

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi *Postoperative Nausea and Vomiting* (PONV)

Mual adalah rasa tidak nyaman di perut bagian atas. Muntah adalah dorongan dari dalam perut yang tidak disadari dan pengeluarannya melalui esofagus sampai ke mulut. Muntah biasanya disertai dengan mual tetapi mual tidak selalu menimbulkan muntah. Salah satu efek samping yang sering terjadi setelah tindakan anestesi adalah mual dan muntah.⁵

2.1.1 Faktor Risiko PONV

PONV dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain : faktor pasien, faktor prosedur dan faktor anestesi.⁵ Aspirasi paru merupakan komplikasi utama mual dan muntah. Penundaan jadwal operasi disebabkan oleh keadaan pasien yang mengalami mual dan muntah dan harus menjalani rawat inap. Oleh karena itu, mual dan muntah sangat memprihatinkan sehingga merugikan bagi pasien.

Sebagai seorang dokter anestesi harus memahami pengetahuan tentang faktor risiko yang dapat menimbulkan mual dan muntah. Selain memahami juga harus dapat menangani kejadian PONV dengan memberikan terapi antiemetik.

- 1) Faktor pasien
 - a. Umur : infant (5%), anak di bawah 5 tahun (25%), anak 6-16 tahun (42-51%) dan dewasa (14-40%)
 - b. Jenis kelamin : wanita dewasa 3 kali lebih berisiko dibanding laki-laki (kemungkinan disebabkan oleh hormon)

- c. Obesitas : BMI > 30 menyebabkan peningkatan tekanan intra abdominal yang disebabkan karena adanya refluks esofagus yang dapat menyebabkan PONV
- d. Merokok : kejadian PONV lebih berisiko pada pasien yang tidak merokok
- e. Kelainan metabolik (diabetes militus) : akibat waktu penundaan pengosongan lambung dapat menyebabkan terjadinya PONV
- f. Riwayat mual dan muntah sebelumnya : pasien dengan riwayat PONV sebelumnya memiliki potensi yang lebih baik terhadap kejadian mual dan muntah
- g. Kecemasan : akibat pasien cemas tanpa disadari udara dapat masuk sehingga dapat menyebabkan distensi lambung yang dapat mengakibatkan PONV

2) Faktor prosedur

- a. Operasi mata
- b. Operasi tht
- c. Operasi gigi
- d. Operasi payudara
- e. Operasi laparoscopi
- f. Operasi strabismus

Durasi operasi yang lama dapat meningkatkan pemaparan obat-obatan anestesi dalam tubuh sehingga memiliki risiko yang tinggi terhadap kejadian mual

dan muntah pasca operasi. Prosedur pembedahan dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial.

3) Faktor anestesi

a. Premedikasi

Pemberian opioid pada pasien dapat meningkatkan kejadian PONV. Reseptor opioid terdapat di *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) yang dapat menimbulkan efek GABA meningkat. Akibat peningkatan GABA dapat menyebabkan aktifitas dopaminergik menurun sehingga terjadi pelepasan 5-HT₃ di otak.

b. Obat anestesi inhalasi

Kejadian PONV akibat pemberian obat anestesi inhalasi tetap didasarkan atas lamanya pasien terpapar obat-obat anestesi selama menjalani operasi. Tetapi biasanya terjadi dalam beberapa jam pasca operasi.

c. Obat anestesi intravena

Pemberian propofol dapat menurunkan PONV. Walaupun cara kerja propofol belum diketahui, tetapi sebagian besar menyebutkan bahwa propofol dapat menghambat antagonis dopamin D₂ di area postrema.

d. Regional anestesi

Teknik regional anestesi lebih menguntungkan dibandingkan dengan teknik general anestesi. Kejadian hipotensi dapat menyebabkan batang otak iskemik sehingga dapat meningkatkan kejadian PONV. Namun kejadian PONV pada teknik regional anestesi ini dapat diturunkan dengan pemberian opioid yang bersifat lipofilik.

e. Nyeri pasca operasi

Mual pasca operasi disebabkan akibat pengosongan lambung yang terjadi karena adanya nyeri. Selain itu perubahan posisi pasien pasca operasi dapat menimbulkan PONV.⁸

2.1.2 Prognosis Mual dan Muntah

Mual dan muntah dapat berlangsung dalam jangka pendek dan jangka panjang. Dalam jangka pendek mual dan muntah biasanya tidak membahayakan bagi pasien. Tetapi apabila sudah masuk dalam jangka panjang biasanya mual dan muntah dapat menyebabkan dehidrasi sehingga keseimbangan elektrolit terganggu. Hal ini dapat membahayakan bagi pasien. Pengeluaran muntah paling banyak adalah melalui mulut, sehingga asam lambung yang terkandung di dalam muntah dapat merusak enamel gigi. Efek negatif dari enzim pencernaan juga dapat merusak gusi.

2.1.3 Mekanisme PONV

PONV disebabkan oleh berbagai stimulasi pada pusat muntah di medulla oblongata. Pusat muntah menerima impuls afferen dari CTZ yang melalui stimulasi langsung maupun tidak langsung pada saluran pencernaan. Pada daerah pusat muntah tersebut banyak terdapat reseptor-reseptor yang berperan dalam proses mual dan muntah, dan antiemetik umumnya bekerja menghambat neurotransmitter pada reseptor tersebut. Impuls efferen melalui saraf kranialis V, VII, IX, X dan XII menuju ke saluran gastrointestinal dapat menimbulkan mual dan muntah.

1) Stimulasi langsung saluran cerna misalnya pemakaian N₂O

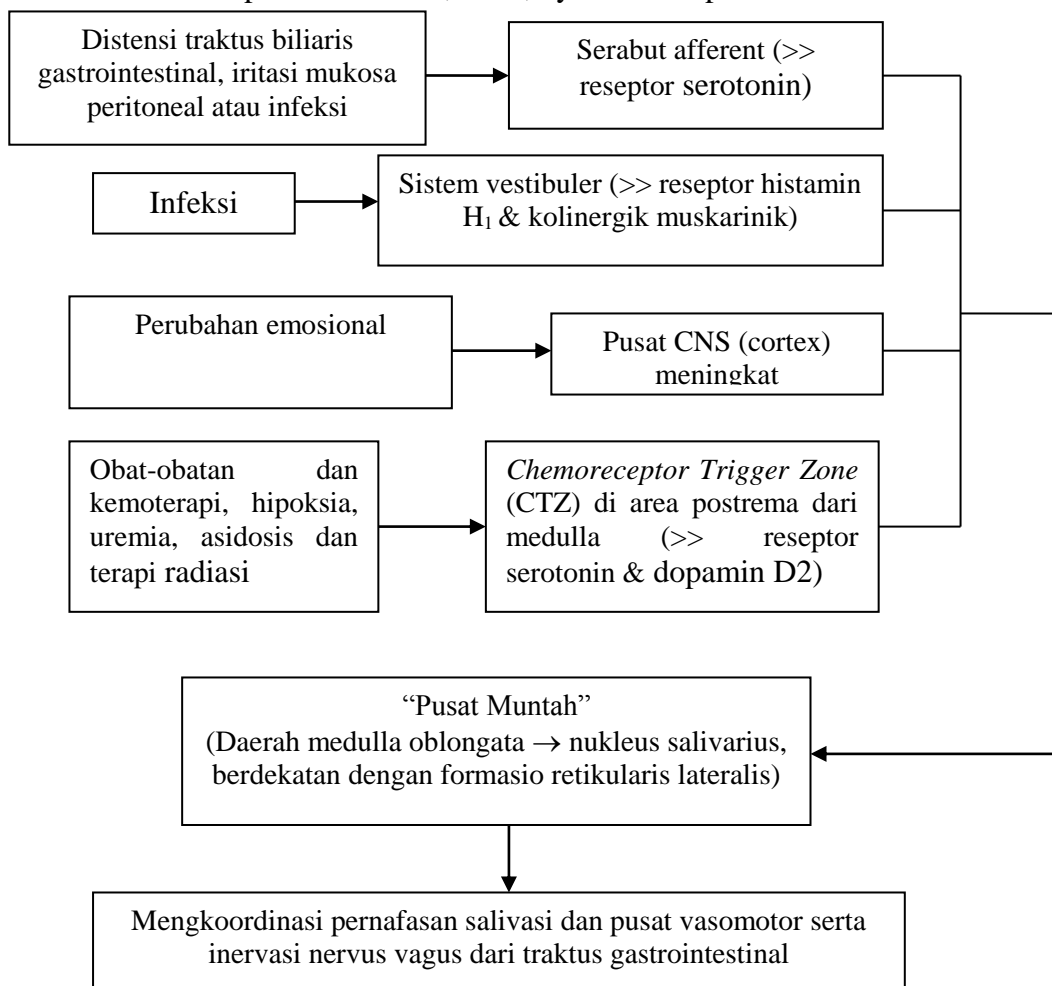
Akibat gangguan peristaltik dan pelintasan lambung akan menyebabkan terjadinya dispepsi dan mual. Apabila gangguan menghebat, melalui saraf vagus dapat merangsang terjadinya muntah.

2) Stimulasi tidak langsung pada CTZ

Obat-obat anestesi inhalasi dan opioid merangsang pusat muntah secara tidak langsung melalui kemoreseptor ini.

3) Stimulasi tidak langsung melalui korteks serebri yang lebih tinggi

disebabkan oleh : perasaan cemas, takut, nyeri dan respon sensoris lain.



Gambar 1. Mekanisme yang terjadi pada PONV

2.1.4 Pengelolaan PONV

Pemberian antiemetik tidak ada yang efektif sepenuhnya untuk mencegah PONV. Cara kerja antiemetik yaitu menghambat reseptor yang berkaitan dengan emesis. Oleh karena itu dilakukan pendekatan multimodal dengan cara pemberian anestesi regional dan menghindari pemberian obat emetogenik. Biaya dan efek samping obat harus diperhatikan dalam pemberian terapi farmakologis pencegahan mual dan muntah.^{9,10}

1) Obat-obat antiemetik

Berbagai obat antiemetik yang dapat digunakan untuk mengatasi mual muntah pasca operasi antara lain :

- a. Antagonis reseptor *5-hydroxy tryptamine* (5-HT₃) bekerja dengan cara menghambat reseptor serotonin dalam sistem saraf pusat dan saluran gastrointestinal yang dapat mencegah terjadinya mual muntah pasca operasi. Golongan antagonis reseptor 5-HT₃ adalah dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, ramosetron dan tropisetron.
- b. Anti dopaminergik untuk mengobati mual dan muntah yang berhubungan dengan penyakit keganasan, radiasi, opioid, sitostatik dan anestesi umum, yaitu : domperidon, droperidol, haloperidol, klorpromazin, prometazin dan proklorperazin, metoclopramide dan alisaprid.
- c. Antihistamin (antagonis reseptor histamin H₁) antara lain : siklisin, diphenhydramine, dimenhidrinat, meslizine, prometasin dan hidroxisin.
- d. Cannabinoids digunakan pada pasien-pasien dengan mual dan muntah akibat sitotoksik yang tidak berespon dengan obat yang lain. Contoh cannabinoids yaitu :

cannabis (Marijuana), dronabinol (Marinol) yang digunakan pada pasien kanker, AIDS, nyeri, Multiple Sklerosis dan penyakit Alzheimer's dan nabilone (Cesamet)

e. Contoh benzodiazepin yaitu : midazolam menunjukkan hasil yang efektif untuk mencegah mual muntah pasca operasi dan lorazepam sangat baik untuk terapi tambahan pencegahan mual dan muntah.

f. Antikolinergik : hiosine (skopolamin)

g. Deksametason adalah glukokortikoid yang dalam dosis rendah efektif sebagai antiemetik pada operasi dengan anestesi umum.

h. Antagonis reseptor NK-1, contohnya : aprepitant dan asopitant merupakan antagonis reseptor NK-1.

i. Opioid : morfin, tramadol, meptazinol, kodein, buprenorfin dan heroin.^{9,10}

2.1.5 Penilaian PONV

PONV dapat berlangsung dalam beberapa menit, jam dan hari. Hal ini tergantung dari kondisi pasien. Adapun tahapannya sebagai berikut :

Tahap awal = 2 sampai 6 jam pasca operasi

Tahap lanjut = 24 atau 48 jam pasca operasi

Apfel dkk menyederhanakannya dengan membuat suatu sistem skoring yang terdiri dari 4 kategori, yaitu : wanita, tidak merokok, riwayat PONV dan penggunaan opioid pasca bedah. Apabila terdapat faktor 0, 1, 2, 3, atau 4 maka kejadian PONV sekitar 10%, 20%, 40%, 60% atau 80%.⁴

Kejadian *PONV* dinilai pada skala 5 nilai menurut Pang dkk sebagai berikut :

- 0 = tidak mual dan tidak rnuntah.
- 1 = mual kurang dari 10 menit dan atau muntah hanya sekali, tidak membutuhkan pengobatan.
- 2 = mual menetap lebih dari 10 menit dan atau muntah 2 kali dan tidak membutuhkan pengobatan.
- 3 = mual menetap lebih dari 10 menit dan atau muntah lebih dari 2 kali dan membutuhkan pengobatan.
- 4 = mual muntah membandel yang tidak berespon dengan pengobatan.

2.1.6 Penyebab Mual

Banyak penyebab yang dapat menimbulkan mual, sehingga mual memiliki gejala yang tidak spesifik. Penyebab mual bisa diakibatkan karena pusing, pingsan, stres, depresi, efek samping obat (3%) dan awal kehamilan (*morning sickness*).¹¹ Penyebab mual yang paling umum, antara lain : infeksi gastrointestinal (37%) dan keracunan makanan.^{12,13} Onset mual dan muntah pada keracunan makanan yaitu sekitar 1-6 jam setelah mengkonsumsi makanan yang terkontaminasi dan berlangsung selama 1-2 hari. Hal ini dikarenakan adanya bakteri yang mengandung racun dalam makanan.¹⁴ Beberapa penyebab mual dapat berpotensi ke arah yang serius, diantaranya adalah : tekanan intrakranial sekunder untuk trauma kepala atau stroke hemoragik, ketoasidosis diabetes, tumor otak, masalah bedah, serangan jantung,¹⁵ pankreatitis, obstruksi usus halus, meningitis,

radang usus buntu, kolesistitis, krisis Addisonian, batu empedu (*choledocholithiasis*) dan hepatitis.¹²

2.1.7 Penatalaksanaan Mual

Akibat muntah yang berulang-ulang bisa menyebabkan pasien dehidrasi. Rehidrasi dengan pemberian cairan elektrolit merupakan salah satu modalitas terapi dari dehidrasi. Apabila pemberian cairan elektrolit tidak efektif maka dapat diberikan terapi tambahan dengan cara memberikan cairan secara intravena.¹² Jika sudah menimbulkan komplikasi yang gawat seperti tidak bisa makan dan minum, muntah lebih dari 3 kali sehari, mual lebih dari 48 jam, mulai merasa lemah, demam, tidak buang air kecil lebih dari 8 jam dan perut terasa sakit segera diperiksakan ke dokter sebelum berakibat fatal.

2.1.8 Penyebab Muntah

Muntah dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain :

- 1) Saluran pencernaan
 - a. Gastritis
 - b. Keracunan
 - c. Gastroenteritis
 - d. Stenosis pilorus pada bayi
 - e. Obstruksi usus
 - f. Peritonitis ileus
 - g. Alergi makanan
 - h. Kolesistitis
 - i. Pankreatitis

- j. Usus buntu
 - k. Hepatitis
- 2) Faktor non spesifik
 - a. Gangguan dari tumor otak
 - b. Peningkatan tekanan intrakranial akibat radiasi pengion
 - 3) Penyebab dalam sistem sensorik
 - Motion sickness* (yang disebabkan oleh stimulasi berlebihan dari kanal labirin telinga)
 - 4) Penyebab di otak
 - a. Pendarahan otak
 - b. Migrain
 - c. Tumor otak
 - 5) Gangguan metabolisme
 - a. Kadar kalsium tinggi (hiperkalsemia)
 - b. Uremia (karena gagal ginjal)
 - c. Insufisiensi adrenal
 - d. Hipoglikemia
 - e. Hiperglikemi
 - 6) Kehamilan
 - a. Hiperemesis
 - b. *Morning sickness*
 - 7) Reaksi obat
 - a. Alkohol

- b. Opioid
 - c. Selective serotonin reuptake inhibitor
 - d. Obat kemoterapi
- 8) Penyakit (disebabkan oleh virus dan bakteri)
- a. Norovirus
 - b. Flu babi
- 9) Faktor lain
- a. Orang yang merasa mual kemudian muntah dengan harapan agar lebih baik
 - b. Depresi
 - c. Kelelahan setelah olahraga berat

2.1.9 Komplikasi Muntah

Apabila muntah masuk ke dalam saluran pernafasan maka dapat berakibat fatal. Dalam keadaan normal refleks muntah dan batuk dapat mencegahnya, tetapi apabila pasien sedang diberikan terapi obat-obat anestesi hal ini dapat mengganggu refleks pelindung tersebut. Pasien biasanya merasakan sesak nafas.

Akibat muntah yang terus menerus dapat menyebabkan pasien dehidrasi. Hipokalemia terjadi karena lambung kehilangan asam (proton) dan alkalosis metabolik terjadi karena penurunan klorida tetapi HCO_3^- dan CO_2 masih tinggi sehingga menyebabkan pH darah meningkat.

2.1.10 Fase Muntah

Fase muntah memiliki 2 tahapan, yaitu : tahap awal (muntah-muntah) dan tahap pengeluaran.

1) Tahap awal (muntah-muntah)

Kontraksi pada perut disebabkan akibat otot perut dan otot-otot pernafasan bersama-sama mengalami pemutaran. Pada tahap ini pasien hanya merasakan mual dan tidak sampai fase pengeluaran muntah.

2) Tahap pengeluaran

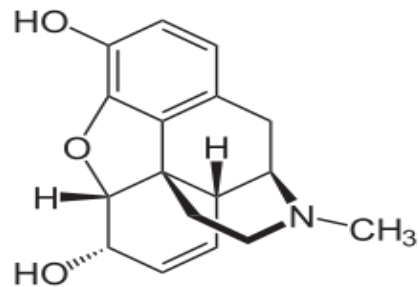
Pergeseran otot diafragma dan otot perut menyebabkan kontraksi yang lebih kuat dan biasanya berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Tetapi tekanan akibat kontraksi tersebut bisa dilepaskan melalui sfingter esofagus bagian atas yang mengalami relaksasi sehingga isi lambung dapat dikeluarkan.

2.1.11 Warna Muntah

Tabel 2. Warna muntah^{5,16}

Muntah merah terang	Muntah merah gelap	Muntah kuning
Muntah berasal dari perdarahan kerongkongan	Muntah berasal dari perdarahan perut, seperti : ulkus perforasi	Muntah berasal dari cairan empedu. Katup pilorus terbuka sehingga menyebabkan cairan empedu mengalir dari duodenum menuju kedalam perut. Biasanya terjadi pada orang tua

2.2 Morfin



Gambar 2. Struktur kimia morfin

Morfin termasuk obat analgetik jenis opioid kuat yang dapat digunakan untuk mengobati nyeri. Morfin biasanya diberikan secara injeksi pada pasien pasca operasi untuk mengurangi rasa nyeri.¹⁷

Tabel 3. Morfin

Termasuk jenis obat	Obat opioid penghilang rasa nyeri
Kegunaan	Mengurangi nyeri
Jenis	Oramorph, sevredol, filnarine, morphgesic, MST Continus, MXL dan zomorph
Bentuk sediaan	Tablet, kapsul dan injeksi

2.2.1 Mekanisme Morfin

Reseptor opioid pada sistem saraf pusat dapat menyebabkan hiperpolarisasi sel saraf dan menghambat presinaptik pelepasan transmitter.

Interaksi antara morfin dengan reseptor opioid antara lain :

- 1) Melalui interaksi hidrofobik struktur bidang datar dapat mengikat cincin aromatik morfin
- 2) Sisi anionik berikatan dengan sisi kationik morfin
- 3) Rantai yang sesuai untuk -CH₂-CH₂- dari proyeksi cincin piperidin

2.2.2 Efek Samping Morfin

Walaupun morfin sering menimbulkan efek mual dan muntah, tetapi morfin tetap menjadi pilihan utama dalam mengatasi nyeri hebat.

- 1) Efek euforia : rasa puas yang berlebihan, mungkin disebabkan oleh stimulasi tegmentum ventral
- 2) Efek pernafasan : penurunan sensitivitas neuron pusat pernafasan terhadap karbon dioksida dapat menyebabkan depresi nafas. Hal ini sangat berbahaya bagi pasien karena depresi nafas merupakan penyebab kematian yang paling sering
- 3) Efek penekanan refleks batuk : morfin memiliki efek antitusif
- 4) Efek analgesi (menghilangkan rasa nyeri tanpa hilangnya kesadaran) : dapat meningkatkan ambang rangsang nyeri, dapat mempengaruhi emosi dan dapat memudahkan tidur pada waktu ambang rangsang nyeri meningkat.⁴

Efek samping yang ditimbulkan disebabkan karena adanya stimulus dari CTZ. Akibat vasodilatasi, morfin dapat melepaskan histamin. Morfin mengalami metabolisme di dalam hati. Dengan adanya asam glukoronat dapat membentuk morfin-3-glukoronida yang inaktif dan morfin-6-glukuronida yang sangat kuat.

2.2.3 Kontraindikasi Morfin

Morfin tidak diberikan secara bebas kepada setiap pasien pasca operasi.

Adapun kontraindikasi morfin, antara lain :

- 1) Ibu hamil dan menyusui
- 2) Riwayat penyakit hati dan ginjal
- 3) Penyakit jantung
- 4) Penyakit pada saluran pernafasan seperti Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)
- 5) Tekanan darah rendah
- 6) Penyakit epilepsi
- 7) Kelemahan otot
- 8) Cedera kepala berat
- 9) Obat-obatan dan alkohol

2.2.4 Farmakodinamik

Efek morfin terhadap sistem saraf pusat (sifatnya : depresi dan stimulasi) dan organ yang mengandung otot polos. Efek depresi, yaitu : analgesi, sedasi, perubahan emosi dan hipoventilasi alveolar. Sedangkan efek stimulasi, yaitu : stimulasi parasimpatis, miosis, mual muntah, hiperaktif reflek spinal, konvulsi dan sekresi hormone anti diuretika (ADH).¹⁸⁻²⁰ Cara kerja opioid pada reseptor μ dapat menimbulkan efek analgesia. Opioid akan menimbulkan efek analgesia di sistem saraf pusat dan medulla spinal yang berperan pada modulasi nyeri. Efek analgetik morfin tidak akan menghilangkan rasa raba, rasa getar, penglihatan dan pendengaran. Efek lain morfin pada saluran pencernaan berupa konstipasi. Morfin

tidak berpengaruh pada tekanan darah dan irama denyut jantung. Namun tekanan darah dapat turun akibat terjadinya hipoksia. Efek morfin pada *chemoreceptor trigger zone* akan menimbulkan efek mual dan muntah, karena stimulasi oleh apomorfin tersebut merupakan stimulasi yang kuat. Efek mual dan muntah akibat pemberian morfin akan diperkuat oleh stimulasi vestibular.³

2.2.5 Farmakokinetik

1) Pemberian : morfin tidak dapat masuk ke dalam kulit yang sehat, tetapi masuk ke dalam kulit yang luka. Pemberian morfin secara oral memiliki efek analgetik yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian secara parenteral dengan dosis yang sama. Metabolisme lintas pertama morfin terjadi di hati. Oleh karena itu, morfin lebih efektif apabila diberikan secara injeksi intravena, intramuskular atau subkutan. Morfin diabsorpsi di usus dan ekresinya melalui ginjal.¹⁸⁻²⁰

2) Distribusi : morfin cepat menyebar ke semua jaringan tubuh, termasuk ke dalam janin.

2.2.6 Indikasi

Morfin digunakan untuk mengurangi rasa nyeri hebat yang tidak dapat diobati dengan analgetik non opioid. Semakin nyeri maka dosis morfin yang diberikan semakin besar. Terapi morfin diberikan apabila terdapat gejala penyerta seperti : infark miokard, neoplasma, kolik empedu, oklusi akut pembuluh darah perifer, perikarditis akut dan nyeri akibat trauma misalnya luka bakar, fraktur dan nyeri pasca operasi.⁴

2.2.7 Dosis dan Sediaan Morfin

Jenis sediaan morfin dalam bentuk tablet, injeksi dan supositoria. Morfin oral diberikan setiap 4 jam, dosis untuk nyeri sedang = 0,1 - 0,2 mg/ kg BB sedangkan dosis untuk nyeri hebat pada dewasa 1-2 mg intravena dan dapat diulang sesuai kebutuhan.^{4,18}