

**PGU-III
2014**



PPHI - PGI - PEGI CABANG PADANG
SUBBAGIAN GASTROENTERO-HEPATOLOGI BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

Sertifikat

Diberikan kepada :

dr. Arina Widya Murni, SpPD-KPsi, FINASIM

Atas Partisipasinya pada :

**PADANG GASTROENTERO-HEPATOLOGY
UPDATE-III 2014**

Tema :

"Update Management of Gastroenterohepatology Diseases"

yang diselenggarakan pada tanggal 27 September 2014

di Pangeran's Beach Hotel Padang


sebagai :

PEMBICARA

Akreditasi IDI SK No : 091/IDI-WIL-SB/SK/VIII/2014

Peserta : 8 SKP | Pembicara : 8 SKP | Moderator : 2 SKP | Panitia : 1 SKP


dr. Arnelis, SpPD-KGEH
Ketua Pelaksana


Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM
Ketua PPHI-PGI-PEGI Cabang Padang



dr. Arnelis, SpPD-KGEH
VERIFIKATOR

Tropisetron adalah generasi terbaru dari 5HT₃, turunan dari ondansentron. Selama ini Tropisetron banyak dipakai untuk keluhan mual dan muntah paska kemoterapi dan paska operasi. Saat ini diketahui tropisetron juga efektif untuk infeksi berat dan aman untuk usia lanjut (penanganan perawatan paliatif).

Definisi Mual dan Muntah

Mual adalah pengalaman subjektif, dimana didefinisikan dengan suatu sensasi yang secara tiba-tiba memicu muntah. Pasien menyatakan bahwa mereka merasa bahwa ada dorongan untuk muntah atau biasa juga dinyatakan dengan perasaan meloyo dan perasaan memuakkan di perut. Sedangkan muntah merupakan suatu pengalaman klinis yang spesifik. Muntah didefinisikan sebagai evakuasi dari isi lambung yang penuh kekuatan dan cepat dan merupakan tumpahan isi lambung yang *retrograde* dari lambung keatas dan keluar melalui mulut.

Muntah tidak selalu didahului oleh rasa mual. Muntah itu bisa berulang dan merupakan kontraksi aktif dari otot abdomen dan menghasilkan tekanan yang bisa mendorong isi lambung keluar dari lambung dan refluks ke mulut. Ada beberapa bentuk muntah yang dikenal dengan beberapa istilah :

a. Regurgitasi

Regurgitasi merupakan gerakan pasif, aliran balik dari luaran lambung yang melewati esophagus ke mulut. Regurgitasi terjadi melalui refluks esophageal atau obstruksi dari esophagus.

b. Ruminasi

Ruminasi adalah gangguan pola makan yang sering dikacaukan dengan muntah. Ruminasi terjadi berulang setelah makan yang tidak didahului oleh mual dan tidak berhubungan dengan fenomena fisik normal yang menyertai muntah.

c. Dispepsia

Nyeri atau rasa tak nyaman di bagian epigastrium dan berlangsung kronis berulang sering disertai dengan mual dan muntah. Dispepsia dapat diklasifikasikan sebagai structural dan fungsional dispepsia.

Keluhan mual dan muntah menimbulkan gangguan stress psikologis dan semakin memperburuk tampilan klinis penderita. Dalam suatu penelitian oleh Farrell C 2013 yang mengamati keluhan mual dan muntah pada 104 penderita yang menjalani kemoterapi, didapatkan 20,5-29,2 % mengalami mual berat (> 6 pada skala 0-10), berpengaruh terhadap fungsi fisik ($p=0.025$), gangguan nutrisi (0.017).

Penyebab Mual dan Muntah

Mual dan muntah adalah keluhan yang bersumber dari berbagai etiologi atau penyakit dasar. Mual dan muntah cenderung bersifat kronis dalam artian berlangsung lama, kisaran lama keluhan ini sangat lebar satu hari sampai 468 hari. Mual muntah kronis memiliki kemudahan dalam mencari diagnosis dan melakukan terapi dibandingkan dengan mual dan muntah akut (didefinisikan kondisi akut ini dibawah 7 hari).

Pada penderita usia lanjut yang menjalani perawatan paliatif telah dicoba diidentifikasi penyebab mual dan muntah, beberapa etiologi mual muntah dapat dilihat di tabel 1 berikut:

Table 1 Categorization of nausea etiology in elderly palliative care patients with various life-threatening illnesses

	Cancer	Cardiac failure	Chronic obstructive pulmonary disease	End-stage renal failure	Dementia
Disease	Liver metastases, bowel obstruction	Edema of gastrointestinal tract	Post-taxive vomit	Uremia	-
Treatment	Chemotherapy, opioids, NSAIDs	Hypoxaemia, digoxin toxicity	Antibiotics, theophylline,	Dialysis, peritonitis	Cholinesterase inhibitors
Debility	Constipation, esophageal candida, anxiety, cachexia	Constipation, esophageal candida, anxiety, cachexia	Constipation, esophageal candida, anxiety, cachexia	Constipation, esophageal candida, anxiety, cachexia	Corestrictive tube feeding
Unrelated	Mesenteric ischemia, subacute cholangitis, Meniere's disease	Mesenteric ischemia, subacute cholangitis, Meniere's disease	Mesenteric ischemia, subacute cholangitis, Meniere's disease	Mesenteric ischemia, subacute cholangitis, Meniere's disease	Mesenteric ischemia, subacute cholangitis, Meniere's disease
	gastroenteritis	gastroenteritis	gastroenteritis	gastroenteritis	gastroenteritis

Abbreviations: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Dikutip dari Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in Palliative Care: a review. Clinical Intervention in Aging 2011;6: 243-259

Dari tabel diatas dapat dilihat banyak sekali etiologi penyakit dasar yang memunculkan manifestasi mual dan muntah termasuk infeksi di saluran cerna seperti subakut cholangitis dan gastroenteritis. Infeksi di saluran cerna ini sering komorbiditi dengan berbagai penyakit organik utama seperti kanker, gagal jantung, COPD, gagal ginjal dan penyakit lainnya. Sementara itu gangguan psikologis seperti ansietas juga ikut berperan dalam memperburuk

The position of the... (text is mirrored and difficult to read)

Definisi... (text is mirrored)

Metode... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

a. ... (text is mirrored)

b. ... (text is mirrored)

c. ... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

Table 1. ... (text is mirrored)

Table with 4 columns: ... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

... (text is mirrored)

keluhan mual dan muntah pada berbagai gangguan organik yang menjadi penyakit dasarnya ataupun bila disertai dengan berbagai komorbiditas penyakit lain, seperti keadaan multipatologi yang ditemui pada penderita usia lanjut.

Dari semua kemungkinan tersebut, lebih dipermudah dengan membagi penyebab mual muntah atas empat kategori :

1. Mual muntah berhubungan dengan penyakit dasarnya.
2. Mual muntah berhubungan dengan efek samping obat.
3. Mual muntah berhubungan dengan debilitasi.
4. Mual dan muntah berhubungan dengan kondisi komorbiditas yang lain.

Diagnosis Mual dan Muntah

Dalam menangani keluhan mual dan muntah, klinisi perlu mengevaluasi pada empat hal penting sebagai berikut :

1. Perlu diklarifikasi apakah penderita mengeluh nausea, dispepsia, muntah, perasaan muak atau regurgitasi.
2. Memastikan penyebab atau etiologi keluhan mual dan muntah, untuk mengetahui dengan segera apakah penyakit tersebut mudah dikoreksi atau diterapi.
3. Perlu dokumentasi tentang intensitas, frekuensi dan hubungannya dengan distress psikologis. Jika memungkinkan perlu digunakan *tools* untuk menilai derajat keluhan tersebut. Masalah psikososial dan spiritual perlu di cari dan berhubungan dengan derajat keluhan penderita, karena stress psikososial diyakini berkontribusi dengan penyebab dan faktor yang memperberat keluhan mual dan muntah tersebut.
4. Dalam memberikan antiemetik yang cocok, perlu memperhatikan keadaan yang menyertai penderita seperti aktifitas, identifikasi dehidrasi, defisiensi elektrolit, gangguan keseimbangan asam basa yang dapat terjadi akibat keluhan mual muntah yang berlangsung lama.

Dalam megakkan diagnosis, riwayat keluhan mual muntah sebelumnya perlu diperjelas. Lama menderita, frekuensi dan berat ringannya keluhan, riwayat tersebut hendaklah menggambarkan karakteristik dan gejala lain yang berhubungan dengan masalah mual dan muntah tersebut.

Enam hal yang dapat jadi pedoman dalam mendiagnosis mual dan muntah :

1. Mual yang intermiten, berhubungan dengan keluhan cepat kenyang dan rasa penuh postprandial dan kembung. Mual berkurang dengan muntah yang biasanya jumlah yang dimuntahkan sedikit, kadang-kadang cukup kuat dan bisa berisi makanan. Gambaran klinis seperti ini disebabkan oleh kegagalan pengosongan lambung. Kelainan ini biasanya terjadi 35-45% kasus. Diagnosis yang mungkin pada keluhan seperti ini adalah dyspepsia, gastritis, gastroparesis, *drug induced* dan mual berhubungan dengan komorbid keganasan (Ca lambung, Hepatomegaly/asites, paraneoplastik neuropati).
2. Mual yang menetap, dicetuskan dengan melihat atau membaui makanan, tidak bisa hilang dengan muntah. Keluhan ini disebabkan oleh penyebab kimiawi yang mengaktifkan zona kemoreseptor, ditemukan pada 30-40% kasus. Diagnosis yang memunculkan keluhan mual muntah seperti ini adalah komorbiditas dengan infeksi, kegagalan organ, efek obat seperti antibiotik, antidepresan/ SSRI, dan berhubungan dengan penyakit keganasan (hiperkalsemia, toksin/anoreksia/kakeksia sindrom)
3. Nausea yang intermiten berhubungan dengan kejang perut dan perubahan kebiasaan buang air besar. Mual seperti ini akan hilang dengan muntah yang bisa volumenya lebih banyak disertai dengan cairan yang berwarna kekuningan (cairan empedu). Keluhan ini bisa akibat obstruksi dari saluran cerna dan terjadi pada 10-30% kasus.
4. Mual dan muntah pada pagi hari disertai sakit kepala, diduga karena peningkatan tekanan intrakranial. Ditemukan pada tumor otak, kasus infeksi meningeal dan perdarahan otak dll.
5. Mual yang diperberat oleh perubahan posisi tubuh, termasuk *motion sickness* dan saat terjadi perubahan posisi kepala, ini mengindikasikan adanya gangguan di komponen vestibuler seperti pada komorbiditi dengan gangguan vestibuler, pengaruh obat-obatan seperti opioid dan gangguan sekunder di otak.
6. Mual dan muntah yang berhubungan dengan stres psikologis yaitu ansietas, diduga berhubungan dengan komponen kortikal serebri.
Point 4 sampai 6 berkisar dibawah 15 persen.

2. Untuk keperluan tersebut maka akan diadakan

sebagai berikut: Untuk keperluan tersebut akan diadakan

1. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

2. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

3. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

4. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

5. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

6. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

7. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

8. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

9. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

10. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

11. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

12. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

13. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

14. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

15. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

Untuk keperluan tersebut maka akan diadakan

sebagai berikut: Untuk keperluan tersebut akan diadakan

1. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

2. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

3. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

4. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

5. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

6. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

7. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

8. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

9. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

10. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

11. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

12. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

13. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

14. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

15. Untuk keperluan tersebut akan diadakan

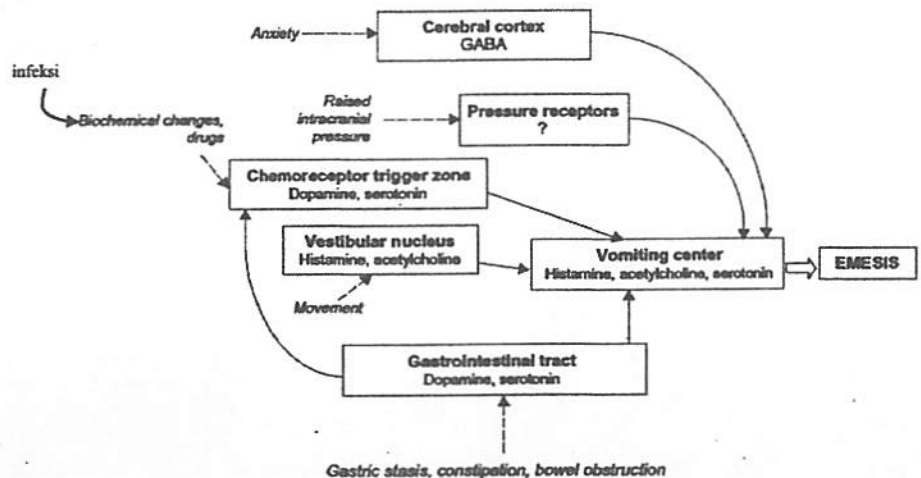
Sekumpulan data dari anamnesis lalu di konfirmasi dengan temuan gejala saat melakukan pemeriksaan fisik. Pada pemeriksaan fisik didapatkan data seperti demam, tampilan uremik, tegang abdomen, hepatomegali, menghilangnya bising usus, edema paru dan gejala lainnya yang dapat mengarahkan diagnosis pasti dari penyakit dasar dari keluhan mual muntah tadi.

Pemeriksaan penunjang dapat menjadi penentu diagnosis akhir. Mulai dari pemeriksaan radiologi/ rontgen, esofagoduodenoskopi, pemeriksaan manometri antroduodenal dan studi pengosongan lambung dapat membantu untuk memastikan penyebab dari keluhan mual dan muntah tersebut.

Pemeriksaan kembali yang dilakukan secara berkala dapat memastikan klinisi atas perbaikan dari mual muntah yang diderita. Pemeriksaan ulangan tersebut meliputi berat ringannya gejala mual dan muntah dan efektifitas dari antiemetik yang diberikan.

Mual dan Muntah pada Infeksi

Patofisiologi terjadinya mual dan muntah pada infeksi dapat diterangkan dengan skema sebagai berikut (Gambar 1. Jalur emetik).



Gbr 1. Jalur Emetik

Dikutip dari Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in Palliative Care: a review. Clinical Intervention in Aging 2011;6: 243-259

Pada kondisi infeksi seperti infeksi berat di saluran cerna maupun infeksi di organ lain, berujung dengan perubahan biokimiawi tubuh . Perubahan yang terjadi akibat inflamasi dan infeksi berupa lepasnya berbagai mediator inflamasi seperti bradikinin, prostaglandin dan serotonin. Serotonin tipe 2-4 (5 HT_{2,4}) berinteraksi dengan mengeksitasi dan mensensitisasi neuron nosiseptif. Serotonin yang meningkat tersebut bersama dengan neurotransmitter lain seperti dopamine tipe 2 (D₂), histamin tipe 1 (H₁) dan asetilkolin (reseptor muskarinik) dan reseptor lain seperti substansi P, cannabinoid dan opioid endogen lainnya juga mengalami peningkatan dan mempengaruhi tubuh sesuai dengan aktifitas di reseptornya masing-masing.

Neurotransmitter serotonin akan mempengaruhi kemoreseptor dan mempengaruhi pusat muntah dan menimbulkan klinis muntah tersebut. Aktifitas pusat muntah tidak berdiri sendiri, terdapat berbagai faktor lain yang bersama-sama memicu timbulnya mual dan muntah seperti gangguan vestibuler, peningkatan tekanan intra cranial dan ansietas (factor psikologis).

Penderita dengan infeksi berat seperti cholangitis akut, cholecystitis akut, serta gastroenteritis akut atau infeksi kronis seperti gastritis karena infeksi H.Pylori maupun fungsional dyspepsia-related H. Pylori, memiliki mekanisme yang sama untuk kejadian mual dan muntah. Maka pengobatan akan lebih efektif dengan menggunakan antagonis reseptor serotonin dalam hal ini ondansentron serta turunannya yang terbaru Tropisetron.

Pengobatan Mual dan Muntah dengan Antagonis Selektif Reseptor Serotonin (5HT₃)

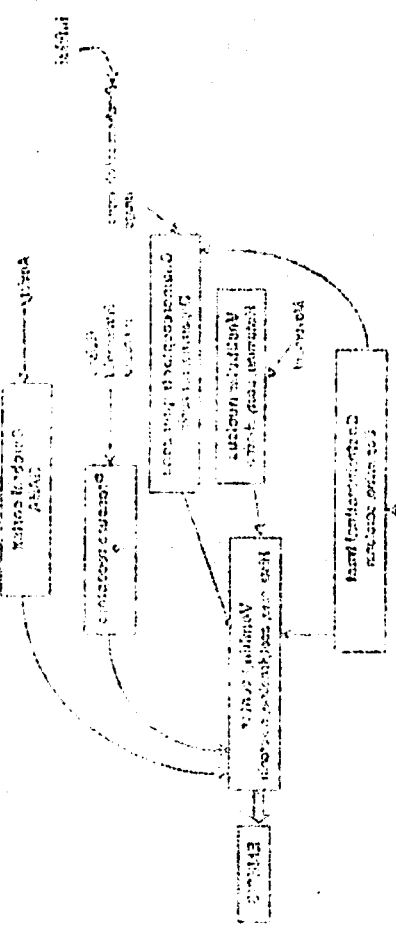
Antagonis selektif serotonin reseptor merupakan antiemetik yang bekerja dengan menghambat reseptor 5HT₃ di perifer dan susunan syaraf pusat. Reseptor serotonin ditemukan pada saraf vagus, yang termasuk pada pusat muntah, juga terdapat pada sel enterokromafin di susunan saraf perifer dan pada nucleus traktus solitaire di kemoreseptor trigger zone.

Antagonis selektif reseptor serotonin (5HT₃) memblokir amplifikasi efek serotonin pada saraf vagus tersebut. Obat ini terlihat efektif terutama pada emesis paska kemoterapi dan pada perawatan paliatif care, artinya cukup aman untuk usia lanjut. Pada kasus obstruksi saluran cerna dan gagal ginjal, obat ini juga terlihat efektif.

Keputusan Presiden No. 26/1962 tentang Hibernasi dan
Ditujukan kepada: Kepala Lembaga Hibernal, Kepala Lembaga Hibernal dan Kepala Lembaga Hibernal

OPINION EUREK

Opinion of the Commission for the Study of the



gubernur akan sebagai berikut (Gubernur I tahun empat).

Keputusan Presiden No. 26/1962

menyatakan yang

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

keputusan mengenai hibernasi dan

Ondansetron merupakan generasi tertua dari 5HT₃, generasi terbaru adalah granisetron, tropisetron, dolasetron dan palonosetron. Efek samping dari obat ini dilaporkan ringan dan jarang diantaranya konstipasi dapat terjadi pada sekitar 5-10% penderita. Semua golongan 5HT₃ dimetabolisme di CYP isoenzym, tergantung pada luasnya gangguan metabolisme yang terjadi dan isoenzim yang terlibat berbeda pada masing-masing obat. Ini akan menimbulkan implikasi klinis yang bermakna pada pasien yang mengkonsumsi *multiple drug*. Perlu dikenal interaksi obat seperti obat 5HT₃ ini dapat mengurangi efek tramadol bila dimakan bersamaan. Penggunaan bersama dengan obat yang memperpanjang interval QT dan pada penderita dengan kegagalan hati dianjurkan memberikan dosis maksimum yang masih aman.

Banyak penelitian yang memperlihatkan efektifitas tropisetron dibandingkan ondansetron dan generasi baru lainnya, namun saat ini masih untuk pemberian mual dan muntah paska kemoterapi dan pada kasus infeksi di fase terminal dan perawatan paliatif usia lanjut.

Kesimpulan

1. Keluhan mual dan muntah kerap ditemukan di berbagai kondisi klinis, perlu ketelitian dalam menilai jenis dan penyebab mual dan muntah tersebut untuk memudahkan penanganan lebih lanjut.
2. Pengobatan keluhan mual dan muntah berdasarkan pendekatan patofisiologinya akan memberikan efek yang lebih baik.
3. Salah satu patofisiologi keluhan mual dan muntah pada infeksi adalah peranan neurotransmitter serotonin yang mengalami amplifikasi akibat terpicu oleh perubahan biokimiawi tubuh karena aktifitas mediator inflamasi yang meningkat saat infeksi terjadi.
4. Tropisetron sebagai turunan terbaru dari golongan selektif antagonis reseptor serotonin, bekerja dengan memblok amplifikasi serotonin di sentral nervus vagus dan sel enterokromafin di susunan saraf perifer serta pada nucleus traktus solitaire di kemoreseptor *trigger zone*.
5. Obat golongan topisetron ini terbukti aman pada usia lanjut dan pada perawatan terminal akibat penyakit keganasan dan kondisi terminal lain yang mengalami infeksi berat.

Daftar Pustaka

1. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in Palliative Care: a review. *Clinical Intervention in Aging* 2011;6: 243-259
2. Farrell C, Breatley SG, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Supportive Care in Cancer* 2013, Vol 21, issue 1: 59-66
3. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology - based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2006; 14 (4): 348-353.
4. Jordan K, Sippel C, Schmol HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy - induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*, 2007; 12(9): 1143-1150.
5. Turner J, Zapart S, Pedersen K, Rankin N, Luxford K, Fletcher J. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adult with cancer. *Psychooncology* 2005; 14(3): 159-173.

