

ARTIKEL PENELITIAN

Perbandingan Efektivitas Pemberian Erythromycin dan Metoclopramide sebagai Prokinetik Pasca Operasi Laparotomi Digestif di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Syahmardani Ibnu¹, Ferry Erdani², Jufriady Ismy²

¹Program Pendidikan Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Staff Bagian KSM Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang. Gastroparesis atau ileus pasca operasi (IPO) merupakan kondisi yang normal, bersifat sementara, dan merupakan respon fisiologis pasca prosedur operasi abdominal. Jika berkepanjangan, IPO dapat meningkatkan morbiditas dan beban biaya kesehatan. Beberapa obat yang berperan sebagai prokinetik, seperti diantaranya metoclopramid dan erythromycin. Penggunaan kedua obat tersebut masih sangat minim khususnya di Indonesia dalam konteks mencegah terjadinya IPO.

Tujuan. Menilai efektifitas *erythromycin* dan *metoclopramide* sebagai prokinetik pada pasien yang menjalani prosedur pembedahan laparotomi.

Metode. Penelitian uji klinis ketersamaran ganda dengan desain paralel. Subjek dibedakan menjadi dua kelompok perlakuan yaitu dengan pemberian erythromycin 250 mg dan metoclopramide 10 mg secara oral 60 menit sebelum operasi. *Independent T-test* digunakan sebagai analisa utama dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil. 38 subjek terlibat dalam penelitian ini yang didominasi oleh jenis kelamin laki-laki dengan rerata usia $45,11 \pm 15,38$ dan $53,84 \pm 10,73$ pada kelompok *erythromycin* dan *metoclopramide* secara berurutan. Rerata residu volume cairan lambung kelompok *erythromycin* ($33,26 \pm 15,33$ ml/24 jam) lebih minimal dibandingkan kelompok *metoclopramide* ($49,95 \pm 17,71$ ml/24 jam) dengan nilai signifikansi $p=0,004$.

Kesimpulan. Pemberian *erythromycin* lebih efektif dibandingkan *metoclopramide* sebagai agen prokinetik pasca pembedahan digestif.

Kata Kunci: Prokinetik, gastroparesis, ileus pasca operasi, erythromycin, metoclopramide,

ARTIKEL PENELITIAN

operasi laparotomy digestif

(ISSN 2723-7494 J Bedah Indonesia. 2020;48:22-31)

Korespondensi penulis:

Syahmardani Ibnu

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, RSUD dr Zainoel Abidin

Email : hasrulsyahputra@gmail.com

Pendahuluan

Postoperative ileus atau ileus pasca operasi (IPO) merupakan kondisi yang normal, bersifat sementara, dan merupakan respon fisiologis pasca prosedur operasi abdominal. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh inhibisi reflek neuronal, meningkatnya sekresi neurotransmitter inhibitor di usus, dan meningkatnya reaksi inflamasi akibat proses pembedahan. Gejala kembung merupakan manifestasi yang paling umum dikeluhkan oleh pasien. Selain itu, IPO juga dapat menimbulkan gejala gastrointestinal lain seperti nyeri perut, mual, dan muntah.¹ Jika berkepanjangan, IPO dapat meningkatkan morbiditas dan beban biaya kesehatan.²⁻⁴ Dilaporkan insidensi terjadinya sangat bervariasi tergantung pada penulis dan jenis spesialisik, namun secara umum antara 10% hingga 30% untuk bedah abdomen.⁵ Pada IPO dapat terjadi *delayed gastric emptying* (DGE) atau keterlambatan pengosongan lambung. Prevalensi terjadinya DGE adalah berkisar antara 14% hingga 30% pasca operasi.⁶ Disamping menimbulkan komplikasi ekstrim tersebut, IPO juga dapat menyebabkan dehidrasi, gangguan keseimbangan elektrolit, atau sepsis.⁷

Salah satu upaya untuk mengatasi dan mencegah timbulnya IPO adalah dengan memberikan prokinetik pada pasien sebelum dan sesudah prosedur operasi. Prokinetik merupakan obat yang digunakan untuk meningkatkan motilitas dan pasase komponen dalam traktus gastrointestinal, utamanya dengan meningkatkan kontraksi otot gastrointestinal.

Beberapa jenis prokinetik gastrik memiliki mekanisme kerja meningkatkan kontraktilitas gaster, berupa antagonis reseptor dopamine, agonis reseptor motilin, agonis reseptor serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT] type 4 [5-HT₄]), inhibitor cholinesterase dan agonis ghrelin.⁸ *American College of Gastroenterology* (ACG) yang dipublikasi pada tahun 2013 merekomendasikan penggunaan prokinetik pada gastroparesis. Terdapat beberapa obat yang berperan sebagai prokinetik, seperti diantaranya metoclopramid dan erythromycin. Berbeda dengan metoclopramide yang merupakan obat untuk mengurangi mual dan gejala gastrointestinal lain, erythromycin ternyata juga memiliki efek prokinetik selain fungsi utamanya sebagai antibiotik. Obat ini merupakan golongan makrolid yang pada dosis kecil (dosis sub-antibiotik) dapat

ARTIKEL PENELITIAN

berperan sebagai prokinetik. Mekanisme kerjanya adalah dengan berikatan dengan reseptor motilin pada otot polos traktus gastrointestinal.¹ Walaupun telah banyak studi yang telah merumuskan bukti ilmiah Erythromycin dan Metoclopramide sebagai agen prokinetik khususnya terkait prosedur pembedahan, penggunaan kedua obat tersebut masih sangat minim khususnya di Indonesia dalam konteks mencegah terjadinya IPO. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengevaluasi perbandingan efektivitas antara pemberian Erythromycin dan Metoclopramide dalam mencegah ileus pasca operasi digestif di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis (*clinical trials*) desain paralel. Uji klinis adalah penelitian eksperimental terencana yang dilakukan pada manusia. Intervensi yang diberikan pada pasien dalam penelitian adalah pemberian erythromycin dan metoclopramide sebelum operasi sebagai prokinetik untuk mencegah ileus pasca operasi digestif di RSUDZA Banda Aceh. Penelitian ini dilakukan di ruang rawat

bedah dan Instalasi Bedah Sentral RSUDZA Banda Aceh. Pengambilan data dilakukan setelah mendapatkan surat keterangan etik (*ethical clearance*) yang diterbitkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin - Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh hingga jumlah subjek berdasarkan perhitungan besar sampel tercapai. Subjek penelitian adalah sebagian populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta keluarga pasien bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan dan *informed consent*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah berusia ≥ 18 tahun; status fisik menurut *American Society of Anesthesiology* (ASA) I dan II; akan menjalani prosedur operasi laparotomy digestif.

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah alergi terhadap *erythromycin* dan *metoclopramide*; menggunakan obat yang mengganggu metabolisme *erythromycin* (terfenadine) dan *metoclopramide*; menderita gangguan fungsi ginjal dan hati berat; menderita penyakit esofagus dan faring; penderita asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau infeksi paru akut; *Glasgow coma scale* (GCS) < 13 ;

ARTIKEL PENELITIAN

riwayat operasi digestif sebelumnya; wanita hamil dan menyusui; operasi > 3 jam; tidak menderita Diabetes Melitus.

Dalam penelitian ini, peneliti melakukan penyamaran ganda (*double blind*), dimana baik subjek penelitian maupun peneliti tidak mengetahui kedalam kelompok mana subjek dialokasikan. Teknik yang penyamaran yang digunakan adalah dengan cara memasukkan *Erythromycin* 250 mg dan *Metoclopramide* 10 mg ke dalam kapsul yang identik dan diberikan penanda pada botol penyimpanannya tanpa menulis kandungan obatnya. Pasien mengonsumsi obat tersebut secara oral 60 menit sebelum operasi. Proses penyamaran dilakukan oleh residen bedah yang berperan sebagai pihak ketiga dalam penelitian ini. Data penelitian yang dikumpulkan adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang diperoleh langsung pasien yang menjadi subjek penelitian.

Pengumpulan data primer dalam penelitian ini diperoleh dari wawancara langsung dengan keluarga pasien dan pemeriksaan laboratorium darah. Data sekunder merupakan data yang diperoleh dari rekam medik pasien yang meliputi nama, umur, tempat dan tanggal lahir serta data data klinis lainnya yang mendukung data penelitian. Prosedur kerja hanya akan

dilakukan jika subjek penelitian telah mengisi lembar pernyataan kesediaan atau *informed-consent*. Data yang didapat akan dirahasiakan.

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji T tidak berpasangan (*unpaired T test*) untuk menilai perbandingan rerata volume residu cairan lambung masing – masing kelompok. Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan sistem komputerisasi menggunakan *software* SPSS versi 24 tahun 2016 dengan derajat kemaknaan alfa 95%.

Hasil

Berdasarkan data yang dikumpulkan selama 3 bulan sejak September hingga November 2019 terhadap pasien yang menjalani operasi laparotomi elektif di RSUDZA Banda Aceh, didapatkan sebanyak 38 subjek yang terlibat dalam penelitian yang terbagi menjadi dua kelompok berupa kelompok dengan pemberian erythromycin dan metoclopramide dengan jumlah masing-masing sebanyak 19 orang.

Selanjutnya analisis perbandingan efektifitas pemberian erythromycin dan metoclopramide sebagai prokinetik pasca operasi elektif laparotomi dilakukan

ARTIKEL PENELITIAN

menggunakan uji t tidak berpasangan (independent t test). Berdasarkan uji T tidak berpasangan, disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara volume residu lambung antar kedua kelompok dengan signifikansi $p = 0,004$. Hasil analisis data yang disajikan pada **Tabel 2** menyimpulkan terdapat adanya perbedaan yang signifikan antara residu volume cairan lambung antar kelompok pasien yang diberikan metoclopramide dan erythromycin sebagai agen prokinetik. Kelompok pasien yang diberikan erythromycin memiliki volume residu lambung yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok yang diberikan Metoclopramide dengan selisih 16,69 mL/24 jam.

Pembahasan

Terdapat berbagai modalitas tatalaksana gastroparesis seperti halnya terapi diet, mengganti kehilangan cairan dan elektolit, pemberian nutrisi tambahan dan melakukan stimulasi pengosongan lambung.^{9,10} Berdasarkan panduan (guideline) untuk tatalaksana gastroparesis, pemberian agen prokinetik merupakan salah satu modalitas untuk meningkatkan kinerja sistem gastrointestinal. Agen

prokinetik merupakan medikasi yang diberikan untuk meningkatkan koordinasi motilitas sistem gastrointestinal, utamanya sinkronisasi kontraksi otot gastrointestinal. Prokinetik meningkatkan koordinasi berbagai segmen usus yang bermanfaat untuk fungsi propulsi luminal. Beberapa jenis prokinetik tertentu bersifat selektif pada area spesifik di traktus gastrointestinal karena memiliki reseptor target yang khusus.³¹ Gastric prokinetic memiliki fungsi utama meningkatkan kontraktibilitas gaster termasuk dopamine receptor antagonist, motilin receptor agonist, serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT] type 4 [5-HT₄]) receptor agonist, cholinesterase inhibitors dan ghrelin agonist. Metoclopramide termasuk dalam golongan dopamine receptor antagonist yang sering dijadikan sebagai agen prokinetik. Obat ini menjadi pilihan pertama yang telah disetujui oleh United States Food and Drug Administration (FDA) untuk indikasi gastroparesis.¹⁰ Pada suatu studi dilaporkan bahwa pemberian metoclopramide meningkatkan fungsi pengosongan lambung pada 56% pasien yang mengalami gastroparesis dibandingkan dengan plasebo.¹⁰ Efek peningkatkan pengosongan lambung oleh metoclopramide juga di evaluasi dalam penelitian dengan menilai jumlah residu

ARTIKEL PENELITIAN

volume cairan lambung pasca pembedahan serta membandingkannya dengan pemberian Erythromycin. Selain itu, erythromycin juga terbukti lebih efektif untuk tatalaksana dan mencegah terjadinya obstruksi usus halus berdasarkan tiga kasus yang dilaporkan oleh Rea dkk dibandingkan dengan terapi lain berupa metoclopramide dan laxative yang memiliki efek parsial. Saat ini, Medicines and Healthcare product Regulatory Agency (MHRA) sedang meningkatkan perhatian pada metoclopramide oleh karena efek samping neurologis yang ditimbulkannya berupa gangguan ekstrapiramidal dan tardive dyskinesia.¹¹ Erythromycin tidak menimbulkan efek neurologis serta memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan metoclopramide dalam mempercepat proses penngosongan lambung. Namun demikian, penggunaan jangka panjang perlu mendapat perhatian oleh karena dapat berkaitan dengan resistensi antibiotik dan prolonged QT syndrome.¹²

Kesimpulan

Pemberian Erythromycin lebih efektif dibandingkan Metoclopramide sebagai prokinetik pasca operasi laparotomi digestif di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Referensi

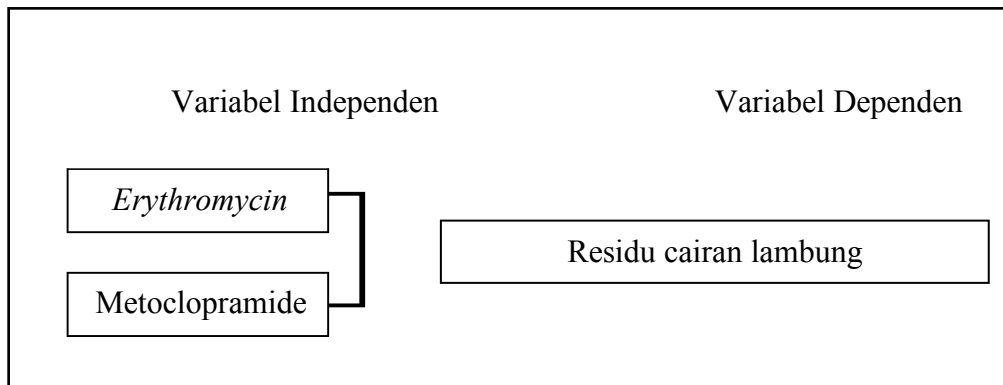
1. Lightfoot AJ, Eno M, Kreder KJ, O'Donnell MA, Rao SS, Williams RD. Treatment of postoperative ileus after bowel surgery with low-dose intravenous erythromycin. *Urology*. 2007;69(4):611-5.
2. Chang SS, Baumgartner RG, Wells N, Cookson MS, SMITH JR JA. Causes of increased hospital stay after radical cystectomy in a clinical pathway setting. *The Journal of urology*. 2002;167(1):208-11.
3. Asgeirsson T, El-Badawi KI. Postoperative ileus: it costs more than you expect. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(2):228-31.
4. Tevis SE, Carchman EH, Foley EF, Harms BA, Heise CP, Kennedy GD. Postoperative ileus—more than just prolonged length of stay? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(9):1684-90.
5. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, et al. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surgical endoscopy*. 2016;30(2):603-9

ARTIKEL PENELITIAN

6. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, et al. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2013;15(10):763-72.
7. Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas P, Hamy A, et al. Postoperative ileus: pathophysiology, incidence, and prevention. *Journal of visceral surgery*. 2016;153(6):439-46.
8. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterology Clinics*. 2015;44(1):97-111.
9. Millan M, Biondo S, Fraccalvieri D, Frago R, Golda T, Kreisler E. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal
10. Nakabayashi T, Mochiki E, Kamiyama Y, Haga N, Asao T, Kuwano H. Erythromycin induces pyloric relaxation accompanied by a contraction of the gastric body after pylorus-preserving gastrectomy. *Surgery*. 2003;133(6):647-55.
11. Agah J, Baghani R, Rakhshani MH, Rad A. Metoclopramide role in preventing ileus after cesarean, a clinical trial. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(6):657-62.
12. Czarnetzki C, Elia N, Frossard J- L, Giostra E, Spahr L, Waeber J- L, et al. Erythromycin for gastric emptying in patients undergoing general anesthesia for emergency surgery: a randomized clinical trial. *JAMA surgery*. 2015;150(8):730-7.

ARTIKEL PENELITIAN

Daftar Gambar dan Tabel



Gambar 1. Variabel independen dan dependen penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok E (n=19)	Kelompok M (n=19)
Usia (tahun)	45,11 ± 15,38	53,84 ± 10,73
Durasi Operasi (menit)	138,95 ± 30,34	117,63 ± 34,73
Jenis Kelamin (L/P)	13/6	14/5

Data diatas disajikan berdasarkan nilai rerata SD. Kelompok E: Kelompok dengan pemberian Erythromicin; Kelompok M: Kelompok dengan pemberian Metoclopramide

ARTIKEL PENELITIAN

Tabel 2. Perbandingan efektifitas pemberian erythromycin dan metoclopramide sebagai prokinetik pasca operasi elektif laparotomi

Variabel Penelitian	Rerata \pm SD	Nilai p*
Residu Kelompok E (n = 19)	33,26 \pm 15,33	0,004
Residu Kelompok M (n = 19)	49,95 \pm 17,71	

* *Independent t test*, **Kelompok E:** Kelompok dengan pemberian Erythromycin; **Kelompok M:** Kelompok dengan pemberian Metoclopramide