

Effectiveness of gabapentin in the management of third molar post-odontectomy pain

Efektivitas gabapentin dalam manajemen nyeri pascaodontektomi molar ketiga

¹Muhammad Hidayatullah, ²Abul Fauzi, ²Ahmad Nur Islam

¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial

²Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: **Muhammad Hidayatullah**, e-mail: **muhammad.hidayatullah10@yahoo.com**

ABSTRACT

This review aims to discuss the effectiveness of gabapentin in third molar postodontectomy pain management. The literature review was conducted through PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Ovid Medline, Scopus and Web of Science searches for original articles, case reports and reviews using the keywords pregabalin, gabapentin, postoperative pain, third molar surgery, rescue analgetic, visual assessment scale. It was found that patients who received gabapentin had satisfaction in pain scores and no rescue analgetic and side effects of nausea and vomiting after gabapentin administration. A multimodal analgesic approach can greatly reduce postoperative pain burden and may lead to reduction in postoperative complications, length of stay, and risk of developing chronic postoperative pain. It is concluded that gabapentin is effective in the management of postoperative pain following third molar odontectomy.

Keywords: odontectomy, gabapentin, multimodal analgesic

ABSTRAK

Kajian ini bertujuan membahas efektivitas gabapentin dalam manajemen nyeri pascaodontektomi molar ketiga. Kajian pustaka dilakukan melalui pencarian PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Ovid Medline, Scopus dan Web of Science untuk artikel asli, laporan kasus, dan ulasan menggunakan kata kunci *pregabalin*, *gabapentin*, *nyeri pascaoperasi*, *operasi molar ketiga*, *rescue analgetic*, *skala penilaian visual* (VAS). Diketahui bahwa pasien yang mendapatkan gabapentin didapatkan kepuasan dalam skor nyeri dan tidak ada *rescue analgetic* serta efek samping mual dan muntah pasca pemberian gabapentin. Pendekatan multimodal analgesik dapat sangat mengurangi beban nyeri pascaoperasi dan dapat menyebabkan pengurangan komplikasi pascaoperasi, lama perawatan, dan risiko mengembangkan nyeri kronis pascaoperasi. Disimpulkan bahwa gabapentin efektif dalam penanganan nyeri pascabedah odontektomi molar ketiga.

Kata kunci: odontektomi, gabapentin, analgesic multimodal

Received: 10 April 2022

Accepted: 15 November 2022

Published: 1 April 2023

PENDAHULUAN

Menurut IASP 2020, nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosi yang tidak menyenangkan yang terkait, atau menyerupai dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri pascabedah adalah suatu reaksi fisiologis yang kompleks terhadap kerusakan jaringan yang terjadi akibat pembedahan. Nyeri merupakan salah satu komplikasi pascabedah yang menjadi tantangan seorang dokter, yang dihubungkan dengan pemulihan pascabedah dan lama rawat inap. Nyeri pascabedah yang tidak mendapatkan manajemen yang adekuat akan meningkatkan respon stres tubuh sehingga bermanifestasi fungsi fisiologi. Adapun fungsi fisiologi yang terganggu seperti meningkatkan insidensi infeksi pernapasan, mengganggu sistem kardiovaskuler, dan memperlambat penyembuhan luka.¹

Gigi impaksi adalah gigi yang tidak erupsi sempurna atau erupsi parsial dengan posisi yang tidak didukung dengan baik oleh gigi lain, tulang, dan jaringan lunak. Keadaan ini dapat terjadi karena ruang erupsi yang tidak cukup, halangan dari gigi tetangga, dan jalur erupsi yang buruk. Setiap gigi memiliki kemungkinan untuk mendapatkan jalur erupsi yang buruk atau terhambat sehingga terjadi impaksi.²

Insiden gigi impaksi bervariasi pada setiap populasi. Gigi yang paling sering mengalami impaksi adalah molar ketiga maksila (RA), gigi molar ketiga mandibula (RB), gigi kaninus RA, dan gigi premolar RB. Gigi impaksi kaninus dialami oleh 1-2% populasi dunia dan dialami oleh wanita dua kali lebih banyak daripada pria. Ras Kaukasoid memiliki risiko gigi impaksi lima kali lebih tinggi daripada ras Mongoloid.³

Odontektomi merupakan metode pengambilan gigi dari soketnya setelah pembuatan flap dan mengurangi sebagian tulang yang mengelilinginya. Penjahitan luka membantu jaringan lunak melekat kembali pada tulang.³

Odontektomi molar ketiga RB merupakan prosedur umum dalam bidang bedah mulut yang sering dikaitkan dengan beberapa efek samping pascabedah. Flap besar sering diperlukan untuk mencapai visibilitas yang baik ke situs bedah yang akan memfasilitasi ostektomi yang memadai untuk odontektomi. Sejumlah besar pustaka menilai desain flap menurut hasil subjektif rasa sakit, pembengkakan, dan trismus. Beberapa komplikasi yang umumnya terkait pencabutan molar ketiga terdiri atas rasa sakit, pembengkakan, trismus, cedera saraf, dan *dry socket*, keterkaitan antara trismus dan rasa sakit telah dilaporkan dalam banyak penelitian. Nyeri adalah alasan

utama pada keterbatasan bukaan mulut pasca ekstraksi molar ketiga. Nyeri pascaoperasi molar ketiga adalah hasil dari mediator biokimia yang terlibat dalam proses nyeri, terutama histamin, bradikinin, prostaglandin, dan terkait langsung dengan penghancuran seldan jaringan yang dihasilkan.²⁻⁴

Penggunaan gabapentinoid termasuk gabapentin dan pregabalin telah menjadi pilihan analgesik dalam penanganan nyeri akut karena mengikat saluran kalsium ber-pintu tegangan di subunit alfa-delta dan menghambat pelepasan neurotransmitter rangsang. Dengan demikian, memiliki aktivitas antinosiseptif sentral dan perifer.⁵⁻⁷

Artikel ini ditujukan untuk meninjau pustaka mengenai efektivitas gabapentin dalam penanganan nyeri pascaodontektomi molar ketiga; dengan hipotesis bahwa penggunaan gabapentinoid sebagai obat pascabedah setelah prosedur odontektomi dikaitkan dengan penurunan signifikan skor nyeri pascabedah.

TINJAUAN PUSTAKA

Odontektomi molar tiga

Impaksi adalah gigi yang gagal erupsi ke rongga mulut, baik seluruhnya maupun sebagian karena jalan erupsinya terganggu. Gigi dikatakan impaksi apabila gigi tersebut dapat mencapai posisi fungsionalnya dan tidak lagi berpotensi untuk erupsi dalam jangka waktu yang seharusnya. Hal ini dapat disebabkan erupsi terhalang oleh gigi sebelahnya atau tulang yang tebal, ruang yang tersedia tidak mencukupi, dan jalan erupsi yang abnormal.⁷ Kasus impaksi yang paling sering terjadi adalah pada gigi molar ketiga. Insidensi terjadinya gigi impaksi merupakan kebalikan dari urutan erupsi gigi.⁸

Hashemipour dkk menyatakan bahwa posisi anatomis molar ketiga yang impaksi menunjukkan variasi penting dalam mengantisipasi kesulitan ekstraksi. Beberapa metode telah digunakan untuk mengklasifikasikan impaksi yang didasarkan pada banyak faktor, angulasi dari molar ketiga dan hubungannya dengan batas anterior dari ramus.²

Klasifikasi impaksi gigi molar ketiga menggunakan parameter bentuk dan posisi gigi, dan area sekitarnya menggunakan pemeriksaan radiografi yaitu Winter, Pell dan Gregory, Pederson, Wharfe, Maglione, sedangkan Mozzati yang mengkombinasikan radiografi, anatomi dan faktor sistemik.⁹

Pilihan perawatan untuk gigi yang mengalami impaksi adalah observasi, intervensi, relokasi, dan odontektomi.¹⁰ Odontektomi molar tiga menyebabkan respon perifer sebanding dengan prosedur pembedahan yang dilakukan. Akibat kerusakan jaringan, neuropeptida yang dilepaskan secara lokal seperti serotonin, histamin, prostanooid, dan kinin menyebabkan peningkatan rasa sakit. Bahan kimia ini dapat dengan cepat dikeluarkan dan membuat reaksi inflamasi.¹¹

Nyeri

Menurut *The International Association for the Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosi yang tidak menyenangkan yang disertai oleh kerusakan jaringan secara potensial dan aktual. Nyeri merupakan suatu perasaan yang bersifat subjektif yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan.¹⁰ Pada dasarnya, mekanisme nyeri mengalami peristiwa transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.^{12,13}

Multimodal analgesia

Nyeri merupakan salah satu komplikasi pascabedah yang menjadi tantangan bagi seorang dokter. *Enhanced recovery after surgery (ERAS)* dalam bidang bedah mulut merupakan suatu metode yang digunakan untuk mempercepat pemulihan dan mengurangi rawat inap; salah satu komponen dari ERAS bagaimana penanganan nyeri yang adekuat. Pendekatan penanganan nyeri dengan menggunakan metode *multimodal analgesia*.⁴

Multimodal analgesia didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih analgesik dengan cara kerja yang berbeda sehingga didapatkan sinergitas. Untuk penanganan nyeri pascaodontektomi dibutuhkan pemberian analgesik yang adekuat. Analgesik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu analgesik non-narkotika (non-opioid) dan analgesik opioid. Analgesik non-narkotika yang paling sering digunakan pada bidang kedokteran gigi. Obat NSAID bekerja sangat baik untuk menangani nyeri. Obat NSAID yang bekerja dengan menghambat siklooksigenase yang mensintesis mediator nyeri seperti prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin, digunakan sebagai obat pilihan utama dalam mengatasi nyeri akibat inflamasi.¹⁵ Mekanisme kerja utama NSAID adalah penghambatan aktivitas siklooksigenase. Hasil dari sintesis prostaglandin akan dihambat, mencegah efek pro-nyeri dan pro-inflamasi.^{11,16}

Mekanisme nyeri terdiri atas 4 tahap, yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Parasetamol terutama memiliki aktivitas pada tahap persepsi dengan menghambat prostaglandin dan enzim cyclooxygenase sentral dan perifer. Ibuprofen terutama bekerja di tahap transduksi dengan menghambat sintesis prostaglandin oleh cyclooxygenase dan mediator inflamasi lainnya.¹⁰

METODE

Studi termasuk untuk penilaian kualitatif didasarkan pada item pelaporan yang sesuai untuk tinjauan sistematis dan pedoman meta-analisis. Pertanyaan fokus yang ditujukan adalah *apakah efektif pemberian gabapentin pascaodontektomi molar ketiga mengurangi skor nyeri pascaoperasi dan konsumsi opioid*.

Menggunakan populasi, intervensi, kontrol, hasil dan studi atau PICOS yang didasarkan pada P = pasien

Tabel 1 Efektivitas gabapentin dalam manajemen nyeri pascaodontektomi molar ketiga

Penelitian	Pemberian obat	Sampel	Hasil
Cheung et al ¹⁶	Gabapentin pascaoperasi 34 subjek Dextropropoxyphene Paracetamol		Pemberian gabapentin memberi efek menurunkan rasa nyeri dalam 24 jam pertama
Degirmenci et al ¹⁷	Gabapentin pascaoperasi 80 subjek Ibuprofen		Setiap kombinasi ibuprofen/gabapentin memberikan efek analgesik yang sebanding dengan ibuprofen dan lebih unggul dari placebo, namun kombinasi ibuprofen dengan gabapentin memiliki onset kerja yang lebih cepat dibandingkan dosis tunggal. Mengurangi konsumsi opioid
Olmedo-Gaya et al ¹⁸	Gabapentin pascaoperasi 55 subjek Paracetamol		Menurunkan intensitas nyeri namun dilakukan pemberian paracetamol per 8 jam agar efek analgesia efektif

yang menjalani prosedur odontektomi, I = pemberian gabapentin, C atau kontrol = plasebo atau tanpa pengobatan atau pengobatan lainnya; O atau hasil = tingkat nyeri dan *rescue analgetic*, S = uji coba terkontrol secara acak atau RCT.

Kriteria inklusi meliputi studi original, studi klinis dan RCT, studi in vitro dan ex vivo, komentar, surat kepada editor, tinjauan sejarah, studi kasus-kontrol dan laporan atau kasus berseri.

Pencarian pustaka

Catatan PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Ovid Medline, Scopus dan Web of Science oleh penulis menggunakan kombinasi yang berbeda dari kata kunci *pregabalin*, *gabapentin*, *nyeri pascaoperasi*, *operasi molar ketiga*, *opioid*, *skala penilaian visual* atau VAS. Sebagai langkah kedua, daftar referensi artikel asli dan ulasan yang berpotensi relevan dicari oleh penulis untuk mengidentifikasi studi yang mungkin tetapi tidak teridentifikasi selama pencarian pustaka awal.

PEMBAHASAN

Multimodal analgesia adalah prinsip utama untuk manajemen nyeri pasca operasi akut. Salah satu bentuk multimodal analgesia adalah menggabungkan analgesik nonopioid untuk mengurangi rasa nyeri pasca operasi dan penggunaan opioid. Pedoman terbaru merekomendasikan kombinasi setidaknya parasetamol (Asetameno-phen) dan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) untuk sebagian besar jenis operasi.¹⁷ Berikut adalah beberapa pustaka yang melaporkan efektivitas gabapentin dalam manajemen nyeri pascaodontektomi molar tiga (Tabel 1).

Dari 3 pustaka yang diperoleh, melaporkan bahwa

kombinasi ibuprofen dan gabapentin dalam berbagai variasi dosisi memiliki efek analgesia yang lebih baik dan onset yang lebih cepat.

Gabapentin bekerja dengan mengurangi hipereksitabilitas yang diinduksi lesi pada neuron kornu posterior, yang bertanggung jawab atas sensitisasi sentral.¹⁹ Mekanisme kerja antihiperalgesik mungkin merupakan hasil dari pengikatan gabapentin pada subunit alfa2-delta saluran kalsium yang bergantung pada tegangan neuron kornu dorsalis, menyebabkan penurunan masuknya kalsium ke ujung saraf dan dengan demikian penurunan pelepasan neurotransmitter. Mekanisme sel lain yang mungkin termasuk efek gabapentin pada reseptor NMDA, saluran natrium, jalur monoaminergik, dan sistem opioid.²⁰

Gabapentin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1994 sebagai obat antiepilepsi, terutama untuk kejang parsial. Obat ini adalah antikonvulsan yang efek sampingnya dapat ditoleransi dengan baik dan diserap dengan baik setelah pemberian oral dengan dosis maksimal.²¹

Konsentrasi plasma terlihat setelah 2-3 jam. Beberapa efek samping gabapentin yang paling sering dilaporkan termasuk pusing, mengantuk, kelelahan, ataksia, dan edema perifer.^{22,23} Gabapentin juga telah ditemukan bermanfaat dalam mengobati nyeri neuropatik yang berhubungan dengan *postherpetic neuralgia*, neuropati postpoliomielitis, dan distrofi refleks simpatik. Selain itu, gabapentin telah terbukti berperan dalam mengobati rasa sakit yang berhubungan dengan neuropati diabetik dalam uji klinis terkontrol plasebo.^{24,25}

Disimpulkan bahwa gabapentin efektif dalam penanganan nyeri pasca bedah odontektomi molar ketiga dengan efek samping yang minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hayek SM, Shah BJ, Desai MJ, Chelmsky TC. Medicine an interdisciplinary case-based approach. Oxford: Oxford University Press; 2015.h.337–46.
2. Sridharan G, Nakkeeran KP, Andavan G. Effects of flap modification on third molar extraction outcomes -A randomised split mouth study. J Oral Biol Craniofac Res 2020;10(4):619-24
3. Mobilio N, Vecchiattini R, Vasquez M, Calura G, Catapano S. Effect of flap design and duration of surgery on acute postoperative symptoms and signs after extraction of lower third molars: A randomized prospective study. J Dent Res Dent Clin, Dent Prosp 2017;11(3):156
4. Kumiawaty J, Sudadi MPA. Manajemen preoperatif pada protokol enhanced recovery after surgery (eras).

5. Townsend M, Liou T, Kallogjeri D, Schoer M, Scott-Wittenborn N, Lindburg M, et al. Effect of perioperative gabapentin use on postsurgical pain in patients undergoing head and neck mucosal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:959–66.
6. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:428–42.
7. Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth* 2007;99:775–86
8. Ali AS, Benton JA, Yates JM. Risk of inferior alveolar nerve injury with coronectomy vs surgical extraction of mandibular third molars-A comparison of two techniques and review of the literature. *J Oral Rehabil* 2018;45(3):250–7.
9. Lita YA, Hadikrishna I. Klasifikasi impaksi gigi molar ketiga melalui pemeriksaan radiografi sebagai penunjang odontektomi. *J Radiol Dentomaksilofas Indones* 2020;4(1):1.
10. Manuapo H, Sudjud RW, Tavianto D. Artikel penelitian. *J Anestesi Perioper* 2019;7(38):181–7.
11. Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Kütük N, Alkan A. Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? a prospective, randomized, double-blind clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(2):262–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.09.010>
12. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci* 2018;19(8).
13. Solepure DAB. Physiology of pain a review. *J Med Sci Clin Res* 2020;08(12):224–33.
14. Taufiqurrachman T, Mulyo K. Perbandingan pengaruh pemberian analgetik etoricoxib dengan natrium diclofenac terhadap rasa nyeri pasca odontektomi (impaksi kelas 1, molar 3 rahang bawah). *J Kedokt Diponegoro* 2016;5(3):222–34.
15. Viswanath A, Oreadi D, Finkelman M, Klein G, Papageorge M. Does pre-emptive administration of intravenous ibuprofen (Caldolor) or intravenous acetaminophen (Ofirmev) reduce postoperative pain and subsequent narcotic consumption after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg [Internet]* 2019;77(2):262–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.09.010>
16. Cheung CW, Choi WS, Leung YY, Lui F, Ng JKF, Hei-Ho AM, et al. A double-blind randomized crossover study to evaluate the timing of pregabalin for third molar surgery under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:25–30.
17. Degimenci A, Yalcin E. The effect of pregabalin and ibuprofen combination for pain after third molar surgery. *Niger J Clin Pract* 2019;22:503–10.
18. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Galvez-Mateos R, Gonzalez-Rodriguez MP, Talero-Sevilla C, Vallecillo-Capilla M. Oral pregabalin for postoperative pain relief after third molar extraction: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2016;20:1819–26.
19. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003; 60(4): 742–50
20. Gidal B, Billington R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Man-aged Care* 2006; 12: S269–S278.
21. Taylor CP, Gee NS, Suetal TZ. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29(3):233–49.
22. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scan* 2004; 48(9): 1130–6.
23. Sills GJ. Not another gabapentin mechanism! *Epilepsy Currents* 2005; 5(2): 75–7.
24. Elwes RDC, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokin* 1996; 30(6): 403–15.
25. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7: S38–S47.
26. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri-and postoperative pain management: A scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol* 2015;68(1):3–12.