

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. *Post Operative Induced Nausea and Vomiting (PONV)*

a. Definisi

Mual (*Nausea*) merupakan perasaan tidak enak yang bisa menandakan gejala akan terjadinya muntah. Mual (*Nausea*) menggambarkan kecenderungan untuk muntah atau sebagai perasaan di tenggorokan atau wilayah epigastrik yang menandakan bahwa muntah akan segera terjadi (Dipiro dkk., 2008). Keringat dingin, pucat, hipersalivasi, hilang tonus gaster, kontraksi duodenum dan refluk isi intestinal kedalam gaster sering menyertai mual meskipun tidak selalu disertai muntah (Loadsman, 2005). Muntah (*Vomiting*) merupakan gambaran ejeksi atau pengeluaran isi lambung melalui mulut dan terkadang memerlukan dorongan yang kuat. Dan bisa terjadi dengan tanpa tanda atau gejala (Dipiro dkk., 2008).

Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) menggambarkan suatu kondisi yang tidak menyenangkan yang dapat menimpa kurang lebih 20-30% pasien operasi setelah mendapatkan obat bius. PONV ini dapat mengurangi kenyamanan dan kepuasan pasien, serta terkadang bisa menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan cairan elektrolit, pengeluaran isi lambung, dan pendarahan (Mehernoor, 1992).

b. Epidemiologi

Sekitar 71 juta orang pasien per tahun menjalani pembedahan di Amerika Serikat, dengan insidens kejadian PONV berkisar 20-30% dari seluruh pembedahan umum dan kurang lebih 70-80% pada kelompok resiko tinggi. Lebih jauh lagi, sekitar 0,2% dari seluruh pasien mengalami PONV yang sulit ditangani (Gan dkk., 2007)

Angka kejadian PONV setelah operasi berkisar antara 20-30%, tetapi itu bisa meningkat sampai 50-70% pada pasien yang telah melakukan operasi laparoscopi. Pada beberapa pasien seperti perempuan, status tidak merokok, riwayat PONV dan motion sickness teridentifikasi memiliki resiko yang lebih untuk terjadi PONV. Beberapa orang yang mendapatkan obat anestesi atau obat bius seperti opioid, nitrous oxide dan durasi dari anestesi umum terkait sebagai faktor resiko dari PONV (Souvik Maitra dkk., 2016).

Wanda (2016) melakukan penelitian pada pasien bedah ortopedi di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, diperoleh hasil bahwa dari total 31 pasien bedah ortopedi, 9 pasien (29%) mengalami PONV dan 22 pasien (71%) tidak mengalami kejadian PONV.

c. Faktor Resiko

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya PONV:

1) Faktor Pasien

Jenis kelamin perempuan merupakan faktor resiko paling kuat pada PONV dengan selisih rasio (SR) 3, dimana hal ini menandakan

bahwa rata-rata pasien perempuan tiga kali lebih besar akan mengalami PONV dibanding pria (Rachel dkk., 2012).

Pasien dengan status *Non-smoking* memiliki nilai (SR) 2, yang menandakan bahwa pasien dengan status *non-smoking* dua kali lebih besar memiliki resiko PONV. Mekanisme spesifik yang mendasari merokok mengurangi PONV masih belum diketahui. Salah satu teori yang memungkinkan adalah polisiklik aromatic hidrokarbon pada rokok dapat menginduksi enzim sitokrom P450, dengan demikian dapat meningkatkan metabolisme dari emetogenik volatil anastesi. Bagaimanapun, hanya ada sedikit bukti yang mendukung teori ini (Rachel dkk., 2012).

Riwayat *motion sickness*, PONV, atau keduanya, juga memiliki nilai SR 2 yang mengindikasikan rentan terhadap PONV (Rachel dkk., 2012).

2) Faktor Anestesi

Penggunaan anestesi inhalasi dapat meningkatkan dua kali lipat resiko PONV dengan resiko meningkat berdasarkan dosis yang diberikan dan tidak terlalu berbeda pada kejadian PONV dengan anestesi inhalasi yang berbeda. Anestesi inhalasi dapat meningkatkan kejadian PONV dengan mengurangi tingkat serum dari anandamid, neurotransmitter endogen kannabinoid yang beraksi pada kannabinoid-1 dan menempati sementara reseptor vanilloid-1 untuk menekan mual dan muntah (Rachel dkk., 2012).

Menurut Wanda (2016), faktor anestesi yang berpengaruh pada kejadian PONV termasuk premedikasi, tehnik anestesi, pilihan anestesi (nitrous oksida, volatile anestesi, obat induksi, opioid, dan obat-obat reversal), status hidrasi, nyeri pasca operasi dan hipotensi selama induksi dan operasi adalah resiko tinggi untuk terjadinya PONV.

Opioid yang diberikan sebagai obat premedikasi pada pasien dapat meningkatkan kejadian PONV karena opioid sendiri mempunyai reseptor di CTZ, namun berbeda dengan efek obat golongan benzodiazepin sebagai anti cemas, obat ini juga dapat meningkatkan efek hambatan dari GABA dan menurunkan aktifitas dari dopaminergic, dan pelepasan 5-HT₃ di otak (Wanda, 2016).

Kejadian PONV paling sering terjadi setelah pemakaian nitrous oksida (N₂O). Nitrous oksida ini langsung merangsang pusat muntah dan berinteraksi dengan reseptor opioid. Nitrous oksida juga masuk ke rongga-rongga pada operasi telinga dan saluran cerna, yang dapat mengaktifkan sistem vestibular dan meningkatkan pemasukan ke pusat muntah (Wanda, 2016).

Sebelum dilakukan pemberian anestesi, dilakukan prognosis ASA (*American Society of Anesthesiologists*) untuk menentukan klasifikasi berdasarkan status fisik pasien pra anestesi. Menurut ASA *Physical Status Classification System* pasien dibagi kedalam 6 kelompok atau kategori sebagai berikut:

- a) ASA I : Pasien normal yang sehat tetapi memerlukan tindakan operasi. Contohnya pasien sehat, tidak obesitas (BMI < 30), bukan perokok.
- b) ASA II : Pasien dengan gangguan sistemik ringan. Contohnya pasien yang tidak memiliki gangguan fungsional dan penyakit yang terkontrol, seperti pasien dengan pengobatan hipertensi, obesitas dengan BMI < 35, pemabuk atau perokok.
- c) ASA III: Pasien dengan penyakit sistemik yang berat yang tidak mengancam jiwa. Contohnya pasien dengan beberapa batasan fungsional akibat dari suatu penyakit, seperti pasien hipertensi dan diabetes yang tidak diobati dengan baik, obesitas, gagal ginjal kronik, penyakit bronkospastik dengan eksaserbasi intermitten.
- d) ASA IV: Pasien dengan penyakit sistemik berat yang bisa mengancam jiwa. Contohnya pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik yang tidak terkontrol, gejala gagal jantung, infark miokard atau stroke yang baru terjadi kurang dari 3 bulan.
- e) ASA V : Pasien yang hampir mati yang diperkirakan tidak akan bertahan hidup lebih dari 24 jam tanpa operasi. Contohnya rupture aneurisma aorta abdominalis, trauma massif dan pendarahan intracranial yang luas.
- f) ASA VI: Pasien yang mengalami kelumpuhan atau kematian otak yang organnya diambil dengan tujuan didonorkan kepada pasien lain.

3) Faktor Operasi

Meskipun jenis operasi telah diidentifikasi sebagai faktor resiko pada banyak laporan, tetapi statusnya masih kontroversi. Menurut S. Chatterjee dkk. (2011) tipe prosedur operasi yang memungkinkan sebagai faktor resiko termasuk operasi intraabdominal, laparoscopi, ortopedi, ginekologi, telinga hidung dan tenggorokan (THT), tiroid, payudara dan operasi plastik. Angka kejadian PONV setelah operasi laparoscopi *cholecystectomy* lebih tinggi dibandingkan jenis operasi yang lain. Dilaporkan sekitar 46% sampai 70% pasien yang tidak menerima terapi antiemetik mengalami mual muntah setelah operasi laparoscopi *cholecystectomy* (Mustafa, dkk., 2011).

d. Patofisiologi

Tiga urutan fase dari emesis meliputi mual, *retching* (kontraksi otot perut), dan muntah. Mual, perasaan tidak nyaman di mulut yang mendekati muntah, yang berhubungan dengan lambung atau bisa jadi berhubungan dengan gejala lain. *Retching* merupakan pergerakan dari otot perut dan dada. Fase terakhir dari emesis adalah muntah, pengeluaran paksa isi lambung yang disebabkan oleh retroperistaltik pada lambung. Kejadian muntah memerlukan kordinasi kontraksi otot perut, *pylorus* dan *antrum*, mengangkat kardia lambung, pengurangan tekanan otot esopagus, dan dilatasi esopagus. Muntah terjadi dimana isi lambung dan esophagus naik ke faring karena adanya perbedaan tekanan. Gejala penyertanya seperti pucat, takikardi dan diaphoresis (Dipiro dkk., 2008).

Muntah dipicu oleh impuls afferent menuju ke pusat muntah, nukleus sel di medula. Impuls diterima dari pusat sensor, seperti *Chemoreceptor Trigger Zone* (CZT), korteks serebral, dan *visceral* afferent dari paring dan saluran gastro intestinal. Ketika akan terjadi, impuls afferen diintegrasikan oleh pusat muntah, sehingga pada impuls efferen menuju ke pusat saliva (air liur), pusat pernafasan dan paring, GI dan otot perut, menyebabkan muntah (Dipiro dkk., 2008).

CTZ berada pada area postrema dari ventrikel keempat di otak, merupakan organ kemosensori utama untuk emesis. Karena lokasinya ini, *bloodborne* dan toksin cairan cerebrospinal mudah mengakses ke CTZ tersebut (Dipiro dkk., 2008).

Beberapa reseptor neurotransmitter berada pada pusat muntah, CTZ dan saluran gastro intestinal seperti kolinergik, histamin, dopaminergik, opiat, serotonergik, neurokinin. Agen kemoterapeutik, bentuk metabolitnya atau campuran emetik lain, secara teori memicu proses emesis dengan menstimulasi one atau lebih dari reseptor tersebut. Antiemetik yang efektif adalah yang bisa sebagai antagonis atau memblok reseptor *emetogenic* tersebut (Dipiro dkk., 2008).

2. Tata Laksana Profilaksis

Pasien dengan resiko tinggi terkena muntah harus menerima terapi profilaksis antiemetik. Terapi profilaksis mual muntah memiliki jenis dan efektivitas yang berbeda dan dikelompokkan berdasarkan tipe reseptor tempat obat tersebut bekerja. Tipe reseptor obat profilaksis mual muntah

yaitu reseptor kolinergik (muskarinik), dopaminergik (D2), histaminergik (H1) dan serotonin (5HT3) (Islam dan Jain, 2004).

Tabel 1. Obat Anti mual muntah (Rother, 2012)

Golongan	Mekanisme	Efek Samping	Keterangan
Antagonis Reseptor 5HT3 Ondansetron Granisetron	Selektif menghambat/memblok reseptor 5HT3	- Sakit kepala - Konstipasi	Mengurangi PONV sebesar 26%
Antihistamin Siklizin Prometazin	Memblok reseptor histamin di pusat muntah	- Mulut kering - Sedasi	Mengurangi PONV sebesar 21%
Butirofenon Droperidol	Memblok reseptor dopamin dan alpha adrenergic	- Sedasi - Vasodilatasi - Hipotensi	Mengurangi PONV sebesar 24,5%
Antagonis Dopamin Metoklopramid	Bekerja pada reseptor dopamin dan serotonin	- Pusing - Sedasi	Sudah jarang digunakan karena memiliki efek samping ekstrapiramidal
Steroid Deksametason	Mekanisme kerja masih belum jelas	- Gangguan pencernaan	Mengurangi PONV sebesar 26,4%

a. Antagonis reseptor 5HT3

Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, dan obat antagonis serotonin lainnya telah menunjukkan efektivitas yang baik dalam pengobatan dan profilaksis dari PONV dan menunjukkan kejadian efek samping yang sedikit. Obat-obat antagonis serotonin bekerja dengan menghambat secara selektif serotonin 5-hydroxytryptamine (5HT3). Serotonin 5-hydroxytryptamine (5HT3) merupakan zat yang akan dilepaskan jika terdapat toksin dalam saluran cerna, berikatan dengan reseptornya dan akan merangsang syaraf vagus menyampaikan

rangsangan ke CTZ dan pusat muntah sehingga menyebabkan mual dan muntah. Antagonis reseptor 5HT₃ umumnya superior sebagai antiemetik untuk mencegah PONV. Efek samping yang biasa timbul yaitu sakit kepala, pusing dan konstipasi (S.Chatterjee dkk., 2011).

b. Antihistamin

Obat-obat golongan antihistamin bekerja pada pusat muntah dengan mekanisme memblok reseptor histamin. Efektif dalam pengobatan *motion sickness* dan untuk mencegah terjadinya muntah karena penggunaan opioid. Antihistamin dapat mengurangi kejadian PONV sebesar 21%. Beberapa contoh obat antihistamin yang bisa digunakan sebagai pencegah mual muntah adalah siklizin dan prometazin (Rother, 2012).

c. Butirofenon

Droperidol merupakan sebuah butirofenon yang efektif sebagai terapi PONV. Droperidol bekerja secara kompetitif di reseptor dopamin, sehingga bisa menyebabkan efek sedasi, letargi, agitasi dan ekstrapiramidal (S.Chatterjee dkk., 2011). Penggunaan droperidol dapat mengurangi kejadian PONV sebesar 24,5% (Rother, 2012).

d. Antagonis Dopamin

Obat yang sering digunakan pada kelompok antagonis dopamine adalah metoklopramid. Metoklopramid beraksi di reseptor serotonin dan dopamin, dan mempunyai efek prokinetik dan antiemetik. Metoklopramid meningkatkan motilitas saluran gastrointestinal, mengurangi waktu

pengosongan lambung, dan meningkatkan penurunan *esophageal sphincter tone*, dan biasanya toleran terhadap pasien dewasa. Efek ekstrapiramidal dan dystonia biasanya terjadi setelah pemakaian metoklopramid pada pediatric (S.Chatterjee dkk., 2011).

e. Steroid

Deksametason telah menunjukkan efektivitas dalam mengurangi insiden PONV pada beberapa studi kasus. Mekanisme aksinya kemungkinan terkait dengan penghambatan sintesis prostaglandin and menstimulasi pelepasan endorpin, menghasilkan peningkatan mood, rasa nyaman dan menstimulasi nafsu makan (KY Ho dkk., 2005). Menurut penelitian Goldman dkk. (2000) Deksametason dapat mengurangi sekitar 27% pada muntah pasca operasi. Deksametason merupakan obat yang efektif, agen profilaksis yang murah bisa digunakan sendiri atau kombinasi dengan obat antiemetik yang lain sebelum anestesi (Dipiro dkk., 2008).

3. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah ilmu yang mengukur biaya dan hasil yang diperoleh dihubungkan dengan penggunaan obat dalam perawatan kesehatan (Orion, 1997). Farmakoekonomi ini membantu para pengambil kebijakan dalam pemilihan terapi yang tepat sehingga tercapai peningkatan kesehatan yang maksimal. Pertimbangan utama dalam Farmakoekonomi adalah biaya dan efektivitas. Efektivitas merujuk pada kemampuan suatu obat dalam memberikan peningkatan kesehatan pada pasien dalam praktek klinik rutin.

Dalam kajian Farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena adanya keterbatasan sumberdaya terutama dana. Biaya dapat didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumberdaya dalam sebuah kegiatan. Dalam pandangan para ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan melingkupi lebih dari sekedar biaya pelayanan kesehatan, tetapi termasuk pula biaya pelayanan lain dan biaya yang diperlukan oleh pasien sendiri. Farmakoekonomi diperlukan karena adanya sumber daya yang terbatas, dimana hal yang terpenting adalah bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia, pengalokasian sumber daya yang tersedia secara efisien, kebutuhan pasien dimana dari sudut pandang pasien adalah biaya yang seminimal mungkin (Vogenberg, 2001).

Biaya pelayanan kesehatan dapat dibagi menjadi:

a. Biaya langsung medis (*direct medical cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait dengan jasa pelayanan medis, yang digunakan untuk mencegah atau mendeteksi suatu penyakit seperti kunjungan pasien, obat-obat yang diresepkan, lama perawatan. Kategori biaya-biaya langsung medis antara lain pengobatan, pelayanan untuk mengobati efek samping, pelayanan pencegahan dan penanganan (Vogenberg, 2001).

b. Biaya langsung nonmedis (*direct nonmedical cost*)

Biaya langsung nonmedis adalah biaya yang dikeluarkan pasien tidak terkait langsung dengan pelayanan medis, seperti transportasi pasien

ke rumah sakit, makanan, jasa pelayanan lainnya yang diberikan pihak rumah sakit (Vogenberg, 2001).

c. Biaya tidak langsung (*indirect cost*)

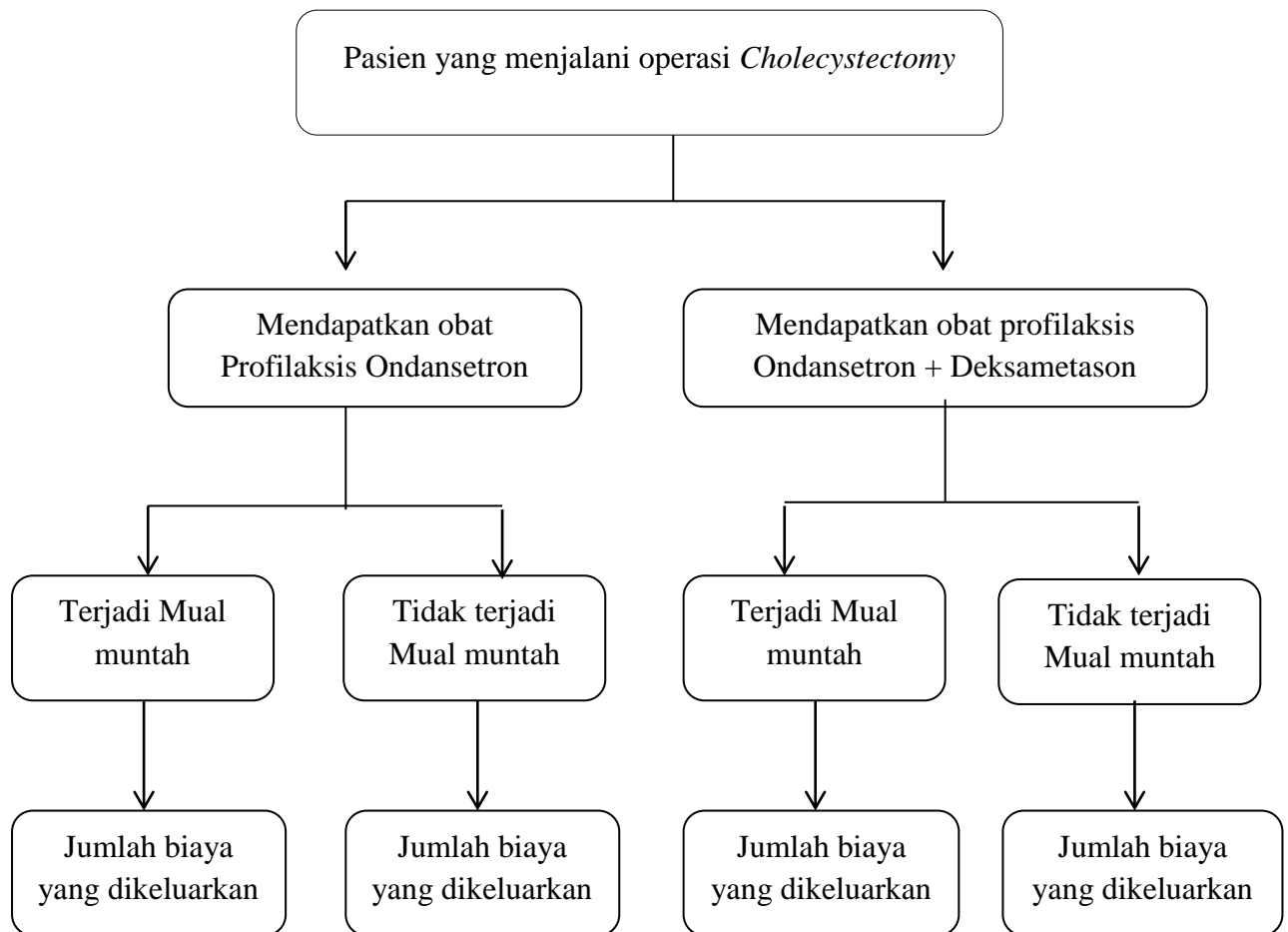
Biaya tidak langsung adalah biaya yang dapat mengurangi produktivitas pasien, atau biaya yang hilang akibat waktu produktif yang hilang. Sebagai contoh pasien kehilangan pendapatan karena sakit yang berkepanjangan sehingga tidak dapat memberikan nafkah pada keluarganya, pendapatan berkurang karena kematian yang cepat (Vogenberg, 2001).

d. Biaya tak terduga (*Intangible cost*)

Biaya tak terduga merupakan biaya yang dikeluarkan bukan hasil tindakan medis, tidak dapat diukur dalam mata uang. Biaya yang sulit diukur seperti rasa nyeri/cacat, kehilangan kebebasan, efek samping. Sifatnya psikologis, sukar dikonversikan dalam nilai mata uang (Vogenberg, 2001).

Untuk membandingkan dua atau lebih intervensi bisa digunakan analisis efektivitas dan biaya. Analisis ini digunakan untuk mengukur biaya dan hasilnya. Analisis ini mempermudah dalam menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien dengan biaya paling murah. Analisis ini dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya. Sehingga pengobatan yang mempunyai total biaya terendahlah yang akan dipilih oleh para analis atau pengambil keputusan (Tjiptoherijanto dan Soesetyo, 1994).

B. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian

C. Hipotesis

1. Kombinasi Ondansetron dan Deksametason lebih efektif dibandingkan Ondansetron tunggal sebagai profilaksis *post operative induced nausea vomiting* (PONV) pasca operasi *cholecystectomy*.
2. Biaya medik langsung terkait PONV yang dikeluarkan pasien pada kelompok kombinasi Ondansetron dan Deksametason lebih sedikit dibandingkan pada kelompok Ondansetron tunggal sebagai profilaksis *post operative induced nausea vomiting* (PONV) pasca operasi *cholecystectomy*.