianalisis dengan menggunakan uji Mann Whitney U. Hasil penelitian perbandingan kejadian mual dan muntah, pada kelompok GD10 dengan GD25 ditemukan terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan pada kejadian mual ($p = 0,001$), hal ini disebabkan karena ada sembilan orang pada kelompok GD10 yang mengalami kejadian mual, sedangkan pada kelompok GD25 tidak ada responden yang mengalami kejadian mual dan untuk seluruh kelompok tidak ada yang mengalami kejadian

DOI:

[10.24252/kesehatan.v15i1.25811](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v15i1.25811)



muntah. Tidak ada pemberian terapi obat tambahan pada kedua kelompok dikarenakan tidak ada yang mengalami kejadian muntah. Granisetron adalah antagonis reseptor 5-HT₃ selektif dan antiemetik yang efektif selama dan setelah anestesi neuraksial untuk Sectio Sesarea. Kombinasi granisetron dan deksametason telah dilaporkan lebih kuat dibandingkan dengan granisetron pemberian tunggal. Pemberian granisetron 25 mcg/kg memberikan dampak positif pada pasien dengan tidak ditemukannya kejadian berupa mual dan muntah dibandingkan dengan pemberian granisetron 10 mcg/kg.

Kata kunci:

Granisetron; mual dan muntah; Sectio Sesarea; blok subarakhnoid

Pendahuluan

Blok subarakhnoid (BSA) merupakan pilihan utama dalam tindakan *Sectio Sesarea* (SS) (Carlo et al., 2017). Alasan pemilihan BSA karena rendahnya efek samping terhadap neonatus akan obat depresan, pengurangan risiko terjadinya aspirasi pulmonal pada maternal, kesadaran ibu akan lahirnya bayi, dan yang paling penting adalah pemberian opioid secara spinal dalam rangka penyembuhan nyeri pascabedah (Longnecker et al., 2018; Ni et al., 2017). Mual dan muntah pascaanestesi (MMPA) merupakan salah satu keluhan paling sering (Ashagrie et al., 2020).

Beberapa penelitian saat ini melaporkan tingginya insiden MMPA di bawah pengaruh BSA hingga 80% (Ashagrie et al., 2020; George et al., 2018). Dari segi anestesi dapat meningkatkan risiko aspirasi isi lambung ke paru, gangguan cairan, dan elektrolit (Gan et al., 2020). Hal ini dapat menimbulkan implikasi perpanjangan masa perawatan dan rawat inap serta peningkatan biaya perawatan. Oleh karena itu diperlukan obat antiemetik profilaksis untuk mencegah MMPA (9).

Antiemetik yang saat ini digunakan bekerja pada empat sistem reseptor utama yang melibatkan etiologi MMPA yaitu reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D₂), histaminergik (H₁) atau serotonergik (5-hydroxytryptamine atau 5-HT₃) (Cortes-Altamirano et al., 2018). Obat-obat antiemetik profilaksis yang sering diteliti antara lain ondansetron, deksametason dan granisetron (Jelting et al., 2017). Pada obat antiemetik antagonis 5-HT₃ bekerja mengikat reseptor serotonin di *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) dan di aferen vagal di traktus gastrointestinal (Cortes-Altamirano et al., 2018; De Ponti, 2004). Sedangkan mekanisme kerja pada obat kortikosteroid belum diketahui dengan pasti (De Ponti, 2004).

Terdapat dugaan bahwa antagonis prostaglandin, pelepasan endorfin dan penurunan triptofan memegang peranan dalam efek antiemetik (Carlisle & Stevenson, 2017). Deksametason dapat menurunkan insiden MMPA dan memiliki beberapa keuntungan antara lain: murah, tidak memiliki efek sedatif dan durasi kerja yang Panjang (Mahardieni et al., 2018). Terapi antiemetik profilaksis kombinasi granisetron 40 mcg/kgBB dan deksametason 8 mg ditemukan lebih unggul daripada terapi tunggal granisetron dan terapi kombinasi ondansetron 1 mg/kgBB dan deksametason 8 mg lebih efektif dibanding ondansetron terapi tunggal pada pembedahan telinga tengah (Kushwaha et al., 2006). Penelitian lainnya melaporkan pemberian granisetron 40 mcg/kg pada pasien menjalani pembedahan perut bagian bawah memberikan efek positif menurunkan angka kejadian mual dan muntah (Dehghani A, 2017), namun belum ada penelitian penelitian yang membahas tentang kombinasi granisetron dan deksametason terhadap kejadian mual dan muntah pada pasien SS dengan BSA, oleh karena itu tujuan penelitian ini untuk melihat perbandingan dua dosis granisetron yang berbeda dan dikombinasikan dengan deksametason sebagai profilaksis pada SS dengan BSA, untuk efeknya terhadap kejadian mual dan muntah.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak tersamar ganda dengan tujuan untuk membandingkan dua dosis granisetron yang berbeda dan dikombinasikan dengan deksametason yang diberikan melalui intravena (IV) pada SS dengan BSA untuk efeknya pada mual dan muntah. Kriteria inklusi: umur 19-38 tahun, indeks massa tubuh (IMT): 18,5-

29,9 kg/m² dan Status Fisik (SF) *American Society of Anesthesiologist* (ASA) 2. Kriteria eksklusi: adanya kontraindikasi dilakukannya BSA, menolak BSA termasuk kurangnya kepuasan pasien, riwayat penggunaan steroid jangka lama dan riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out*: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama pembedahan dan pasien mengundurkan diri dari penelitian.

Penelitian dilaksanakan di RS Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Makassar dan RS Siti Fatimah Makassar, dan dimulai dari bulan Desember 2020 sampai dengan April 2021. Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, kelompok GD10: menerima granisetron 10 mcg/kg dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kg, dan kelompok GD25: menerima granisetron 25 mcg/kg dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kg untuk SS dengan BSA. Jumlah sampel adalah 42 responden, dan masing-masing kelompok memiliki 21 responden.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan ke dalam kelompok GD10 dan GD25. Sebelum ke kamar pembedahan, kedua kelompok diberikan profilaksis deksametason 0,1 mg/kg. Pada kelompok GD10 diberikan granisetron (Emegran[®]) 10 mcg/kg. Pada kelompok GD25 diberikan granisetron 25 mcg/kg. Sebelum dilakukan BSA dilakukan *loading* cairan koloid dengan *Hydroxyethyl starch* (HES) 6% sebanyak 500 cc. Blok subaraknoid dilakukan pada celah tulang belakang lumbal 3-lumbal 4 dengan posisi *Left Lateral Decubitus* (LLD) menggunakan jarum spinal (Spinocan[®]) 25 G. Diberikan injeksi anestesi lokal bupivakain hiperbarik 0,5% (Regivell[®]) 8 mg dengan adjuvan fentanyl 25 mcg.

Setelah blok sensorik tercapai pasien diposisikan telentang. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan tes dingin, blok sensorik dengan tes tusuk jarum tumpul, dan blok motorik dengan skala Bromage. Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi *thorakal* 6. Blok motorik target skala Bromage 3/3. Selama pembedahan, dilakukan pencatatan tekanan darah dan laju jantung setiap 1 menit selama 20 menit dan selanjutnya setiap 5 menit hingga pembedahan berakhir.

Skoring untuk mual dan muntah adalah sebagai berikut: Skor mual: 0= tidak ada; 1= mual tingkat ringan; 2= mual tingkat sedang; 3= mual tingkat berat. Skor muntah: 0= tidak ada; 1= 1-2 episode/24 jam; 2= 3-5 episode/24 jam; 3= \geq 6 episode/24 jam/indikasi rawat inap; 4= mengancam jiwa; 5= kematian.

Kejadian MMPA dipantau selama pembedahan berjalan mulai dari menit pertama sampai 60 menit selanjutnya. Jika hipotensi (TAR (Tekanan arteri rerata) < 20% nilai basal), diberikan efedrin 5–10 mg/IV; jika bradikardi (laju jantung < 50 denyut/menit) diberi atropine sulfat 0,5-1 mg/IV; jika muntah (skor \geq 2) diberi metoklorpramid 10-15 mg/IV. Setelah pembedahan selesai pasien dipindahkan ke unit perawatan pascaanestesi dilakukan pengamatan hal-hal berikut: Waktu pemberian *rescue* analgetik pascabedah, jumlah dosis dicatat serta durasi analgesia.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua anggota keluarga pasien yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk partisipasi sukarela dalam penelitian ini. Jika karena alasan tertentu pasien/keluarga pasien berhak untuk mengundurkan diri dari penelitian ini.

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi dan tabel berupa rerata, standar deviasi, median, maupun frekuensi dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25 untuk Macintosh. Data ditunjukkan dengan rerata maupun frekuensi dari umur, indeks massa tubuh (IMT), jumlah perdarahan, kejadian mual dan muntah pada kedua kelompok. Berdasarkan jenis dan sebaran data yang diperoleh kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Data kategorik disajikan sebagai frekuensi (n) dan persentase.

Variabel numerik disajikan dalam bentuk median (jangkauan interkuartil) dan variabel diuji dengan uji *Mann-Whitney U* karena data tidak terdistribusi secara normal.

Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama lima bulan, yaitu bulan Desember 2020 sampai dengan April 2021 diperoleh 42 orang responden yang bersedia menandatangani *informed consent* dan memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapat granisetron 10 mcg/kg dan 25 mcg/kg sebelum dilakukan pembedahan dengan BSA.

Karakteristik responden

Dari hasil analisis pada tabel 1 memperlihatkan karakteristik responden berdasarkan umur, IMT, lama pembedahan, jumlah perdarahan dan SF ASA pada kedua kelompok diperoleh hasil tidak ada perbedaan secara statistik pada kedua kelompok untuk variabel karakteristik responden, sehingga dapat dikategorikan sampling jenuh.

Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan umur, IMT, lama pembedahan, jumlah perdarahan, dan SF ASA pada kedua kelompok

Karakteristik responden	GD10 (n=21)	GD25 (n=21)	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur	31,67 ± 7,512	29,71 ± 5,909,221	0,604 ^{ns}
IMT	26,105 ± 2,154	26,57 ± 3,199	0,338 ^{ns}
Lama pembedahan	65,95 ± 8,003	65,52 ± 9,605	0,153 ^{ns}
Jumlah perdarahan	261,90 ± 35,863	250,00 ± 44,721	0,274 ^{ns}
SF ASA	2,00 ± 0,000	2,00 ± 0,000	1,000 ^{ns}

Data diuji dengan *Mann-Whitney U*; semua data ns: *not significant*

Tabel 2. Perbandingan skor kejadian mual pada kedua kelompok

Kejadian mual	Kelompok		p-value
	GD10 (n=21)	GD25 (n=21)	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
10 menit	0 (0-1)	0 (0)	0,076 ^{ns}
20 menit	0 (0-1)	0 (0)	0,009*
30 menit	0 (0-1)	0 (0)	0,076 ^{ns}
40 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
50 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
60 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}

Data ditampilkan dalam median (jangkauan interkuartil 25-75). Data diuji dengan *Mann-Whitney U*; * p < 0,05; ns: *not significant*

Tabel 3. Perbandingan jumlah sampel mengalami kejadian mual pada kedua kelompok

Kelompok	Kejadian mual						p-value
	10 Menit	20 Menit	30 Menit	40 Menit	50 Menit	60 Menit	
GD10 (n=21)	3	6	3	0	0	0	0,001*
GD25 (n=21)	0	0	0	0	0	0	

Data diuji dengan *Mann-Whitney U*; * p < 0,05

Table 4. Perbandingan skor muntah pada kedua kelompok

Kejadian muntah	Kelompok		p-value
	GD10 (n=21)	GD25 (n=21)	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
10 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
20 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
30 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
40 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
50 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}
60 menit	0 (0)	0 (0)	1 ^{ns}

Data ditampilkan dalam median (jangkauan interkuartil 25-75). Data diuji dengan Uji Mann-Whitney U; ns: not significant

Tabel 5. Perbandingan jumlah sampel mengalami kejadian muntah pada kedua kelompok

Kelompok	Kejadian muntah						p-value
	10 Menit	20 Menit	30 Menit	40 Menit	50 Menit	60 Menit	
GD10 (n=21)	0	0	0	0	0	0	1,000 ^{ns}
GD25 (n=21)	0	0	0	0	0	0	

Data diuji dengan Mann-Whitney U; ns: not significant

Perbandingan skor kejadian mual

Pada tabel 2, memperlihatkan tidak terdapat perbedaan bermakna untuk perbandingan skor kejadian mual pada kelompok GD10 dan GD25 ($p > 0,05$) pada menit ke-10, 30, 40, 50 dan 60, sedangkan pada menit ke-20 ditemukan adanya perbedaan yang bermakna secara signifikan pada kedua kelompok tersebut ($p = 0,009$).

Perbandingan responden mengalami mual

Pada tabel 3, hasil analisis mendeskripsikan terdapat 3 orang responden pada kelompok GD10 yang mengalami mual pada 10 menit pertama, dan terdapat penambahan 6 orang responden pada menit ke-20 yang mengalami mual (3 orang responden pada menit ke-10 sudah tidak mengalami mual pada menit ke 20). Pada menit ke-30 masih ada 3 orang responden yang mengalami mual dan pada menit ke-40 sampai ke-60 sudah tidak ada responden yang mengalami mual, sedangkan pada kelompok GD25 tidak ada responden yang mengalami mual mulai 10 menit pertama sampai menit ke-60. Hasil uji statistic untuk perbandingan kedua kelompok ini menggunakan uji Mann-Whitney U ditemukan hasil terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok tersebut dengan hasil ($p = 0,001$),

Perbandingan skor muntah

Pada tabel 4, memperlihatkan tidak terdapat perbedaan bermakna untuk perbandingan skor kejadian muntah pada kelompok GD10 dan GD25 ($p > 0,05$) mulai pada 10 menit pertama sampai menit ke-60 kedua kelompok memperlihatkan hasil konstan ($p = 1,000$).

Perbandingan responden mengalami muntah

Pada tabel 5, hasil analisis mendeskripsikan tidak ada responden yang mengalami muntah mulai 10 menit pertama sampai menit ke-60, hasil uji statistik untuk perbandingan kedua kelompok ini menggunakan uji Mann-Whitney U ditemukan hasil tidak ada perbedaan yang

signifikan secara statistik pada kedua kelompok tersebut dengan hasil ($p = 1,000$) atau dapat dikategorikan dengan konstan.

Diskusi

Mual dan muntah pascaanestesi pada SS disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor yang berhubungan dengan pasien meliputi usia, kebiasaan merokok, riwayat mabuk perjalanan, dan fisiologi kehamilan itu sendiri. Faktor stimulasi bedah termasuk ekspulsi uterus, eksplorasi dan *traksi peritoneum*, dan manipulasi *intraabdomen*. Faktor anestesi meliputi teknik dan penggunaan obat. Kejadian mual dan muntah selama anestesi neuraksial untuk SS relatif tinggi tanpa pemberian antiemetik profilaksis. Etiologi muntah dalam kasus seperti ini cukup kompleks. Hipotensi ibu setelah BSA dapat memicu pusat mual dan muntah akibat *hipoksia* (Carlisle & Stevenson, 2017; Kushwaha et al., 2006; Mahardieni et al., 2018).

Granisetron adalah antagonis reseptor 5-HT₃ selektif dan antiemetik yang efektif selama dan setelah anestesi neuraksial untuk SS. Kombinasi granisetron dan deksametason telah dilaporkan lebih kuat dibandingkan dengan granisetron pemberian tunggal. Penggunaan granisetron diperkenalkan pada tahun 1991 dan tidak memiliki kelemahan dibandingkan dengan antiemetik tradisional, tidak memengaruhi tanda-tanda vital, dan tidak memiliki interaksi dengan pemberian anestesi bersamaan (Dehghani A, 2017; Duffy et al., 2012; Sudjito et al., 2018)

Deksametason diketahui memiliki beberapa efek terhadap sistem saraf pusat yang memengaruhi konsentrasi neurotransmitter, kepadatan reseptor, transduksi sinyal, dan konfigurasi neuron. Reseptor glukokortikoid banyak ditemukan di *nukleus traktus soliter*, *nukleus raphe*, dan *area postrema*. Inti ini diketahui memiliki peran penting dalam regulasi gejala muntah (Duffy et al., 2012; Magill, 2017).

Megahed dkk. menemukan bahwa pemberian profilaksis 1 mg granisetron 5 menit sebelum BSA dapat mengurangi kejadian mual secara signifikan (Megahed et al., 2017). Zhu dkk. menyimpulkan bahwa kombinasi granisetron dan deksametason lebih efektif dibandingkan dengan granisetron tunggal pada pembedahan laparoskopi (Zhu et al., 2017). Hasil saat ini sependapat dengan penelitian ini. Perlu diketahui bahwa kejadian mual dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh faktor stimulasi bedah; namun, penelitian saat ini tidak mencakup penyelidikan terhadap pertimbangan ini.

Granisetron digunakan terutama sebagai profilaksis atau pengobatan mual dan muntah, dan banyak penelitian sebelumnya yang mendukung hasil kami dalam aspek ini. Nanjundaswamy dkk. menyimpulkan bahwa baik granisetron dan ondansetron dikombinasikan dengan deksametason efektif dalam mengurangi kejadian mual dan muntah pada pasien pembedahan laparoskopi kolesistektomi (Nanjundaswamy & Sridhara, 2018). Daria dan Kumar melaporkan bahwa untuk pasien yang menjalani pembedahan laparoskopi ginekologi dengan anestesi umum, granisetron pemberian tunggal memiliki tingkat keberhasilan yang lebih rendah dalam pencegahan mual dan muntah dibandingkan dengan kombinasi granisetron dan deksametason (Daria & Kumar, 2012).

Adapun beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, pengaruh faktor stimulasi pembedahan pada mual dan muntah tidak diselidiki. Kedua, ukuran sampel yang relatif kecil. Ketiga, meskipun granisetron tampaknya efektif dalam mengurangi kejadian mual dan muntah, namun hal ini belum diverifikasi. Tinjauan lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk mempelajari sejauh mana faktor stimulasi pembedahan dapat memengaruhi mual dan muntah, serta membandingkan kombinasi antara granisetron dengan antiemetik profilaksis lain untuk membuktikan efektivitasnya.

Kesimpulan

Pemberian granisetron dosis 25 mcg/kg lebih baik dibandingkan dengan 10 mcg/kg, ketika dikombinasikan dengan deksametason 0,1 mg/kg sebagai profilaksis pada SS dalam mengurangi kejadian MMPA dengan BSA. Tidak didapatkan efek samping pada obat.

Ucapan terima kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Prof. Elly Lilianty Sjattar, S.Kp., M.Kes dari Departemen Keperawatan Medikal Bedah, Fakultas Keperawatan, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, yang juga telah membantu analisis statistik dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Ashagrie, H. E., Filatie, T. D., Melesse, D. Y., & Mustefa, S. Y. (2020). The incidence and factors associated with intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under spinal anesthesia, July 2019. An institution based cross sectional study. *International Journal of Surgery Open*, 26, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.08.007>
- Carlisle, J., & Stevenson, C. A. (2017). Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004125.pub3>
- Carlo, G., Renzo, D., Maulik, D., Carp, H., Loss, R. P., Hod, M., Jovanovic, L., Carlo, G., Renzo, D., & Leiva, A. De. (2017). *Operative Obstetrics 4th Edition*.
- Cortes-Altamirano, J. L., Olmos-Hernandez, A., Jaime, H. B., Carrillo-Mora, P., Bandala, C., Reyes-Long, S., & Alfaro-Rodríguez, A. (2018). Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 16(2), 210–221. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170911121027>
- Daria, U., & Kumar, V. (2012). Qualitative comparison of Metoclopramide, Ondansetron and Granisetron alone and in combination with Dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting in day care laparoscopic gynaecological surgery under general anaesthesia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), 165–167.
- De Ponti, F. (2004). Pharmacology of serotonin: What a clinician should know. *Gut*, 53(10), 1520–1535. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.035568>
- Dehghani A, A. H. (2017). High dose but not low dose granisetron decreases incidence and severity of Post Anesthesia Shivering (PAS) and Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) following lower abdominal surgeries under spinal anesthesia. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*, 3(2), 304–307.
- Duffy, N. H., Lester, H. A., & Dougherty, D. A. (2012). Ondansetron and Granisetron Binding Orientation in the 5-HT₃ Receptor Determined by Unnatural Amino Acid Mutagenesis. *ACS Chem Biol*, 7(10), 1738–1745. <https://doi.org/10.1021/cb300246j>
- Gan, T. J., Belani, K. G., Bergese, S., Chung, F., Diemunsch, P., Habib, A. S., Jin, Z., Kovac, A. L., Meyer, T. A., Urman, R. D., Apfel, C. C., Ayad, S., Beagley, L., Candiotti, K., Englesakis, M., Hedrick, T. L., Kranke, P., Lee, S., Lipman, D., ... Philip, B. K. (2020). Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. In *Anesthesia and Analgesia*. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004833>
- George, R. B., McKeen, D. M., Dominguez, J. E., Allen, T. K., Doyle, P. A., & Habib, A. S. (2018). Randomized trial of phenylephrine infusion vs. bolus for nausea & vomiting during cesarean in obese women. *Can J Anaesth*, 65(3), 254–262. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-1034-6>
- Jelting, Y., Klein, C., Harlander, T., Eberhart, L., Roewer, N., & Kranke, P. (2017). Preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anesthesia for cesarean section: Challenges and solutions. *Local and Regional Anesthesia*, 10, 83–90. <https://doi.org/10.2147/LRA.S111459>

- Kushwaha, B., Chakraborty, A., Agarwal, J., Malick, A., Bhushan, S., & Bhattacharya, P. (2006). Comparative study of granisetron and ondansetron alone and their combination with dexamethasone, for prevention of PONV in middle ear surgery. *The Internet Journal of Anesthesiology*, 13(2), 1–6. <https://doi.org/10.5580/e>
- Longnecker, D. E., Mackey, S. C., Newman, M. F., Sandberg, W. S., & Zapol, W. M. (2018). *Anesthesiology* (third). McGraw-Hill Education.
- Magill, L. (2017). Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 357, j1455. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1455>
- Mahardieni, K., Wisudarti, C. F. R., & Sari, D. (2018). Perbandingan daya guna kombinasi ondansetron 4mg dan dexamethasone 8mg dengan granisetron 3mg dalam mencegah mual muntah pada pasien beresiko tinggi pascaoperasi traktus gastrointestinal. *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 5(2), 15–25.
- Megahed, M. A. B., Hady, A. M. A., Sayed, A. E. D. M., & Mohamed, M. A. (2017). Clinical Comparative Study Of The Effects Of Intravenous Ondansetron And Granisetron On Hemodynamic Changes, Shivering, And Motor & Sensory Blockade Induced By Spinal Anesthesia In Women Undergoing Cesarean Section. *New York Science Journal*, 10(6), 7–16. <https://doi.org/10.7537/marsnys100617.02>
- Nanjundaswamy, N. H., & Sridhara, R. B. (2018). A comparative study of ondansetron and granisetron in combination with dexamethasone-in prophylaxis for postoperative nausea and vomiting (PONV) in laproscopic cholecystectomies. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(2), 503–508. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20180288>
- Ni, H. F., Liu, H. Y., Zhang, J., Peng, K., & Ji, F. H. (2017). Crystalloid Coload Reduced the Incidence of Hypotension in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, When Compared to Crystalloid Preload: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3462529>
- Sudjito, M. H., Mulyata, & Setyawati, T. (2018). Kejadian Mual Muntah Pasca-Laparotomi (PONV) setelah Pemberian Granisetron Dibandingkan setelah Pemberian Kombinasi Ondansetron - Deksametason. *CDK*, 45(3), 172–175.
- Zhu, M., Zhou, C., Huang, B., Ruan, L., & Liang, R. (2017). Granisetron plus dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 904–911. <https://doi.org/10.1177/0300060517703276>