

TINJAUAN MUAL DAN MUNTAH: ETIOLOGI, PATOFISIOLOGI, DAN PEMILIHAN ANTIEMETIK PADA BERBAGAI KONDISI KLINIS

Nelly Kurniawati¹, Fransiskus Xaverius Lameng², Ahmad Nasir³

^{1,2}Program Studi Diploma 3 Akademi Farmasi Santo Fransiskus Xaverius, Maumere

³Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Tc.Hillers, Maumere

e-mail: nellykurniawati.apt@gmail.com, dokter_fxlameng@yahoo.com,
ahmadnasir.apt@gmail.com

Submitted: 19 Juli 2025, Revised :31 Juli 2025, Accepted: 8 Agustus 2025

ABSTRAK

Mual dan muntah adalah gejala yang sering ditemukan dalam berbagai kondisi medis yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan menyebabkan komplikasi serius seperti dehidrasi dan gangguan elektrolit. Gejala ini memiliki banyak etiologi dan melibatkan berbagai jalur patofisiologi yang kompleks, sehingga pemilihan terapi antiemetik yang tepat sangat penting untuk mencapai efektivitas dan keamanan. Berbagai golongan obat antiemetik telah dikembangkan, termasuk antagonis 5-HT₃, antagonis dopamin D₂, antagonis NK-1, antihistamin, antimuskarinik, dan kortikosteroid. Setiap golongan obat memiliki mekanisme kerja yang unik dan profil efek samping yang berbeda. Oleh karena itu, pemilihan obat harus mempertimbangkan etiologi gejala, efektivitas, dan potensi efek samping yang mungkin timbul. Artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai mekanisme kerja, efektivitas, dan efek samping dari berbagai golongan antiemetik serta memberikan panduan dalam pengelolaannya secara klinis untuk menghindari komplikasi lebih lanjut.

Kata kunci: Mual dan muntah, etiologi mual muntah, patofisiologi mual muntah, penggolongan antiemetik, pemilihan antiemetik

ABSTRACT

Nausea and vomiting are common symptoms encountered in various medical conditions that can significantly impact patients' quality of life and lead to serious complications such as dehydration and electrolyte imbalances. These symptoms have multiple etiologies and involve complex pathophysiological mechanisms, making the selection of the appropriate antiemetic therapy crucial for ensuring both efficacy and safety. Several classes of antiemetic drugs have been developed, including 5-HT₃ antagonists, dopamine D₂ antagonists, NK-1 antagonists, antihistamines, antimuscarinics, and corticosteroids. Each drug class has a unique mechanism of action and distinct side effect profiles. Therefore, the choice of medication must consider the etiology of the symptoms, the efficacy of the drug, and its potential side effects. This article aims to provide a comprehensive review of the mechanisms of action, effectiveness, and side effects of various antiemetic drugs, offering clinical guidance for managing nausea and vomiting to prevent further complications.

Keywords: *Nausea and vomiting, etiology of nausea and vomiting, pathophysiology of nausea and vomiting, classification of antiemetics, selection of antiemetics.*

1. PENDAHULUAN

Mual dan muntah merupakan gejala klinis yang sering ditemukan dalam berbagai kondisi medis dan dapat memengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan. Gejala ini dapat terjadi akibat berbagai penyebab, termasuk gangguan gastrointestinal, efek samping pengobatan, atau kondisi sistemik lainnya. Jika tidak ditangani dengan tepat, mual dan muntah dapat berujung pada komplikasi serius seperti dehidrasi, gangguan elektrolit, aspirasi, dan penurunan kepuasan pasien, yang pada akhirnya meningkatkan biaya perawatan medis (Furyk et al., 2015; Weibel et al., 2020). Oleh karena itu, pengelolaan yang efektif untuk mual dan muntah sangat penting dalam praktik klinis.

Antiemetik adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengatasi gejala mual dan muntah. Berbagai golongan antiemetik telah dikembangkan dengan mekanisme aksi yang berbeda-beda, tergantung pada jenis rangsangan yang menyebabkan mual dan muntah. Golongan utama antiemetik yang digunakan dalam praktek klinis meliputi antagonis 5-HT₃, antagonis dopamin D₂, antagonis NK-1, antihistamin, antikolinergik, kortikosteroid, dan cannabinoid. Setiap golongan memiliki mekanisme kerja yang unik, baik di tingkat sentral (di otak) maupun perifer (di saluran pencernaan) (Wilhelm & Lipari, 2019; Zhong et al., 2021).

Antagonis 5-HT₃, seperti ondansetron, bekerja dengan menghambat reseptor serotonin di saluran gastrointestinal dan pusat muntah di otak, sehingga efektif untuk mengatasi mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV) dan pasca operasi (PONV). Di sisi lain, metoklopramid sebagai antagonis D₂ memiliki efek prokinetik yang mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan motilitas usus, sehingga sesuai untuk gastroparesis dan GERD. Selain itu, kortikosteroid (deksametason), dan antagonis NK-1 (aprepitant) digunakan pada pasien dengan kemoterapi atau mual akibat radiasi (McQuaid, 2020; Piechotta et al., 2021).

Meskipun obat-obat ini efektif, masing-masing golongan antiemetik memiliki profil efek samping yang perlu diperhatikan. Efek samping yang umum meliputi sakit kepala, diare, sedasi, serta gangguan ekstrapiramidal pada metoklopramid. Oleh karena itu, pemilihan antiemetik yang tepat harus mempertimbangkan mekanisme kerja, efektivitas, efek samping, serta kondisi medis pasien. Artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai mekanisme kerja, efektivitas, dan efek samping dari berbagai golongan antiemetik, serta memberikan gambaran tentang penggunaannya dalam praktek klinis.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Mual dan Muntah

Mual didefinisikan sebagai kecenderungan untuk muntah atau sebagai perasaan dalam tenggorokan atau daerah epigastrium sebagai penanda akan muntah. Muntah (emesis) adalah pengeluaran isi lambung melalui mulut dan sering dengan dorongan yang kuat (Wilhelm & Lipari, 2019). Mual dan muntah adalah proses pertahanan dan perlindungan yang penting bagi manusia dan hewan untuk menghindari konsumsi dan/atau mencerna zat yang berpotensi sebagai racun (Zhong et al., 2021).

2.2. Klasifikasi Mual dan Muntah

Mual dan muntah dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori berdasarkan etiologi dan durasi gejalanya. Secara umum, mual muntah dapat dibedakan menjadi tiga kategori utama: fisiologis, farmakologis, dan psikologis. Mual muntah fisiologis sering kali disebabkan oleh gangguan motilitas lambung, seperti pada gastroparesis, yang mengakibatkan keterlambatan pengosongan lambung, serta gejala mual, muntah, dan sensasi kenyang (Gonzalez & McCallum, 2020). Mual muntah farmakologis, terutama yang disebabkan oleh kemoterapi (CINV), melibatkan neurotransmitter seperti serotonin dan dopamin yang berperan penting dalam jalur CINV (Mosa et al., 2020; Tian et al., 2024). Sementara itu, mual psikologis dipengaruhi oleh faktor psikologis seperti kecemasan dan stres, dan dapat diperburuk oleh kondisi seperti sindrom

muntah siklik (CVS), yang ditandai dengan episode berulang (R. Chow et al., 2021; Wilson et al., 2020) (Chow et al., 2021; Wilson et al., 2020).

Mual dan muntah juga dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi menjadi akut dan kronis. Mual akut terjadi secara mendadak dan sering kali terkait dengan kondisi tertentu seperti keracunan makanan, infeksi gastrointestinal, atau reaksi terhadap obat-obatan. Mual akut juga sering muncul setelah operasi atau kemoterapi (Donohue et al., 2025; Vaswani et al., 2021). Sebaliknya, mual kronis berlangsung lebih lama, bisa mencapai berminggu-minggu atau berbulan-bulan, dan sering disebabkan oleh gangguan fungsional seperti CVS atau patologi seperti gastritis kronis (Ha & Kim, 2024; Souza et al., 2023).

Dalam hal kompleksitasnya, mual dan muntah dapat dibedakan menjadi bentuk sederhana atau kompleks. Mual dan muntah sederhana biasanya dapat sembuh sendiri atau berkurang dengan terapi minimal, tanpa mempengaruhi status hidrasi, keseimbangan elektrolit, atau berat badan. Namun, mual dan muntah kompleks memerlukan pengobatan yang lebih agresif karena dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit, dehidrasi, dan penurunan berat badan (Wilhelm & Lipari, 2019). Mual dan muntah akut didefinisikan sebagai gejala yang berlangsung kurang dari 7 hari dan biasanya bersifat sementara, sedangkan mual dan muntah kronis adalah gejala yang bertahan lebih dari 1 bulan (Niriella et al., 2022).

2.3. Prevalensi Mual dan Muntah

Dalam studi populasi, lebih dari 50% orang dewasa setidaknya pernah mengalami satu episode mual, dan 30% orang dewasa melaporkan satu episode muntah dalam 12 bulan terakhir. Prevalensi mual tiga kali lebih tinggi pada wanita daripada pria. Ras kulit putih mengalami mual lebih sedikit daripada ras Asia/Amerika (P. Singh et al., 2016). Sekitar 90% pasien gastroparesis mengalami gejala mual muntah (Shakhathreh et al., 2019). Mual muntah selama trimester pertama terjadi pada sekitar 80% wanita hamil dengan kekambuhan pada kehamilan berikutnya berkisar antara 15-81% (Sun et al., 2021). Sekitar 550.000 anak usia < 5 tahun meninggal karena gastroenteritis akut setiap tahun dengan muntah sebagai penyebab tertinggi karena terapi rehidrasi oral yang tidak berhasil (Wu & Zhan, 2020). Mual muntah pasca operasi terjadi pada sekitar sepertiga pasien dengan anestesi umum (10-60%) dan mencapai 80% pada pasien berisiko tinggi tanpa profilaksis (Chen & Chang, 2020; Isazadehfar et al., 2017). Sekitar 70%-80% orang dewasa dengan kanker mengalami mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV) yang merupakan gejala paling banyak dikeluhkan dan berhubungan dengan penurunan kepatuhan pasien terhadap kemoterapi (Piechotta et al., 2021).

2.5. Etiologi Mual dan Muntah

Mual dan muntah seringkali merupakan gejala dari berbagai gangguan gastrointestinal, kardiovaskular, infeksi, neurologis, metabolisme, proses psikogenik dan penggunaan berbagai obat atau agen berbahaya lainnya. Mual dan muntah juga merupakan ciri dari suatu kondisi seperti kehamilan, prosedur operasi atau karena penggunaan obat-obatan antineoplastik (kemoterapi) (Wilhelm & Lipari, 2019). Jika obat antiemetik diindikasikan, maka obat sebaiknya dipilih sesuai dengan etiologi dari muntah tersebut (BNF 83, 2022). Tabel 1 merupakan daftar etiologi mual dan muntah.

Anatomi sentral dan perifer terlibat dalam terjadinya mual dan muntah yang disebabkan oleh berbagai rangsangan. Mual dan muntah dapat dihasilkan oleh berbagai rangsangan dan dimediasi oleh interaksi dua arah antara otak dan saluran gastrointestinal. Etiologi dan mekanisme mual muntah dijelaskan dengan singkat sebagai berikut (Zhong et al., 2021):

- a. *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) terletak di area postrema batang otak yaitu pada ventrikel keempat. CTZ tidak memiliki sawar darah otak, sehingga menjadi area masuknya rangsangan emetik reseptor sentral yang berasal dari cairan serebrospinal dan darah.
- b. Beberapa jenis obat per oral dapat mengaktifkan reseptor aferen vagal yang berasal dari sel enterocromafin (ECC) di mukosa saluran gastrointestinal menuju *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) yang merupakan pusat muntah di medula oblongata.

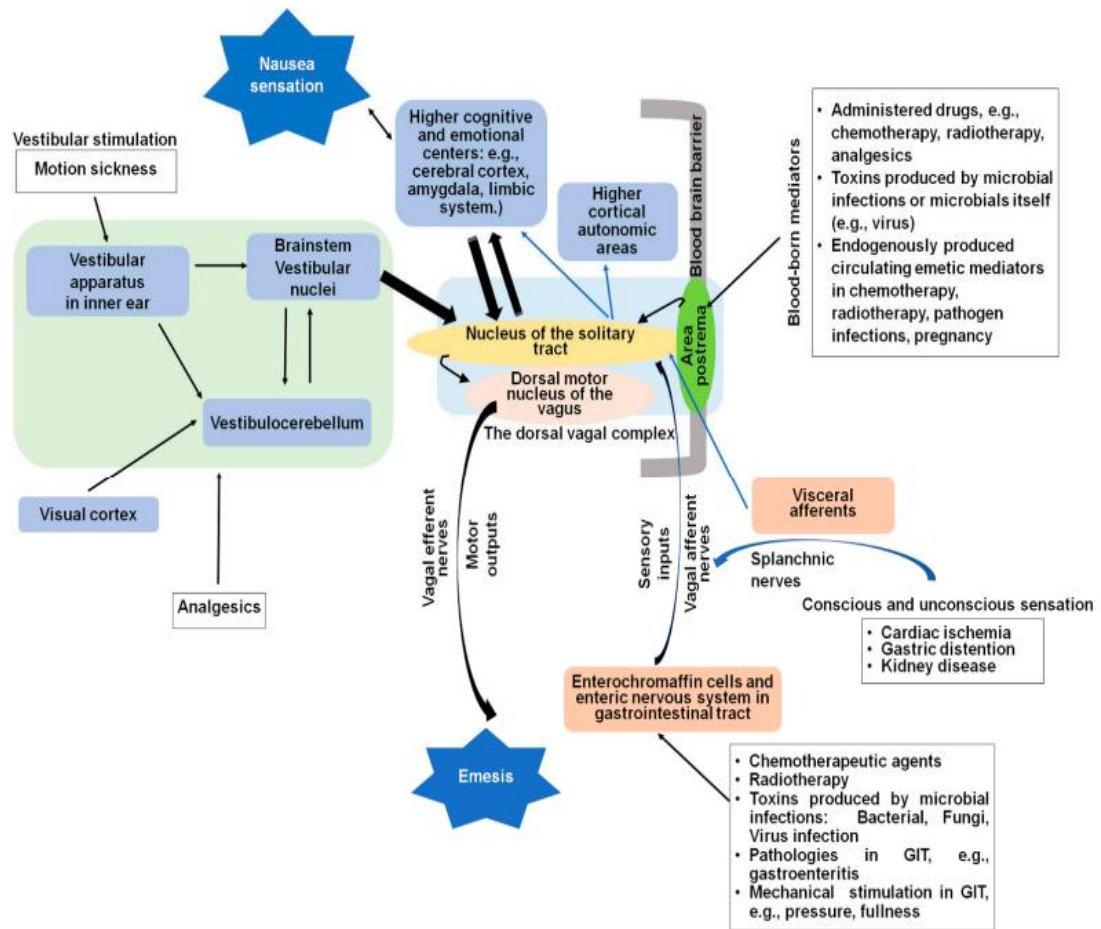
- c. Rangsangan perifer seperti toksin, obat-obatan dan mikroba (bakteri, virus, jamur) yang masuk ke lumen saluran gastrointestinal menyebabkan pelepasan neurotransmitter/modulator emetik lokal, yang selanjutnya bekerja pada reseptor yang sesuai pada aferen vagal dan/atau merangsang area postrema batang otak (CTZ) melalui sirkulasi darah.
- d. *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) merupakan pusat muntah yang berada di medula oblongata. NTS menerima impuls dari sel enterocromafin (ECC) yang berada di mukosa saluran gastrointestinal melalui saraf aferen vagal. Beberapa obat-obatan merupakan contoh agen yang dapat merangsang reseptor emetik pada sel enterocromafin.
- e. *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) juga menerima impuls langsung dari saraf splanik pada organ viseral (lever, jantung, ginjal) yang mengalami patologi tertentu seperti penyakit-penyakit intraperitoneal dan penyakit kardiovaskular.
- f. *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) juga menerima impuls dari inti vestibular batang otak yang mengumpulkan impuls dari sistem vestibular di telinga bagian dalam dan/atau serebelum yang distimulasi oleh gerakan kendaraan pada mabuk perjalanan, vertigo dan analgesik opioid.

Tabel 1. Etiologi Mual dan Muntah

Intraperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruksi mekanis • Gastroparesis • Gastroesophageal reflux • Peptic ulcer • Intestinal pseudo obstruksi • Irritable bowel syndrome • Mual idiopatik kronis • Muntah fungsional • Inflamasi • Pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi enteric • Peritonitis • Pyelonephritis • Cholecystitis • Appendisitis • Hepatitis • Gastroenteritis akut • Kolik bilier • Gagal hepar • Dispepsia fungsional
Penyakit Kardiovaskular	<ul style="list-style-type: none"> • Infark Miokard • Gagal Jantung 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomiopati
Proses Neurologis	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan tekanan intracranial • Migrain • Meningitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Gangguan vestibular • Perdarahan intracerebral • Malignan intracerebral • Hydrocefalus • Psikogenik
Gangguan Vestibular	<ul style="list-style-type: none"> • Mabuk perjalanan • Labyrinthitis • Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit Meniere's • Vertigo • Iatrogenic
Gangguan Metabolisme/endokrin	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus (Ketoasidosis) • Addison disease • Penyakit paratiroid 	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit renal (Uremia) • Kehamilan (hyperemesis gravidarum) • Hipertiroidism
Psikiatri	<ul style="list-style-type: none"> • Depresi • Gangguan cemas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anoreksia dan bulimia • Ingatan
Obat-obatan dan Toksin	<ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastis • Radiasi • Antikonvulsan • Digoxin • Opiate • Etanol • Calcium Channel Blockers 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetik oral • Kontrasepsi oral • Antibiotik • Anastesi umum volatil • Aspirin • Beta Blockers • Aminoglikosida pada telinga
Putus Obat	<ul style="list-style-type: none"> • Opiate 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine
Penyebab Lainnya	<ul style="list-style-type: none"> • Bau • Penglihatan 	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative • Kelaparan

Sumber : (Gravatt et al., 2020; Lakshmanan, 2021; Wilhelm & Lipari, 2019)

- g. Korteks serebral dan sistem limbik, memiliki 2 jalur yaitu pertama mengirimkan impuls ke NTS yang berasal dari rangsangan penglihatan, penciuman, emosional dan kognitif. Kedua menerima respon dari NTS melalui saluran soliter yang kemudian diproyeksikan ke otak tengah dan depan untuk persepsi mual.
- h. *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS) merespon semua impuls yang masuk dengan cara mengirimkan impuls eferen melalui jalur nukleus motorik dorsal vagus, yang selanjutnya diproyeksikan ke saluran pencernaan atas untuk menghasilkan refleks muntah dan ke saluran soliter yang kemudian diproyeksikan ke otak tengah dan depan untuk persepsi mual.



Gambar 1. Pemicu dan Mekanisme Mual Muntah (Zhong et al., 2021)

2.5. Patofisiologi Mual dan Muntah

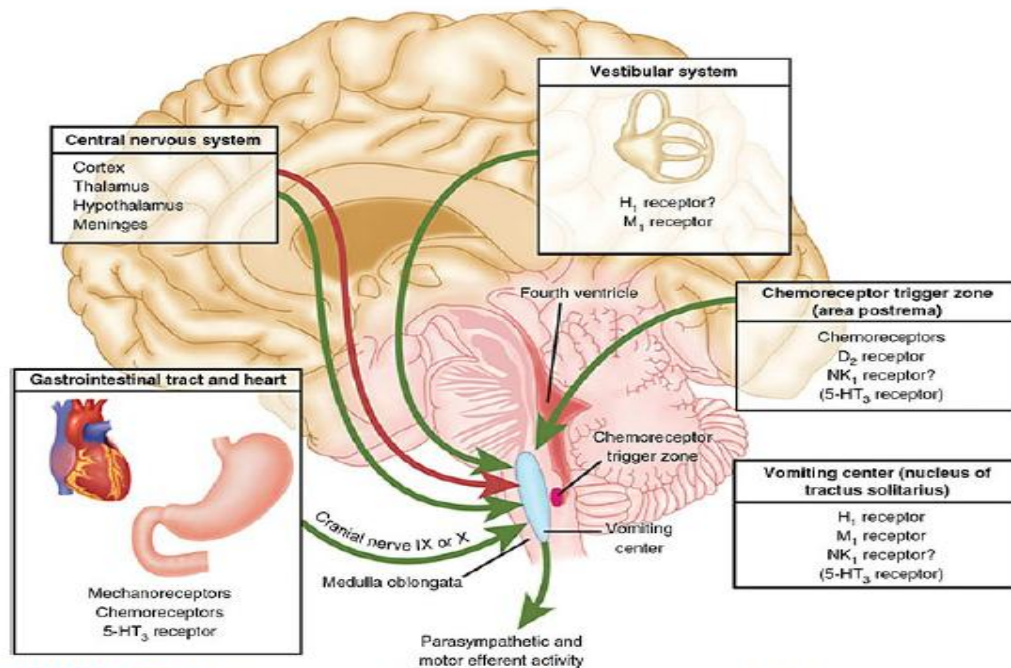
Tiga fase muntah berturut-turut termasuk mual, *retching*, dan muntah. Mual merupakan perasaan subjektif ingin muntah, dapat dianggap sebagai gejala yang terpisah dan tunggal. *Retching* adalah gerakan perut dan otot dada yang kuat sebelum muntah. Fase terakhir dari emesis adalah muntah, yaitu pengeluaran paksa isi lambung yang disebabkan oleh retroperistalsis gastrointestinal. Muntah dikoordinasikan oleh batang otak, melibatkan kontraksi otot abdomen, pilorus, dan antrum, kardia lambung yang terangkat, berkurangnya tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES), dan dilatasi esofagus (Gravatt et al., 2020).

Muntah berbeda dengan regurgitasi yang merupakan suatu tindakan dimana isi lambung atau esofagus naik ke faring tetapi biasanya tidak terkait dengan ejeksi yang kuat yang terjadi saat

muntah. Gejala otonom yang menyertai emesis adalah pucat, takikardia, diaforesis dan perasaan tertekan (Gravatt et al., 2020).

Mual dan muntah terjadi ketika pusat muntah atau *vomiting center* (VC) dirangsang (Ibrahim et al., 2019). *Vomiting Center* (VC) adalah kumpulan inti efektor yang terletak di *Reticular Formation* (RF) yang merupakan jaringan kompleks inti batang otak dan neuron yang berfungsi sebagai integrasi utama dan pusat bagi banyak sistem vital otak dalam mengkoordinasikan fungsi yang diperlukan untuk kelangsungan hidup (Mangold & Das, 2022).

Dua bagian utama yang berperan dalam terjadinya muntah adalah bagian sentral (*brainstem dorsal vagal complex*) dan bagian perifer. *Brainstem dorsal vagal complex* (BDVC) berfungsi mengkoordinasikan secara universal setiap rangsangan dari reflek emesis. BDVC tersusun atas *area postrema* (AP) yang di dalamnya terdapat *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), *Nucleus Tractus Solitarius* (NTS), dan *Dorsal Motor Nucleus of the Vagus* (DMNV). Sedangkan bagian perifer terdiri dari *Enterochromaffin Cell* (ECC) di mukosa saluran gastrointestinal, sistem saraf enterik di dinding saluran gastrointestinal, serta saraf vagus dan splanik (Zhong et al., 2021).

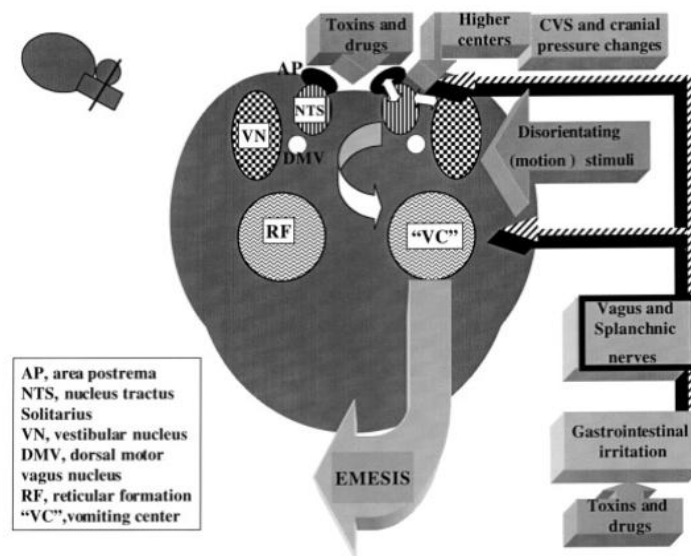


Gambar 2. Patogenesis Mual dan Muntah (Gravatt et al., 2020)

Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) terletak di area postrema ventrikel keempat otak, merupakan suatu organ kemosenor utama untuk emesis dan biasanya berhubungan dengan muntah yang diinduksi bahan kimia. Karena letaknya yang berada di luar sawar darah otak, maka *blood-borne* dan toksin di cairan serebrospinal dan darah mudah masuk ke CTZ. CTZ memiliki reseptor D-2, 5-HT₃ dan NK-1. Impuls dari aferen CTZ sering kali terjadi karena rangsangan kimia. Agen antineoplastik paling banyak merangsang CTZ daripada korteks serebral dan viseral. Demikian pula, muntah yang berhubungan dengan kehamilan mungkin terjadi melalui stimulasi CTZ (Gravatt et al., 2020; Wilhelm & Lipari, 2019). *Blood-borne* dan toksin di darah dan cairan serebrospinal dapat berupa bakteri dan virus, anastesi, opioid, toksin ataupun hasil dari kelainan metabolisme (ketoasidosis, hipotiroid, kelainan paratiroid, uremia). Zat tersebut bisa berada di pembuluh darah langsung ataupun hasil absorpsi dari saluran gastrointestinal yang kemudian masuk ke dalam vaskular. Zat-zat tersebut akan berpindah dari vaskular masuk ke CTZ dan selanjutnya impuls aferen akan menuju ke NTS dan VC (Naylor, 2002; Ruiqiang et al., 2021).

Nucleus Tractus Solitarius (NTS) terletak di medula oblongata batang otak, merupakan nukleus sensorik viseral utama di otak yang terdiri dari neuron yang berbeda secara neurokimia dan biofisik. NTS menerima impuls dari *area postrema* (CTZ) dan sensorik aferen vagal (ECC),

serta input langsung atau tidak langsung dari saraf splanik (viseral), vestibular aparatus di telinga bagian dalam, otak kecil, dan korteks serebral, yang semuanya berperan dalam pengaturan refleks yang mengendalikan mual dan muntah (Zhong et al., 2021).



Gambar 3. Rangsangan dan Modulator Yang Menyebabkan Emesis (Naylor, 2002)

Enterochromaffin Cell (ECC) berada di mukosa saluran gastrointestinal. ECC mensintesis >90% serotonin dalam tubuh dan sejumlah besar substansi-P dimana kedua neurotransmitter tersebut merupakan mediator motilitas saluran gastrointestinal, mual, dan muntah (Zhong et al., 2021). Rangsangan emesis dapat berasal dari sentral maupun perifer. Rangsangan yang berasal dari perifer pada kemoreseptor dan mekanoreseptor di saluran GI terjadi melalui ECC. Rangsangan bahan kimia (asam, iritasi, toksin, infeksi, inflamasi, obat, antineoplastis), rangsangan mekanis (distensi, obstruksi, gastroparesis) atau neurologis menginduksi pelepasan serotonin dan/atau SP dari ECC yang kemudian berikatan dengan reseptornya di aferen vagal (reseptor 5-HT₃) (K. L. Koch & Hasler, 2016; Zhong et al., 2021). Aferen vagal kemudian menghantarkan impuls ke NTS dan berlanjut ke VC (Gravatt et al., 2020; Zhong et al., 2021). Selain mengaktifasi ECC, rangsangan di saluran gastrointestinal juga diabsorpsi ke vaskular yang kemudian masuk ke dalam CTZ, kemudian berlanjut ke NTS dan VC. Beberapa mediator lain seperti histamin (reseptor histamin 2), asetilkolin (reseptor muskarinik), norepinefrin (reseptor β) akan meningkatkan pelepasan serotonin. Sedangkan GABA, VIP dan somatostatin menghambat pelepasan serotonin (K. L. Koch & Hasler, 2016).

Impuls aferen dari korteks serebral dipengaruhi oleh rangsangan di sentral dan perifer seperti input sensoris berupa penglihatan, penciuman, atau emosi. Rangsangan dari sentral berupa ingatan, emosi, rasa takut, antisipasi, gangguan psikiatri, peningkatan tekanan intracranial, migrain dan meningitis (P. Singh et al., 2016; Wilhelm & Lipari, 2019; Zhong et al., 2021). Rangsangan dari perifer seperti penglihatan, penciuman, nyeri berat. Semuanya akan dideteksi oleh korteks serebral dan akan mempengaruhi sistem limbik yang kemudian akan mengirimkan impuls aferen menuju NTS di batang otak. NTS selanjutnya akan mengirim impuls tersebut ke VC (Wilhelm & Lipari, 2019; Zhong et al., 2021).

Sistem vestibular mengandung banyak reseptor histamin dan muskarinik. Gerakan (mabuk perjalanan dan vertigo), toksin obat (aminoglikosida) dan infeksi telinga (labirintitis, otitis media) merupakan rangsangan pada apparatus vestibular di telinga bagian dalam (labirin). Akibat rangsangan tersebut, apparatus vestibular akan melepaskan histamin dan asetilkolin yang akan berikatan dengan reseptornya di nucleus vestibular dalam batang otak. Nucleus vestibular kemudian akan menghantarkan impuls ke NTS dan berlanjut ke VC (Gravatt et al., 2020; Zhong et al., 2021).

Penyakit pada organ-organ viseral seperti infark miokard, kardiomegali, penyakit renal, dan gagal liver dapat menyebabkan adanya rangsangan pada saraf splanik dan vagal. Saraf aferen vagal akan mengirimkan impuls tersebut menuju NTS dan VC (Gravatt et al., 2020; Zhong et al., 2021).

Semua rangsangan pada pusat-pusat sensoris di atas akan merangsang pelepasan mediator/neurotransmitter seperti asetilkolin, histamin, dopamin, opiat, serotonin, dan substansi P/neurokinin (NK). Secara langsung maupun tidak langsung, neurotransmitter tersebut akan menghantarkan impuls aferen ke NTS dan VC. NTS dan VC yang memiliki banyak reseptor untuk mediator tersebut, mengintegrasikan impuls aferen dan merespon melalui DMNV dengan mengirimkan impuls eferen. *Dorsal Motor Nucleus Of The Vagus* (DMNV) menerima sinyal sensorik dari NTS yang memediasi fungsi motorik emetik dari saluran pencernaan dalam proses muntah (Zhong et al., 2021). DMNV akan mengirimkan impuls motorik melalui saraf eferen vagal menuju ke pusat saliva (hipersalivasi), pusat pernapasan (menahan nafas), takikardi, faring, berkeringat, dan aktivitas motorik saluran gastrointestinal bagian atas termasuk relaksasi sfingter esofagus bagian bawah (LES), peristaltik mundur, dan kontraksi dari otot perut dimana semua hal tersebut akan menghasilkan muntah (Gravatt et al., 2020; K. L. Koch & Hasler, 2016; Wilhelm & Lipari, 2019; Zhong et al., 2021). Agen antineoplastik, metabolitnya, atau senyawa emetik lainnya secara teoritis memicu proses emesis melalui stimulasi satu atau lebih neurotransmitter reseptor-reseptor di atas. Sehingga obat-obat antiemetik bekerja dengan memblokir reseptor-reseptor tersebut (Gravatt et al., 2020; Wilhelm & Lipari, 2019).

2.5. Komplikasi Muntah

Muntah dapat menyebabkan berbagai komplikasi, baik yang ringan maupun serius, terutama jika terjadi secara parah atau kronis. Komplikasi yang terjadi dapat berkisar dari yang relatif ringan hingga yang mengancam jiwa, tergantung pada penyebab dan durasi muntah tersebut. Salah satu komplikasi signifikan dari muntah adalah iritasi gastrointestinal seperti diare, kelelahan, mual yang menetap, bahkan kondisi yang lebih parah seperti esofagitis atau lesi pada lambung dan duodenum (Harkins et al., 2024; J. Lee et al., 2025; Zersen et al., 2020). Kasus yang lebih parah bahkan dapat menyebabkan perforasi esofagus akibat muntah yang berlangsung lama atau terlalu kuat, khususnya pada individu dengan riwayat konsumsi makanan dan alkohol berlebihan (Liu et al., 2020).

Selain itu, stres fisiologis akibat muntah yang parah dapat menyebabkan komplikasi lain yang melibatkan berbagai sistem organ. Sebagai contoh, hiperemesis gravidarum, yaitu mual dan muntah berat pada masa kehamilan, dapat menyebabkan komplikasi toraks seperti pneumotoraks dan pneumomediastinum dalam kasus yang ekstrem (Ansari et al., 2023) (Ansari et al., 2023). Muntah yang berulang juga dapat mempengaruhi kesehatan mulut, karena asam lambung yang sering naik ke mulut dapat merusak jaringan gigi (Zhong et al., 2021).

Komplikasi yang lebih serius, seperti dehidrasi, gangguan elektrolit, aspirasi, dan perdarahan, sering terjadi pada muntah yang tidak terkendali. Kondisi ini dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut, termasuk *Mallory-Weiss syndrome* (robekan pada mukosa lambung dan esofagus), ruptur esofagus (Sindrom Boerhaave), dan pneumonia aspirasi (Chen & Chang, 2020; Furyk et al., 2015; Isazadehfar et al., 2017; Weibel et al., 2020). Pada pasien pasca operasi (PONV), beberapa pasien bahkan menganggap muntah pasca operasi lebih mengganggu dibandingkan dengan rasa sakit pasca operasi itu sendiri. Selain itu, komplikasi lain yang sering terjadi akibat muntah meliputi emfisema subkutan parah, pemulangan pasien yang tertunda, rehospitalisasi, dan penurunan kepuasan pasien (Chen & Chang, 2020; Weibel et al., 2020).

Prevalensi komplikasi yang disebabkan oleh muntah sangat bergantung pada penyebab mendasar, frekuensi, dan metode induksi muntah. Meskipun episode muntah yang terisolasi umumnya tidak menyebabkan masalah signifikan, muntah yang berulang atau parah dapat mengarah pada dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, dan cedera mekanik yang lebih serius, seperti robekan esofagus (Popa et al., 2020). Kelompok populasi tertentu, seperti anak-anak dengan penyakit kronis atau pasien pasca operasi, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi yang berhubungan dengan muntah (Lechien, 2024; Milshtein et al., 2024).

Di lingkungan pediatrik, prevalensi komplikasi muntah sering kali lebih signifikan. Anak-anak yang menjalani tonsilektomi, misalnya, sering mengalami komplikasi pasca operasi, termasuk dehidrasi dan muntah yang tidak dapat dihentikan, terutama pada mereka yang memiliki faktor risiko tambahan seperti obesitas atau penyakit kronis (Milshtein et al., 2024). Muntah yang persisten pada bayi dan anak-anak juga dapat menyebabkan komplikasi gastrointestinal dan sistemik yang signifikan, yang pada akhirnya memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan mereka (Gemelli et al., 2022).

2.5. Penggunaan Antiemetik

Jika obat antiemetik diindikasikan, obat sebaiknya dipilih sesuai dengan etiologi muntah (BNF 83, 2022). Tujuan keseluruhan dari terapi antiemetik adalah untuk mencegah atau menghilangkan mual dan muntah. Ini harus dicapai tanpa efek samping atau dengan efek samping yang dapat diterima secara klinis. Selain tujuan klinis tersebut, faktor biaya juga harus dipertimbangkan (Gravatt et al., 2020). Efektivitas klinis dan biaya perawatan dapat ditingkatkan dengan menargetkan jalur patogenesis emesis yang sesuai.

a. Mual Muntah setelah Operasi/*Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)*

Mual dan muntah pasca operasi (PONV) adalah efek samping yang paling umum dari prosedur anestesi dan pembedahan, dengan kemungkinan prevalensi hingga 80% pasien. Dalam sebagian besar kasus, PONV terjadi selama 24 jam pertama pasca operasi dengan puncaknya dalam beberapa jam pasca operasi. PONV merupakan penyebab utama ketidakpuasan pasien dan dapat meningkatkan lama tinggal di rumah sakit dan biaya perawatan yang lebih tinggi, serta komplikasi yang lebih parah. Selain efek tidak menyenangkan dan tidak nyaman, PONV dinilai sama seriusnya dengan efek nyeri pasca operasi dalam kualitas pemulihan pasien. Konsekuensi sekunder dari PONV adalah pneumonia aspirasi, Sindrom Boerhaave, dan emfisema subkutan (Weibel et al., 2020). Pada PONV, berbagai jalur reseptor terlibat dalam proses muntah. Agen antiemetik yang umum digunakan termasuk antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason, yang terkadang dikombinasikan dengan agen lain seperti midazolam atau antagonis reseptor NK1 untuk meningkatkan efek profilaksis (Choi et al., 2021; Hong et al., 2021; Lin et al., 2024). Pendekatan kombinasi ini berdasarkan pada teori bahwa berbagai jalur yang terlibat dalam refleksi muntah dapat meningkatkan efektivitas terapeutik, sekaligus mengurangi efek samping yang terkait dengan penggunaan obat tunggal.

Lima antiemetik tunggal (aprepitant, ramosetron, granisetron, deksametason, dan ondansetron) efektif mengurangi muntah, dan dua obat tunggal lainnya (fosaprepitant dan droperidol) mungkin mengurangi muntah, dibandingkan dengan plasebo. Kombinasi lebih dari satu obat umumnya lebih efektif daripada obat tunggal. Antagonis reseptor NK1 adalah obat tunggal yang paling efektif dan memiliki efikasi yang sebanding dengan sebagian besar kombinasi obat. Granisetron, deksametason, ondansetron, dan droperidol dosis tinggi lebih efektif daripada dosis rendah. Efek samping akibat peningkatan dosis jarang ditemukan karena terbatasnya jumlah penelitian. Kecuali efek sedasi, ondansetron merupakan antiemetik dosis tinggi yang direkomendasikan berdasarkan pertimbangan efek samping (Weibel et al., 2020). Midazolam sendiri telah menunjukkan potensi sebagai agen antiemetik karena interaksinya dengan zona pemicu chemoreceptor, meskipun mekanisme pastinya belum sepenuhnya dipahami (Choi et al., 2021; Hong et al., 2021). Kombinasi obat ini memberikan manfaat dengan menargetkan jalur yang berbeda dalam sistem muntah, yang dapat memberikan pengelolaan yang lebih efektif terhadap mual dan muntah pasca operasi.

b. Mual Muntah karena Kemoterapi/*Chemotherapy Induce Nausea Vomiting (CINV)*

CINV dibagi menjadi dua fase, yaitu fase akut dan fase tertunda. Fase akut CINV terutama dimediasi oleh reseptor serotonin 5-HT₃, dengan agen seperti ondansetron dan palonosetron yang merupakan pilihan pengobatan lini pertama untuk mengatasi gejala ini (Aogi et al., 2020; Eliassen et al., 2021). Mekanisme kerja 5-HT₃ antagonis ini menghambat reseptor serotonin yang terlibat dalam transmisi impuls di saluran pencernaan dan pusat muntah otak, yang berfungsi untuk

mengurangi perasaan mual dan dorongan muntah yang muncul setelah terapi kemoterapi. Sekitar 70% hingga 80% orang dewasa dengan kanker mengalami mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV). Mual dan muntah menjadi salah satu gejala yang paling banyak dikeluhkan terkait terapi kanker dan berhubungan dengan penurunan kepatuhan pasien terhadap kemoterapi (Piechotta et al., 2021).

Pedoman dari *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) merekomendasikan penggunaan antiemetik sesuai dengan tingkat keparahan CINV dan jenis agen antineoplastik serta radiasi yang digunakan. Antiemetik yang direkomendasikan oleh ASCO antara lain adalah antagonis reseptor NK1, antagonis reseptor 5-HT3, deksametason, dan olanzapin, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi beberapa obat. Metoklopramid hanya direkomendasikan pada mual dan muntah akibat radiasi (Hesketh et al., 2017). CINV fase tertunda, yang puncaknya terjadi 24 hingga 72 jam setelah kemoterapi, diduga dipengaruhi oleh jalur reseptor neurokinin-1 (NK1R). Oleh karena itu, terapi efektif untuk CINV fase tertunda melibatkan penggunaan antagonis reseptor NK1, seperti aprepitant, yang dikombinasikan dengan antagonis 5-HT3 dan kortikosteroid (seperti deksametason) untuk meningkatkan efektivitas pengobatan (Ashoor et al., 2022; Hayashi et al., 2020; Si et al., 2024). Kombinasi terapi ini memberikan pendekatan multidimensi untuk mengelola mual dan muntah pada pasien kemoterapi, yang dikenal dengan pengaruhnya terhadap jalur reseptor yang berbeda dan meningkatkan hasil terapi. Kombinasi antagonis reseptor 5-HT3 dengan kortikosteroid atau ditambah dengan antagonis reseptor NK1 merupakan antiemetik yang efektif untuk mencegah CINV pada orang dewasa yang menerima kemoterapi emetogenik tinggi (HEC) atau kemoterapi emetogenik sedang (MEC) (Herrstedt et al., 2017; Piechotta et al., 2021). Namun, hasil meta-analisis menunjukkan tidak adanya superioritas antiemetik golongan apapun dibandingkan placebo pada pasien yang menerima HEC. Sedangkan pada pasien yang menerima MEC, tidak ada superioritas dalam efektivitas antiemetik antara kombinasi antagonis reseptor NK1 dan antagonis 5-HT3 dibandingkan antagonis 5-HT3 saja. Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa antagonis 5-HT3 merupakan golongan yang paling efektif dalam mencegah CINV (Piechotta et al., 2021).

c. Mabuk Perjalanan (*Motion Sickness*)

Istilah "Motion Sickness" juga disebut "kinetosis", menggambarkan serangkaian gejala yang terjadi berhubungan dengan gerak seseorang atau lingkungannya, memicu reaksi stres yang menghasilkan gejala otonom. Onsetnya sering berbahaya, dengan rasa kantuk/menguap dan kewaspadaan berkurang, dan gejala berlanjut melalui keringat dingin dan pucat, air liur, dan sesekali sakit kepala, hingga mual dan muntah disertai ketidakmampuan beraktivitas yang parah. Setelah gerakan pemicu berhenti, gejala di atas umumnya hilang sama sekali dalam waktu 24 jam (A. Koch et al., 2018).

Antiemetik harus diberikan untuk mencegah mabuk perjalanan, bukan setelah mual atau muntah terjadi. Hyosin/scopolamin dilisensikan untuk mencegah gejala mabuk perjalanan seperti mual, muntah, dan vertigo. Obat antihistamin mungkin juga efektif, antihistamin termasuk cinarizine dan cyclizine merupakan antihistamin tanpa efek sedatif, sedangkan antihistamin yang memiliki efek sedatif yaitu dimenhidrinat, difenhidramin, proklorperazine dan promethazine. Domperidon, metoklopramid, antagonis 5-HT3 tidak efektif untuk mabuk perjalanan (BNF 83, 2022; A. Koch et al., 2018).

d. Awal Kehamilan (*Morning Sickness*) dan Hiperemesis Gravidarum (HEG)

Mual dan muntah kehamilan (NVP) mempengaruhi 70% sampai 85% wanita hamil, terutama di awal kehamilan. Pada 0,3%-3% kehamilan dapat menyebabkan hiperemesis gravidarum, yaitu suatu kondisi berkepanjangan yang berpotensi mengancam jiwa seperti mual, muntah, dan malnutrisi (Wilhelm & Lipari, 2019). Penelitian tentang penggunaan antiemetik pada NVP dan HEG menyebutkan bahwa untuk gejala mual dan muntah ringan, penggunaan jahe, piridoksin, antihistamin, dan metoklopramid dikaitkan dengan manfaat yang lebih besar daripada plasebo. Untuk gejala sedang, piridoksin-doksilamin, prometazin, dan metoklopramid dikaitkan

dengan manfaat yang lebih besar daripada plasebo. Sedangkan Ondansetron dikaitkan dengan perbaikan untuk berbagai tingkat keparahan gejala (McParlin et al., 2016).

Studi lain menyebutkan obat antiemetik yang paling umum diteliti dan ditemukan memiliki beberapa manfaat pengobatan HEG adalah metoklopramid, ondansetron, dan promethazine. Tidak ada superioritas antara ketiganya. Faktor lain seperti profil efek samping, keamanan pengobatan, dan biaya juga harus dipertimbangkan ketika memilih antiemetik (Boelig et al., 2017). Sebuah SR yang membandingkan metoklopramid dan ondansetron menyimpulkan bahwa pada wanita dengan HEG, tidak ada perbedaan substansial dalam efektivitas antara kedua agen. Namun, ondansetron lebih disukai daripada metoklopramid mengingat kemanjuran terapetiknya yang sedang tren dan profil keamanan yang lebih baik (Albazeer et al., 2022).

Penggunaan metoklopramid selama trimester pertama kehamilan tidak dikaitkan dengan risiko malformasi kongenital mayor (Sun et al., 2021). Kurang adanya bukti yang menunjukkan bahwa ondansetron berhubungan dengan risiko malformasi kongenital, perlu studi lebih lanjut untuk memastikan ondansetron aman untuk terapi NVP dan HEG (Lavecchia et al., 2018). Tidak ada hubungan yang signifikan antara ondansetron dan malformasi kongenital mayor, malformasi jantung secara keseluruhan, defek septum atrium dan bibir sumbing dengan atau tanpa celah langit-langit. Investigasi eksplorasi malformasi lainnya menunjukkan peningkatan risiko hernia diafragma, hipoplastik jantung kiri dan anomali sistem pernapasan (Picot et al., 2020).

e. Gastroparesis

Gastroparesis adalah gangguan motilitas yang ditandai dengan penundaan pengosongan lambung dari makanan padat tanpa adanya obstruksi mekanik. Pasien dengan gastroparesis mengalami gejala kronis dengan episode eksaserbasi, yang biasanya meliputi rasa penuh postprandial, mual, muntah, dan nyeri perut bagian atas. Gastroparesis diabetes adalah penyebab paling umum dari gastroparesis (57,4%), diikuti oleh gastroparesis pasca operasi (15,0%), gastroparesis akibat obat (11,8%) dan gastroparesis idiopatik (11,3%). Etiologi lain yang diketahui, khususnya scleroderma, lupus eritematosus sistemik, 21 hipotiroidisme, penyakit parkinson, cerebral palsy, dan multiple sclerosis (<5%) (Ye et al., 2022). Pada pasien gastroparesis diabetik, ditemukan korelasi yang signifikan secara statistik antara ukuran adrenergik simpatetik dengan lama pengosongan lambung. Rangsangan saraf simpatik pada reseptor beta ini akan menyebabkan peningkatan pelepasan serotonin yang pada akhirnya akan merangsang terjadinya mual dan muntah (Koch & Hasler, 2016).

Gastroparesis secara signifikan berdampak pada kualitas hidup pasien akibat adanya gejala kronis berupa mual, muntah, kembung, cepat kenyang dan nyeri perut. Mual adalah gejala yang paling umum, terjadi pada sekitar 90% pasien gastroparesis. Terapi gastroparesis mirip dengan terapi dispepsia fungsional yaitu dengan pengaturan diet, agen prokinetik, agen antiemetik, dan modulator gejala. Metoklopramid diindikasikan untuk gastroparesis selama kurang dari 12 minggu (Parkman, 2016; Shakhathreh et al., 2019).

f. Mual Muntah pada Gastroenteritis Akut/*Acute Gastroenteritis Nausea Vomiting* (AGNV)

Gastroenteritis didefinisikan sebagai peradangan saluran pencernaan yang ditandai dengan gejala diare, demam, nyeri abdomen, mual dan muntah (Afacan, 2019; Al Jassas et al., 2018). Gastroenteritis bisa jadi persisten, akut, atau kronis, dan juga dapat diklasifikasikan sebagai infeksius atau tidak infeksius. Mortalitas akibat gastroenteritis dapat mencapai hingga 17.000 (Al Jassas et al., 2018). Gastroenteritis akut adalah penyakit yang sangat umum dan menyebabkan kematian yang signifikan di negara berkembang dan beban ekonomi yang signifikan bagi negara maju. Sekitar 70% gastroenteritis akut pada anak-anak disebabkan oleh infeksi virus, terutama rotavirus (C. M. Chow et al., 2010).

Selain menimbulkan perasaan mengganggu dan tidak menyenangkan pada pasien, mual dan muntah terkait gastroenteritis akut (AGNV) juga dapat menyebabkan dehidrasi yang progresif (Afacan, 2019). Pemberian rehidrasi cairan merupakan terapi lini pertama pada pasien gastroenteritis. Terapi rehidrasi oral sama efektifnya dengan intravena dalam mengobati dehidrasi

ringan sampai sedang pada gastroenteritis akut. Namun, rehidrasi oral kurang dimanfaatkan dikarenakan keluhan muntah yang dialami pasien. Ondansetron adalah 22 salah satu antiemetik yang paling banyak dipelajari, perannya dalam meningkatkan kepatuhan terapi rehidrasi oral dan menurunkan angkanya rawat inap telah terbukti (C. M. Chow et al., 2010). Metoklopramid merupakan antiemetik yang paling disukai di IGD untuk terapi AGNV (Afacan, 2019).

Sebuah sistematik review menyimpulkan bahwa penggunaan ondansetron di IGD mampu mengurangi jumlah kebutuhan cairan rehidrasi intravena dan rawat inap pada pasien gastroenteritis, namun ondansetron juga meningkatkan frekuensi diare (Freedman et al., 2015). Sebuah meta analisis tentang penggunaan ondansetron untuk anak dengan gastroenteritis di negara berkembang, menyimpulkan ondansetron mengurangi penggunaan cairan infus pada anak dengan gastroenteritis dan dehidrasi, efektif dalam mengendalikan muntah dan mengurangi angka rawat inap, namun tidak ada bukti mengurangi rawat inap kembali (Wu & Zhan, 2020).

Sebuah penelitian pada anak dengan gastroenteritis menemukan bahwa metoklopramid lebih efektif daripada plasebo dalam mengurangi gejala mual dan muntah. Tidak ada efek samping yang dilaporkan. Studi oleh Cubeddu et.al. menemukan bahwa meskipun metoklopramid mengurangi jumlah episode muntah, namun hasilnya tidak signifikan secara statistik. Metoklopramid juga meningkatkan frekuensi diare (C. M. Chow et al., 2010). Sebuah penelitian pada pasien gastroenteritis menyatakan adanya efek samping kelemahan dan akathisia akibat metoklopramid. Tidak ada efek samping yang teramati pada ondansetron. Penggunaan ondansetron menunjukkan waktu observasi mual muntah yang lebih singkat dan lebih sedikit masuk berulang ke unit gawat darurat dibanding dengan metoklopramid. Oleh karena itu, ondansetron merupakan obat yang dinilai lebih efektif (Afacan, 2019).

g. Dispepsia

Dispepsia merupakan nyeri epigastrium yang berlangsung paling sedikit 1 bulan yang dapat dikaitkan dengan gejala gastrointestinal bagian atas lainnya seperti kekenyamanan epigastrium, mual, muntah, atau mulas, dan nyeri epigastrium (K. Lee et al., 2024). *American College of Gastroenterology* (ACG) dan *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG) merekomendasikan pemberian kombinasi PPI, TCA dan prokinetik pada pasien dispepsia berusia di bawah 60 tahun yang tidak membaik dengan PPI dan eradikasi. Prokinetik yang direkomendasikan adalah domperidone dan metoklopramid (kurang dari 12 minggu) (Moayyedi et al., 2017).

Sebuah penelitian di Indonesia yang membandingkan efektivitas metoklopramid dengan ondansetron intravena pada pasien penyakit dalam di IGD, dimana diagnosa terbanyak adalah dispepsia dan gastroenteritis akut, menunjukkan bahwa metoklopramid memiliki efektivitas yang sebanding dengan ondansetron (Suprapti et al., 2025).

h. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Agen prokinetik telah direkomendasikan sebagai tambahan terapi pada beberapa pasien dengan GERD dikarenakan tertundanya pengosongan lambung dapat menyebabkan gejala persisten. Obat ini bisa bertindak tidak hanya dengan meningkatkan pengosongan lambung, tetapi juga dengan meningkatkan tekanan LES dan pembersihan esofagus. Efek prokinetik tersebut terjadi karena adanya aktivasi reseptor 5-HT₄, blokade D₂, reseptor motilin dan ghrelin. Obat yang memiliki aktivitas tersebut adalah metoklopramid, domperidon, golongan agonis 5-HT₄. Namun, meta analisis baru-baru ini menemukan bahwa penambahan prokinetik ke PPI memang tidak memberikan manfaat yang jelas dalam pengendalian gejala, tetapi dapat memperbaiki kualitas hidup. Oleh karena itu, pada pasien GERD dengan pengosongan lambung normal, tambahkan agen prokinetik perlu dipertimbangkan kembali (Rettura et al., 2021).

2.6. Antiemetik

Beberapa golongan antiemetik diantaranya adalah antagonis 5-HT₃, antagonis D₂, antagonis H₁, antagonis muskarinik, antagonis NK-1, cannabinoid, benzodiazepine,

kortikosteroid, olanzapin (Wilhelm & Lipari, 2019; Zhong et al., 2021). Penggolongan antiemetik, dosis dan efek samping yang mungkin terjadi ditunjukkan pada tabel 3.

a. Antagonis 5HT-3

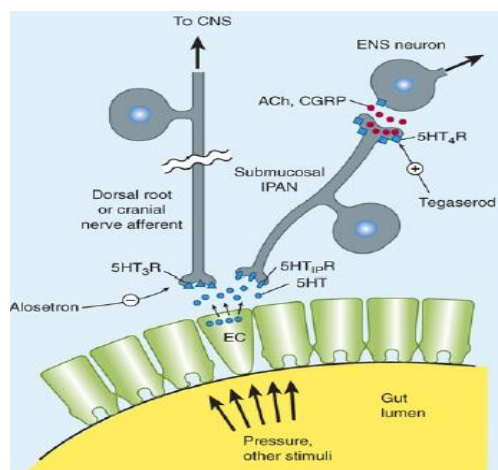
Antagonis 5-HT₃ memiliki sifat antiemetik kuat melalui blokade reseptor 5-HT₃ sentral di NTS dan CTZ, serta reseptor 5-HT₃ perifer pada vagal usus ekstrinsik dan tulang belakang saraf aferen. Antiemetik dari agen ini terbatas pada emesis yang disebabkan oleh 24 stimulasi vagal (misalnya pasca operasi) dan kemoterapi, rangsangan muntah lainnya seperti mabuk perjalanan tidak terkontrol dengan baik (McQuaid, 2020).

Antagonis 5HT-3 generasi pertama yaitu ondansetron, granisetron, dolasetron, dan tropisetron. Sedangkan antagonis 5HT₃ generasi kedua yaitu palonosetron yang memiliki afinitas reseptor lebih kuat sehingga t_{1/2} lebih lama. Kegunaan terapeutik pada pengobatan mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi dan pasca operasi, mual sekunder akibat radiasi, kehamilan. Palonosetron (karena t_{1/2} panjang) dan netupitant (antagonis reseptor NK1) digunakan dalam mual dan muntah tertunda pada CINV (24 jam kemudian) dengan cara diberikan secara intravena, 30 menit sebelum kemoterapi. Antagonis 5HT₃ tidak efektif untuk mual muntah antisipatif dan mabuk kendaraan (Lakshmanan, 2021).

Ondansetron diindikasikan pada pengobatan mual dan muntah CINV dan PONV, mual sekunder akibat radiasi perut bagian atas, hiperemesis kehamilan, gastroenteritis, irritable bowel syndrome, mual dan emesis pasca operasi (kurang efektif) (Lakshmanan, 2021; McQuaid, 2020).

Mekanisme Kerja

Serotonin (5-HT) adalah neurotransmitter yang disintesis dalam neuron di SSP dan dalam sel enterochromaffin (ECC) di mukosa saluran GI. Obat kemoterapi memiliki efek merusak sel dan menyebabkan pelepasan 5-HT, yang merupakan mediator utama dalam mual dan muntah. Sedangkan obat peroral di saluran cerna akan merangsang pelepasan serotonin dari sel enterokromafin usus. Peningkatan konsentrasi 5-HT ini merangsang serabut saraf viseral vagal di saluran GI, CTZ dan NTS dimana reseptor 5-HT₃ berada, sehingga memicu mual dan muntah. Antagonis reseptor 5-HT₃ selektif (ondansetron, granisetron, dolasetron, dan palonosetron) mencegah dan mengobati mual dan muntah dengan memblokir reseptor di perifer (aferen vagal di GIT) dan reseptor pusat (CTZ dan STN) dan dengan demikian mencegah mual dan muntah, terutama untuk CINV dan PONV (Lakshmanan, 2021; Wilhelm & Lipari, 2019).



Gambar 4. Mekanisme Kerja Antagonis 5-HT₃ (McQuaid, 2020)

Farmakokinetika

Ondansetron memiliki tolerabilitas yang baik, cepat diserap dari saluran pencernaan dan dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dengan konjugasi glukuronida atau sulfat di hati. Ondansetron juga memiliki potensi interaksi obat yang rendah. Puncak konsentrasi plasma (peak)

terjadi kira-kira 2 jam pasca oral dengan bioavailabilitas kira-kira 60%. Sedangkan pada pemberian injeksi, peak tercapai pada 40 menit pasca pemberian intramuscular dan 10 menit pasca pemberian intravena. Waktu paruh ondansetron 2 sampai 6 jam dengan durasi aksi antiemetiknya bervariasi dari 2 hingga 8 jam dengan dosis standar (C. M. Chow et al., 2010). Mula kerja ondansetron adalah 30 menit setelah pemberian (Medscape, 2022).

Palonosetron adalah antagonis 5-HT₃ pertama yang disetujui mencegah CINV akut dan tertunda. Dibandingkan dengan Antagonis 5-HT₃ lainnya, palonosetron memiliki waktu paruh serum yang lebih lama (40 jam dibandingkan dengan 4-9 jam) dan afinitas ikatan reseptor yang lebih tinggi, yang dapat berkontribusi pada kemanjurannya dalam mencegah CINV yang tertunda (Wilhelm & Lipari, 2019).

Efek Samping

Efek samping yang paling umum dari antagonis 5-HT₃ adalah sakit kepala, somnolen, diare, dan konstipasi. Pada tahun 2012, FDA mengeluarkan peringatan keamanan berupa perubahan EKG yaitu perpanjangan interval QT pada beberapa pasien yang menerima ondansetron, sehingga direkomendasikan pemantauan EKG untuk pasien dengan faktor 28 risiko perpanjangan QT yang akan menerima ondansetron atau dolasetron (Heckroth et al., 2021; Wilhelm & Lipari, 2019) Ondansetron dosis 32mg IV dapat memperpanjang interval QT 20msec, sedangkan ondansetron oral dan iv dengan dosis 8 mg tidak mempengaruhi interval QT (Obal et al., 2014).

Kontraindikasi

Ondansetron kontraindikasi pada pasien dengan sindrom perpanjangan interval QT kongenital. Perlu perhatian pada pasien pembedahan adenotonsillar, obstruksi usus subakut, kerentanan terhadap perpanjangan interval QT. Ondansetron berinteraksi mayor dengan agonis dopamine (apomorfin), menyebabkan hipotensi. Berinteraksi sedang dengan rifampisin, antiepilepsi (fenitoin, phenobarbital, carbamazepine dll), mitotane (BNF 83, 2022).

b. Antagonis Dopamin

Beberapa golongan obat bekerja dengan memblokir reseptor D₂, yaitu golongan fenotiazin (proklorperazin) dan golongan benzamida (metoklopramid, domperidon, dan trimethobenzamide). Kelompok fenotiazin memblokir reseptor D₂ di sentral (CTZ) saja dan merupakan antiemetik dengan penyebab umum yang biasa digunakan pada orang dewasa dan anak-anak. Salah satunya adalah untuk mabuk perjalanan sebagai antihistamin dan antikolinergik (sebagai penekan labirin dan memiliki aktivitas antivertigo). Namun proklorperazin tidak efektif pada mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV). Efek samping proklorperazin adalah reaksi ekstrapiramidal (terutama distonia otot), efek pada jantung, dan hipotensi. Kelompok obat ini jarang digunakan karena efek samping yang disebutkan di atas.

Golongan Benzamida termasuk metoklopramid, domperidon, dan trimethobenzamide. Metoklopramid dan trimethobenzamide memiliki aktivitas menghambat D₂ di sentral (terutama dalam CTZ). Sedangkan domperidon penghambat D₂ yang bekerja secara perifer. Selain mampu memblokir reseptor D₂, metoklopramid juga merupakan agen prokinetik.

Metoklopramid

Metoklopramid adalah antagonis reseptor dopamin D₂ yang selain berfungsi sebagai antiemetik, juga merangsang reseptor 5HT₄ dan merangsang motilitas lambung (Heckroth et al., 2021). Metoklopramid telah digunakan untuk pencegahan CINV, PONV, mual dan muntah pada kehamilan, dan emesis yang diinduksi penyakit (misalnya, migrain) (C. M. Chow et al., 2010; Hendren et al., 2015; Lakshmanan, 2021). Aktivitas prokinetik metoklopramid sesuai untuk pasien dengan mual dan muntah yang berhubungan dengan gastroparesis diabetik, intubasi duodenum, dispepsia nonulcer, ketika anestesi umum darurat diindikasikan tetapi pasien telah mengkonsumsi makanan kurang dari 4 jam sebelumnya. Pada GERD, metoklopramid kurang efektif dibandingkan PPI atau H₂ blocker (Derry et al., 2013; Gravatt et al., 2020; Lakshmanan, 2021).

Mekanisme Kerja

Metoklopramid pada dasarnya adalah antagonis dopamin D2 tetapi juga bertindak sebagai agonis reseptor serotonin 5-HT4 dan menyebabkan penghambatan lemah reseptor 5-HT3 (A. Lee & Kuo, 2010). Metoklopramid memiliki efek sentral dan perifer. Secara sentral memblokir reseptor dopamin di CTZ, sedangkan di perifer bekerja dengan memblokir reseptor dopamin di saluran GI (LES dan lambung bagian fundus dan antrum). Metoklopramid meredakan mual dan muntah dengan mengurangi impuls aferen ke CTZ, menurunkan tonus sfingter lambung, merangsang motilitas lambung, mempercepat pengosongan lambung dan mempercepat waktu transit usus dengan meningkatkan motilitas gastroduodenal (C. M. Chow et al., 2010; Hendren et al., 2015).

Metoklopramid bertindak sebagai antagonis dari subtipe reseptor dopamin D2. Dopamin memiliki efek relaksan langsung pada usus, dengan mengaktifkan reseptor D2 pada otot sfingter esofagus bagian bawah (LES) dan lambung (fundus dan antrum). Sehingga blokade metoklopramid pada reseptor dopamine tersebut akan memberikan efek kontraksi pada LES. Metoklopramid juga menghambat pelepasan asetilkolin dari neuron kolinergik misenterik intrinsik dengan mengaktifkan D2 pre-junctional reseptor, yang mengarah ke penghambatan tidak langsung dari otot lambung. Metoklopramid meningkatkan motilitas usus dengan tiga mekanisme berikut yaitu penghambatan presinaptik dan postsinaptik reseptor D2, stimulasi reseptor 5-HT4 presinaptik dan antagonis reseptor muskarinik presinaptik. Stimulasi pada 5-HT4 menyebabkan pelepasan asetilkolin, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES) dan tonus lambung, peningkatan tekanan intragastrik, peningkatan koordinasi antroduodenal dan percepatan pengosongan lambung. Secara keseluruhan, metoklopramid menyebabkan peningkatan pengosongan lambung dengan meningkatkan kontraksi antral serta menurunkan relaksasi fundus postprandial. Namun, sifat prokinetik metoklopramid terbatas pada usus proksimal (Lakshmanan, 2021; A. Lee & Kuo, 2010; McQuaid, 2020).

Farmakokinetika

Metoklopramid dapat diberikan secara intravena, intramuskular atau secara oral dengan mula kerja pada 1-3 menit untuk intravena, 10-15 menit untuk intramuskular, dan 30-60 menit untuk oral. Waktu paruh metoklopramid adalah 5-6 jam dengan durasi aksi 1-2 jam (C. M. Chow et al., 2010).

Efek Samping

Karena risiko gejala ekstrapiramidal, metoklopramid harus digunakan dengan hati-hati jika digunakan dalam kombinasi dengan antagonis dopamin lainnya seperti olanzapin atau haloperidol (Gravatt et al., 2020). Sebagian besar antagonis reseptor dopamin dapat menembus sawar darah otak dan dapat memblokir dopaminergik jalur lain di otak yang dapat menyebabkan terjadinya gejala ekstrapiramidal seperti akathisia, distonia, kejang, hipertonia, tardive dyskinesia dan Parkinsonisme (Heckroth et al., 2021; Wilhelm & Lipari, 2019). Gejala tersebut bisa terjadi setelah pemberian dosis pertama metoklopramid (paling sering dalam 24-72 jam pertama), tetapi lebih sering terjadi setelah beberapa dosis. Faktor risiko untuk kejadian neurologis yang serius adalah penggunaan dosis tinggi, masa pengobatan yang lama, dan pada pasien anak-anak atau lanjut usia. Tardive dyskinesia dan Parkinson umumnya terlihat setelah penggunaan jangka panjang, sedangkan distonia dan akathisia dapat terjadi setelah dosis tunggal (Valkova et al., 2014).

Pada tahun 2009, *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika mengeluarkan “*Black Box warning*” untuk metoklopramid karena risiko tardive dyskinesia yang merupakan gangguan ekstrapiramidal ireversibel, yang meningkat dengan durasi dan dosis kumulatif. Risiko ini lebih besar pada pasien yang meminumnya selama lebih dari tiga bulan. Meskipun metoklopramid tetap satu-satunya obat yang disetujui untuk pengobatan dan menghilangkan gejala akut dan berulang gastroparesis diabetes, FDA menyarankan untuk tidak menggunakan lebih dari 12 minggu kecuali kasus luar biasa (Heckroth et al., 2021; Wilhelm & Lipari, 2019). *European Medicines Agency* (EMA) tidak lagi mengindikasikan metoklopramid untuk gastroparesis dan membatasi penggunaannya paling lama 5 hari. Metoklopramid hanya boleh digunakan sebagai pilihan lini kedua untuk CINV dan PONV. Metoklopramid kontraindikasi pada anak di bawah 1 tahun. Dosis

maksimum yang akan digunakan orang dewasa dan anak-anak adalah 30 mg setiap hari (Shakhatreh et al., 2019).

Tabel 4. Profil Efek Samping Metoklopramid dan Terapinya

Efek Samping	Onset	Angka Kejadian	Terapi
Kantuk, Gelisah, kelelahan	Akut	10%	Penurunan dosis metoklopramid
Distonia akut	Akut (24-72 jam)	0,2-6%	Benzodiazepine, benzitropine, diphenhydramine
Akathisia	Akut	10-25% (iv)	Penurunan dosis metoklopramid, beta bloker, antikolinergik, benzodiazepine
Depresi, Kecemasan	Subakut	Tidak dilaporkan	Hentikan penggunaan metoklopramid
Hiperprolaktinemia	Subakut (3-21 hari)	7%	Kurangi penggunaan kronis atau hentikan pemakaian
Tardive Dyskinesia	Kronis (>12 pekan)	1%	TD menetap meskipun pemakaian dihentikan
Drug Induced Parkinsonism	Kronis (6 bulan pertama)	4%	Reversible dengan menghentikan pemakaian. Antikolinergik, amantadine
Toksisitas jantung	NA	jarang	Hentikan pemakaian metoklopramid

Sumber : (Shakhatreh et al., 2019)

Data menunjukkan bahwa risiko tardive dyskinesia dari metoklopramid cukup rendah yaitu sekitar 0,1% per 1000 pasien tahun. Angka tersebut jauh di bawah prevalensi yang dituliskan oleh American Gastroenterological Association yaitu sekitar 1%-10%. Kelompok berisiko tinggi adalah wanita lanjut usia, penderita diabetes, pasien dengan gagal hati atau ginjal, dan pasien dengan terapi obat antipsikotik, yang dapat menurunkan ambang batas komplikasi neurologis. Faktor risiko efek samping tersebut harus dipertimbangkan saat memulai penggunaan metoklopramid untuk gastroparesis (Al-Saffar et al., 2019).

Akathisia setelah pemberian metoklopramid intravena memiliki insiden 20 -25%. Pasien yang diberikan metoklopramid dengan infus lebih dari 15 menit memiliki penurunan risiko akathisia dibanding injeksi bolus 2 menit. Pasien juga dapat diberikan dosis profilaksis diphenhydramine, yang telah terbukti menghasilkan pengurangan relatif 60% dalam kejadian akathisia (Hendren et al., 2015). Dibandingkan dengan pemberian bolus, infus metoklopramid intravena mengurangi munculnya efek samping ekstrapiramidal. Reaksi EPS bisa terjadi antara 24-48 jam setelah pemberian metoklopramid dan menghilang 24 jam setelah penghentian pemberian obat (Cavero-Redondo et al., 2015).

Insiden distonia akut akibat metoklopramid sekitar 0,2% dengan dominasi wanita. Faktor risiko tidak jelas, meskipun penggunaan parenteral dan dosis tinggi diyakini lebih mungkin terkait dengan distonia akut. Mekanismenya masih belum jelas, tetapi durasi gejala ini sesuai dengan t_{1/2} obat. Diphenhydramine intravena dapat digunakan untuk pemulihan distonia. Terkadang gambaran klinis mungkin meniru ensefalitis akut atau penyakit otak lainnya. Parkinsonisme merupakan efek yang paling jarang terjadi, faktor risikonya berupa penggunaan jangka panjang, perempuan, usia lanjut, diabetes melitus dan polifarmasi (Valkova et al., 2014).

Sebuah penelitian di Indonesia yang membandingkan efektivitas dan potensi efek samping metoklopramid dengan ondansetron intravena pada pasien penyakit dalam di IGD menunjukkan bahwa terjadi kekakuan otot wajah pada 2 dari 87 pasien yang mendapat metoklopramid intravena

dan tidak teramati adanya efek samping ekstrapiramidal lainnya selama 4 hari pengamatan (Suprapti et al., 2025).

Kontraindikasi

Metoklopramid kontraindikasi pada pasien selama 3-4 hari setelah operasi gastrointestinal, epilepsy, perdarahan saluran cerna, Obstruksi saluran cerna, perforasi gastrointestinal, feokromositoma. Peringatan pada pasien asma, alergi atopik, bradikardia, gangguan konduksi jantung, Penyakit Parkinson, ketidakseimbangan elektrolit yang tidak terkoreksi, anak, geriatric dan dewasa muda (BNF 83, 2022).

Domperidon

Domperidon sangat mirip dengan metoklopramid dimana keduanya memiliki dua efek yaitu antiemetik sentral dan prokinetik lambung. Namun, tidak seperti metoklopramid, domperidon sangat sedikit menembus sawar darah otak sehingga hampir tidak ada efek samping ekstrapiramidal. Domperidon juga tidak merangsang reseptor 5HT₄. Domperidon dapat menyebabkan perpanjangan QT, aritmia ventrikel, dan kematian jantung mendadak.

Pada tahun 2014 *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* Eropa membatasi penggunaan domperidon dikarenakan efek samping tersebut. *European Medicines Agency (EMA)* merekomendasikan untuk membatasi dosis domperidon pada orang dewasa hingga 30 mg/hari dan penggunaannya dibatasi kurang dari 1 minggu. Demikian pula, FDA telah membatasi akses terhadap domperidon dikarenakan alasan yang sama. Domperidon juga dapat menyebabkan hiperprolaktinemia yang dapat menyebabkan ginekomasti, payudara melunak dan ketidakteraturan menstruasi. Sehingga domperidon diindikasikan untuk stimulasi laktasi postpartum. Dosis awal yang biasa adalah 20 mg empat kali sehari dengan dosis maksimum yang dianjurkan 120mg/hari (Heckroth et al., 2021).

c. Antagonis Reseptor Neurokinin-1

Indikasi

Antagonis reseptor neurokinin-1 (NK1RAs) terutama digunakan untuk pencegahan dan pengobatan mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi (CINV), terutama pada pasien yang menjalani regimen kemoterapi dengan emetogenisitas tinggi atau sedang. Aprepitant dan prodrugs intravena-nya, fosaprepitant, sering digunakan dalam kombinasi dengan antagonis reseptor 5-HT₃ dan kortikosteroid seperti deksametason untuk meningkatkan efektivitas antiemetik (Abé et al., 2023; Meyer et al., 2023; Park et al., 2020). Selain itu, NK1RAs juga digunakan dalam pengelolaan PONV (postoperative nausea and vomiting), yang berkontribusi pada strategi profilaksis multimodal untuk mengurangi mual dan muntah pasca operasi, yang dapat menghambat pemulihan dan meningkatkan lama tinggal di rumah sakit (Inano et al., 2024; Meyer et al., 2023).

Mekanisme Kerja

Antagonis reseptor NK1, seperti aprepitant, bekerja dengan menghambat aksi substansi P, suatu neuropeptida yang terlibat dalam refleksi muntah, pada reseptor neurokinin-1 di sistem saraf pusat dan perifer. Dengan memblokir reseptor ini, NK1RAs mengganggu jalur sinyal emetik yang memicu mual dan muntah. Mekanisme ini sangat efektif terhadap fase tertunda CINV, yang dimediasi oleh substansi P sebagai bagian dari respons alami tubuh terhadap kemoterapi (Devi, 2023; Muñoz & Coveñas, 2020). Selain itu, pemahaman tentang peran reseptor NK1 dalam respons otonom telah menunjukkan potensi aplikasi lebih lanjut, termasuk pengelolaan nyeri (Kim et al., 2022; Kurogochi et al., 2022).

Farmakokinetik

Farmakokinetik aprepitant menunjukkan penyerapan yang cepat, dengan konsentrasi plasma puncak tercapai dalam 4 jam setelah pemberian oral. Aprepitant menunjukkan ikatan protein sedang (sekitar 95%) dan dimetabolisme terutama oleh enzim cytochrome P450, terutama CYP3A4, yang dapat berinteraksi dengan obat-obatan lain yang menggunakan jalur ini (liu et al., 2023; Muñoz & Coveñas, 2020). Waktu paruh aprepitant berkisar antara 9 hingga 13 jam,

memungkinkan dosis harian sekali dalam protokol konvensional (Abé et al., 2023; Liu et al., 2023).

Efek Samping

Efek samping umum yang terkait dengan NK1RAs termasuk kelelahan, pusing, diare, dan reaksi alergi seperti ruam atau gatal-gatal (Kolorz et al., 2021). Efek samping yang lebih jarang namun lebih serius mencakup gangguan enzim hati dan interaksi dengan kontrasepsi hormonal, yang dapat mengurangi efektivitasnya (Devi, 2023; Kolorz et al., 2021). Insidensi efek samping ini bervariasi tergantung pada kesehatan umum individu, obat lain yang digunakan, dan regimen kemoterapi spesifik (Park et al., 2020; M. P. Singh et al., 2024).

Kontraindikasi

Kontraindikasi utama untuk penggunaan NK1RAs adalah hipersensitivitas terhadap obat atau komponennya. Obat ini umumnya tidak dianjurkan untuk pasien dengan gangguan hati berat karena dimetabolisme melalui hati (Abé et al., 2023; Liu et al., 2023). Hati-hati juga perlu diterapkan pada pasien yang mengonsumsi obat-obatan yang menginduksi atau menghambat CYP3A4 dengan kuat, karena hal ini dapat memengaruhi kadar aprepitant dan berpotensi menyebabkan kegagalan terapeutik atau peningkatan toksisitas (Park et al., 2020; M. P. Singh et al., 2024).

d. Antagonis Histamin

Indikasi

Antihistamin golongan pertama, seperti difenhidramin, dimenhidrinat, doxylamine, dan meclizine, umumnya digunakan untuk mencegah dan mengobati mual dan muntah yang disebabkan oleh mabuk perjalanan, vertigo, atau sakit kepala migrain, yang diduga berkaitan dengan tingginya konsentrasi histamin-1 dan reseptor kolinergik muskarinik dalam sistem vestibular. Antihistamin generasi pertama ini memiliki aktivitas antiemetik yang efektif dalam mengelola mual yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan, sementara antihistamin generasi kedua, seperti cetirizine dan fexofenadine, ditemukan tidak efektif dalam mengatasi mabuk perjalanan (Gravatt et al., 2020; Wilhelm & Lipari, 2019).

Selain itu, antihistamin seperti difenhidramin dan prometazin sering digunakan untuk mengatasi mual dan muntah yang terkait dengan efek pasca operasi, serta dalam beberapa protokol kemoterapi dengan emetogenisitas rendah atau sedang. Obat-obat ini efektif dalam meredakan mual yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan, serta digunakan dalam pengelolaan mual pasca operasi dan pada pasien kemoterapi untuk mengurangi gejala mual (Al-Salloum et al., 2022; Bonnesen et al., 2023).

Kombinasi doxylamine dan vitamin B6 (piridoksin) juga efektif dalam mengatasi mual dan muntah pada wanita hamil, khususnya untuk kondisi hiperemesis gravidarum (NVP) (Gravatt et al., 2020).

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja utama dari antiemetik golongan antihistamin melibatkan antagonisme terhadap reseptor H1 di sistem saraf pusat, yang memiliki peran penting dalam memodulasi pusat muntah yang terletak di medula oblongata. Dengan menghambat reseptor H1, antihistamin mengurangi rangsangan pada pusat muntah, sehingga efektif dalam mencegah dan mengurangi gejala mual dan muntah. Selain itu, beberapa antihistamin generasi pertama, seperti prometazin, juga memiliki sifat antikolinergik, yang lebih meningkatkan efikasi antiemetik mereka, terutama dalam mengatasi mabuk perjalanan (Bonnesen et al., 2023).

Farmakokinetik

Antihistamin generasi pertama, seperti difenhidramin dan prometazin, cepat diserap setelah pemberian oral, dengan konsentrasi puncak plasma tercapai dalam 1 hingga 3 jam setelah pemberian. Obat-obat ini dimetabolisme terutama di hati dan diekskresikan melalui urin (Brahmbhatt et al., 2023; Li et al., 2024). Kecepatan onset aksi yang cepat ini sangat menguntungkan dalam pengaturan akut, seperti mengatasi mual dan muntah yang muncul tiba-tiba, seperti pada mabuk perjalanan atau pasca operasi.

Efek Samping

Efek samping dari antihistamin cukup signifikan. Reaksi samping umum termasuk sedasi, pusing, mulut kering, dan konstipasi—efek-efek ini disebabkan oleh kemampuan antihistamin untuk melintasi sawar darah-otak dan berinteraksi dengan reseptor sistem saraf pusat (Athavale et al., 2020; Beaucage-Charron et al., 2022; Li et al., 2024). Salah satu perhatian utama adalah potensi perpanjangan interval QTc, yang berhubungan dengan berbagai obat antiemetik, sehingga memerlukan kehati-hatian dalam penggunaannya bersama obat lain, terutama pada pasien yang menjalani regimen kemoterapi yang kompleks (Jha, 2022; Khan, 2023). Oleh karena itu, pemantauan ketat sangat diperlukan, terutama pada individu dengan riwayat gangguan jantung.

Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk penggunaan antiemetik golongan antihistamin meliputi hipersensitivitas terhadap obat atau komponennya, asma berat, atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), karena efek sedatif antihistamin dapat memperburuk masalah pernapasan (Bonnesen et al., 2023). Selain itu, kehati-hatian perlu diterapkan pada populasi lanjut usia, karena mereka lebih rentan terhadap efek samping dan interaksi obat yang dapat memperburuk kondisi mereka (Athavale et al., 2020; Bonnesen et al., 2023).

e. Antikolinergik

Indikasi

Antiemetik golongan antimuskarinik, seperti skopolamin, digunakan untuk pencegahan dan pengobatan mual dan muntah yang disebabkan oleh mabuk perjalanan, kecemasan terkait anestesi, serta mual dan muntah pasca operasi (PONV). Obat ini efektif dalam mengatasi mual yang berkaitan dengan gangguan vestibular atau ketidaknyamanan viseral yang muncul akibat pergerakan, serta dalam mengelola mual yang berhubungan dengan anestesi atau pasca operasi (Casadio et al., 2024; Farhan, 2023). Skopolamin sering digunakan dalam pengelolaan mabuk perjalanan yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan pada sistem vestibular.

Mekanisme Kerja

Antiemetik golongan antimuskarinik bekerja dengan memblokir reseptor muskarinik asetilkolin di sistem saraf pusat dan sistem vestibular. Dengan menghambat aksi asetilkolin pada reseptor ini, skopolamin mengurangi rangsangan yang menyebabkan muntah, khususnya yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan atau ketidaknyamanan viseral (Casadio et al., 2024; Farhan, 2023). Mekanisme kerja ini sangat efektif untuk mencegah dan mengurangi gejala mual pada pasien yang mengalami gangguan vestibular atau mual pasca operasi.

Farmakokinetik

Obat-obat antimuskarinik seperti skopolamin dapat diberikan secara transdermal atau intravena, dengan konsentrasi plasma puncak tercapai dalam waktu 1 hingga 2 jam setelah aplikasi. Ketika diberikan melalui patch transdermal, efeknya dapat bertahan hingga 72 (Dantas et al., 2022; Farhan, 2023). Skopolamin dimetabolisme terutama di hati, dan eliminasi obat ini terjadi melalui urin. Waktu paruh yang moderat mendukung efektivitas klinis obat ini dalam jangka waktu yang cukup lama (Farhan, 2023).

Efek Samping

Efek samping umum yang terkait dengan penggunaan antiemetik golongan antimuskarinik termasuk mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, retensi urin, dan sedasi (Dantas et al., 2022; Lisi, 2021). Penggunaan skopolamin pada populasi lansia harus dilakukan dengan hati-hati, karena efek sampingnya dapat meningkatkan risiko penurunan kognitif, termasuk demensia, yang mempengaruhi sebagian besar pasien usia lanjut (Dantas et al., 2022). Efek sedatif yang ditimbulkan juga dapat meningkatkan risiko terjatuh dan komplikasi fisik lainnya pada individu yang lebih tua (Dantas et al., 2022; Lisi, 2021). Selain itu, potensi delirium antikolinergik menuntut pemantauan yang ketat pada populasi yang rentan (Yakey et al., 2023).

Kontraindikasi

Kontraindikasi utama untuk penggunaan antiemetik golongan antimuskarinik mencakup glaukoma sudut sempit, retensi urin, dan beberapa jenis obstruksi gastrointestinal, di mana pengurangan motilitas dapat memperburuk kondisi yang mendasarinya (Farhan, 2023; Lisi,

2021). Selain itu, hati-hati juga perlu diterapkan pada individu dengan gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya atau mereka yang sangat bergantung pada asetilkolin untuk fungsi tubuh lainnya (Lisi, 2021).

f. Kortikosteroid

Kortikosteroid, terutama deksametason dan prednison, sangat penting dalam pengelolaan mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV), mual dan muntah pasca operasi (PONV), serta kondisi medis lainnya. Kortikosteroid umumnya digunakan sebagai bagian dari regimen kombinasi antiemetik karena efek multifasetnya, termasuk sifat anti-inflamasi dan immunosupresif. Penggunaannya sering kali dikombinasikan dengan antiemetik lain, seperti antagonis reseptor 5-HT₃, untuk meningkatkan efektivitas pengobatan, terutama pada pasien yang menerima kemoterapi dengan tingkat emetogenisitas tinggi (Manyega et al., 2022; Muşetescu et al., 2021).

Mekanisme kerja kortikosteroid sebagai antiemetik belum sepenuhnya dipahami, tetapi mereka diyakini bekerja dengan memodulasi respons sistem saraf pusat terhadap mual dan muntah. Kortikosteroid mungkin meningkatkan efektivitas antagonis reseptor 5-HT₃ dan antiemetik lainnya dengan mengganggu mediator inflamasi dan memodulasi aktivitas neurotransmitter di pusat muntah otak (Athavale et al., 2020; Kaye et al., 2025). Sinergi ini sangat terlihat pada pasien yang menjalani kemoterapi emetogenik tinggi, di mana kombinasi kortikosteroid dengan antiemetik lainnya dapat meningkatkan hasil pengobatan (Báez-Gutiérrez et al., 2024).

Tabel 3. Obat Antiemetik, Dosis dan Efek sampingnya

Obat Antiemetik	Dosis Dewasa	Efek Samping
Antikolinergik		
Scopolamin	TD: 1,5mg patch \geq 1jam sebelum prosedur, 4 jam sebelum pemicu mabuk kendaraan, ulang setiap 72 jam prn	Sering: mulut kering, mengantuk, pandangan buram Sangat jarang: halusinasi, disorientasi, pusing
Antihistamin		
Cyclizine	PO: 50mg/4-6jam prn	Sering: sedasi, mulut kering, konstipasi Jarang: bingung, pandangan kabur, retensi urin
Dimenhydrinate	PO: 50-100mg/4-6jam prn	
Diphenhydramine	PO: 25-50 mg/4-6jam prn IV/IM: 10-50 mg/2-4jam prn	
Doxylamine	PO: 20-40mg/24 jam prn	
Hydroxyzine	PO/IV/IM: 25-100mg/4-6 jam prn	
Meclizine	PO: 12,5-25mg/12-24 jam prn	
Phenothiazines		
Chlorpromazine	PO: 10-25mg/4-6 jam prn IV/IM: 25-50mg/4-6jam prn	Sering: sedasi, letargi, kulit sensitif Jarang: efek kardiovaskular, EPS, jaundice kolestatik, hiperprolaktinemia Hindari untuk pediatri, jika perlu gunakan dosis terendah
Prochlorperazine	PO: 5-10mg 3-4x prn	
Promethazine	PO/IM/IV /Supp: 12,5-25mg/4-6 jam prn	
Butyrophenones		
Droperidol	IM/IV: 0,625-2,5 mg/4-6 jam prn	Sering: sedasi, hipotensi, takikardi Jarang: EPS, pusing, peningkatan TD, dingin, halusinasi, perpanjangan QT
Haloperidol	PO/IV/IM: 0,5-5mg/12 jam prn	
Benzamides		
Domperidon	PO: 10-20 mg/4-8 jam prn Supp: 30-60 mg/4-8 jam prn	Sering: Sedasi, gelisah, diare (metoklopramid), agitasi, depresi CNS Jarang: EPS, hipotensi, sindrom neuroleptic, takikardi, perpanjangan QT, sindrom serotonin
Metoklopramid	PONV: 10-20 mg PO/IV/IM minimal saat mulai anestesi CINV profilaksis: 1-2 mg/kg PO/IV setiap 2-4 jam	
Trimethobenzamide	IM: 200mg 2-4 kali prn	
Kortikosteroid		
Methylprednisolone	PO/IV: 125-500mg/6 jam terbagi dalam 4 dosis	

Obat Antiemetik	Dosis Dewasa	Efek Samping
Cannabinoids		
Dronabinol	PO: 5-15mg/m ² tiap 2-4 jam prn	Sering: mengantuk, uuforia, gangguan tidur, vasodilatasi, gangguan penglihatan, disforia Jarang: diare, flusing, tremor, mialgia
Nabilone	PO: 1-2mg 2-3 kali prn	
Benzodiazepines		
Lorazepam	PO/IV: 0,5-2mg sebelum kemoterapi	Sering: sedasi, amnesia Sangat jarang: depresi nafas, ataxia, pandangan kabur, halusinasi
Alprazolam	PO: 0,5-2mg 3dd1 sebelum kemoterapi	
Antagonis Serotonin		
Dolasetron	CINV: KI karena perpanjangan QT PONV: 12,5mg IV 15 menit sebelum anestesi berakhir atau saat mual muntah atau 100mg PO 2 jam sebelum operasi	Sering: sakit kepala, perpanjangan QT Jarang: konstipasi, lemah, diare, demam, tremor, ataxia, pusing, nervous, haus, gangguan tidur, nyeri otot, sensasi hangat, sindrom serotonin Sangat jarang: peningkatan hepatic transaminase
Granisetron	CINV: 1 patch 24-48 jam sebelum kemoterapi, bisa digunakan sampai 7 hari	
Ondasetron	CINV: PO: 24mg dosis tunggal atau 8mg/12jam sebelum kemoterapi. IV: 0,15mg/kg maksimal 16mg, berikan 3x, dosis pertama 30 menit sebelum kemoterapi, ulangi 4 dan 8 jam setelahnya PONV: 4mg IV/IM sebelum induksi anestesi atau saat mual muntah atau PO 16 mg 1 jam sebelum induksi	
Palonosetron	CINV: 0,25 mg IV 30 menit sebelum kemoterapi, 0,5mg PO 1 jam sebelum kemoterapi PONV: 0,075mg IV sebelum induksi anestesi	
Antagonis Neurokinin-1 (NK-1)		
Aprepitant	CINV: 15mg IV 30menit sebelum kemoterapi pada hari pertama saja atau 125mg PO pada hari pertama, 1 jam sebelum kemoterapi diikuti 80mg pada hari kedua dan ketiga PONV: 40mg PO 3 jam sebelum induksi anestesi	Sering: Lelah, cegukan Jarang: pusing, sakit kepala, insomnia Sangat jarang: peningkatan hepatic transaminase
Rolapitant	CINV: 180mg PO pada hari pertama, 1-2 jam sebelum kemoterapi	
Netupitant	CINV: 300mg + polanosetron 0,5mg pada hari pertama 1jam sebelum kemoterapi	
Lain-lain		
Doxylamine/pyridoxine	PO: 10mg/tab, 2 tab PO saat tidur malam, titrasi sampai maksimal 4 dosis perhari untuk gejala yan lebih parah	Sama dengan anti histamin
Olanzapin	CINV: 10mg/ 24 jam PO hari 1-4 untuk kemoterapi dengan risiko ematogenik parah	Sedasi
Efek Samping → Sering: > 10%; Jarang: 1-10%; sangat jarang: < 1% (FDA)		

3. SIMPULAN

Mual dan muntah adalah gejala yang sering ditemukan dalam berbagai kondisi medis dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien, dehidrasi, gangguan elektrolit, dan malnutrisi. Mual muntah memiliki banyak etiologi dan melibatkan berbagai jalur patofisiologi yang kompleks, sehingga pemilihan antiemetik yang tepat sangat penting untuk mencapai efektivitas dan keamanan terapi. Berbagai golongan obat antiemetik telah dikembangkan untuk mengatasi mual dan muntah, termasuk antagonis 5-HT₃, antagonis dopamin D₂, antagonis NK-1, antihistamin, antimuskarinik, dan kortikosteroid. Setiap golongan obat memiliki mekanisme kerja yang unik dan profil efek samping yang berbeda. Oleh karena itu, pemilihan obat harus dilakukan dengan hati-hati, mempertimbangkan etiologi gejala, efektivitas obat, dan potensi efek samping yang mungkin timbul. Pendekatan pengobatan yang tepat sangat penting untuk menghindari komplikasi lebih lanjut dan meningkatkan hasil terapi secara keseluruhan.

4. SARAN

Dalam pengelolaan mual dan muntah, pemilihan antiemetik harus dilakukan dengan mempertimbangkan etiologi gejala, efektivitas obat, dan potensi efek samping yang mungkin timbul. Penggunaan kombinasi obat dari berbagai golongan antiemetik dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, terutama pada pasien dengan gejala mual dan muntah yang parah akibat kemoterapi atau pasca operasi. Selain itu, pendekatan non-farmakologis, seperti akupresur atau terapi alternatif lainnya, perlu dipertimbangkan sebagai pelengkap terapi farmakologis, terutama pada pasien dengan efek samping obat yang signifikan. Pemantauan yang cermat terhadap respon pasien terhadap terapi dan penyesuaian dosis berdasarkan kondisi individu juga penting untuk memastikan pengobatan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abé, M., Iihara, H., & Aogi, K. (2023). Fosnetupitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Short Review and Clinical Perspective. *Advances in Therapy*, 40(5), 1913–1925. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02474-5>
- Afacan, M. A. (2019). Comparison of the Effects of Metoclopramide and Ondansetron on Emergency Service Observation Times in Acute Gastroenteritis-Related Nausea and Vomiting Cases. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 52(2), 186–189. <https://doi.org/10.14744/semb.2019.80217>
- Al-Saffar, A., Lennernäs, H., & Hellström, P. M. (2019). Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterology and Motility*, April, 1–9. <https://doi.org/10.1111/nmo.13617>
- Al-Salloum, H. F., AL-Harbi, H. E., & Abdelazeem, A. H. (2022). Effectiveness of Antiemetic in Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adult Patients; An Oncology Center Experience. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 29(6), 1317–1325. <https://doi.org/10.1177/10781552221118634>
- Al Jassas, B., Khayat, M., Alzahrani, H., Asali, A., Alsohaimi, S., ALHarbi, H., AlQadi, M., AlQassim, M., Mutahar, A., & Mahbub, M. (2018). Gastroenteritis in adults. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 5(11), 4959. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20184250>
- Albazeer, E., Almahmoud, L., Al-Rshoud, F., Sallam, D., Albzea, W., Alenezi, R., Baradwan, S., & Abu-Zaid, A. (2022). Ondansetron versus metoclopramide for managing hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*, 19(2), 162–169. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.14367>
- Ansari, N., Ozgur, S. S., Giannetti, R., Powell, F. L., & Michael, P. (2023). An Interesting Presentation of Pneumomediastinum Secondary to Hyperemesis Gravidarum in the Second Trimester. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.48574>
- Aogi, K., Takeuchi, H., Saeki, T., Aiba, K., Tamura, K., Iino, K., Imamura, C. K., Okita, K., Kagami, Y., Tanaka, R., Nakagawa, K., Fujii, H., Boku, N., Wada, M., Akechi, T., Iihara,

- H., Ohtani, S., Okuyama, A., Ozawa, K., ... Hirata, K. (2020). Optimizing Antiemetic Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japan: Update Summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *International Journal of Clinical Oncology*, 26(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01818-3>
- Ashoor, T. M., Kassim, D. Y., & Esmat, I. M. (2022). A Randomized Controlled Trial for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Aprepitant/Dexamethasone vs. Mirtazapine/Dexamethasone. *Anesthesiology Research and Practice*, 2022, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/3541073>
- Athavale, A., Athavale, T., & Roberts, D. M. (2020). Antiemetic Drugs: What to Prescribe and When. *Australian Prescriber*, 43(2), 49–56. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.011>
- Báez-Gutiérrez, N., Suárez-Casillas, P., Pérez-Moreno, M. A., Goñi, C. B., & Martín, L. A. (2024). Antiemetic Prophylaxis Regimens in Haematologic Malignancies Patients Undergoing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Which Is the Best Standard of Care? A Systematic Review. *European Journal of Haematology*, 113(5), 564–575. <https://doi.org/10.1111/ejh.14282>
- Beaucage-Charron, J., Gaudet, L., Lamothe, S., Pelletier, C., Pépin, A.-S., Roy, V., Charpentier, F., Lordkipanidzé, M., Projean, D., Bouchard, P., & Picard, M. (2022). A Randomized Double-Blind Feasibility Study Comparing Cetirizine and Diphenhydramine in the Prevention of Paclitaxel-Associated Infusion-Related Reactions: The PREMEDI-F1 Study. *Supportive Care in Cancer*, 30(4), 3389–3399. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06734-4>
- BNF 83. (2022). *BNF 83: March 2022- September 2022*. www.sps.nhs.uk/ukdilias
- Boelig, R. C., Barton, S. J., Saccone, G., Kelly, A. J., Edwards, S. J., & Berghella, V. (2017). Interventions for treating hyperemesis gravidarum: A cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(18), 2492–2505. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805>
- Bonnesen, B., Rømer, V., Jensen, S. G., Wilcke, J. T., Janner, J., Bak, J. F., Johansson, S., Laursen, C. B., Pedersen, L., Eklof, J., Sivapalan, P., & Jensen, J. S. (2023). Sedating Antihistamine Treatment With Promethazine in Patients With Severe COPD With and Without Asthma: Death and Severe Exacerbations in a Nationwide Register Study. *European Clinical Respiratory Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.1080/20018525.2023.2250604>
- Brahmbhatt, H. K., Patel, N., Patel, T., & Sarkar, T. (2023). Premedication of Ranitidine and the Action of Hypersensitivity Reactions to Paclitaxel. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 13(04), 1646–1649. <https://doi.org/10.25258/ijddt.13.4.79>
- Casadio, C., Tassinari, E., Carloni, R., Rossi, R., Tenti, M. V., Fabbri, L., & Maltoni, M. (2024). Appropriateness of Mini-Invasive Approaches for Nausea and Vomiting Refractory to Medical Therapy in Palliative Care Setting: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, 17(1), 270–276. <https://doi.org/10.1159/000536218>
- Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Díez-Fernández, A., & Notario-Pacheco, B. (2015). Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Clinical Nursing*, 24(23–24), 3638–3646. <https://doi.org/10.1111/jocn.12984>
- Chen, Y., & Chang, J. (2020). Anti-emetic Drugs for Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting After Craniotomy: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 7(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00040>
- Choi, E. K., Park, S., Park, C., & Lim, J. A. (2021). Comparison of Palonosetron With Combined Palonosetron and Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy. *Medicine*, 100(33), e26997. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026997>
- Chow, C. M., Leung, A. K. C., & Hon, K. L. (2010). Acute gastroenteritis: From guidelines to

- real life. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 3(1), 97–112. <https://doi.org/10.2147/ceg.s6554>
- Chow, R., Herrstedt, J., Aapro, M., Chiu, L., Lam, H., Prsic, E. H., Lock, M., DeAngelis, C., & Navari, R. M. (2021). Olanzapine for the Prophylaxis and Rescue of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review, Meta-Analysis, Cumulative Meta-Analysis and Fragility Assessment of the Literature. *Supportive Care in Cancer*, 29(7), 3439–3459. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05935-7>
- Dantas, L. P., Forte, A. R. C. C., Lima, B. C. C., Sousa, C. N. S. de, Vasconcelos, E. C., Lessa, P. H. C., Vieira, R. F., Patrocínio, M. C. A., & Vasconcelos, S. M. M. (2022). Treatment of Bladder Dysfunction With Solifenacin: Is There a Risk of Dementia or Cognitive Impairment? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55. <https://doi.org/10.1590/1414-431x2021e11721>
- Derry, S., Faura, C., Edwards, J., Mcquay, H. J., & Moore, R. A. (2013). Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003227.pub3>
- Devi, S. (2023). Role of Aprepitant in Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. *Pijr*, 19–22. <https://doi.org/10.36106/paripex/7000966>
- Donohue, A. K., Latyshenko, I. V., Sugden, L. F., Kozloski, R. M., & McCartt, J. (2025). Small Bowel Obstruction Secondary to Partial Malrotation of the Gut: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.77031>
- Eliassen, A., Kornholt, J., Mathiasen, R., Wadt, K., Stoltze, U. K., Brok, J., Rechnitzer, C., Schmiegelow, K., & Dalhoff, K. (2021). Background Sensitivity to Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Response to Antiemetics in Paediatric Patients: A Genetic Association Study. *Pharmacogenetics and Genomics*, 32(2), 72–78. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000460>
- Farhan, A. S. (2023). Intravenous Hyoscine Butylbromide “Scopolamine” for the Treatment of Extrapyraxidal Symptoms: a Case Report. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 35(27), 41–44. <https://doi.org/10.9734/jpri/2023/v35i277445>
- Freedman, S. B., Pasichnyk, D., Black, K. J. L., Fitzpatrick, E., Gouin, S., Milne, A., Hartling, L., Johnson, D., Robert, R., Joubert, G., Doan, Q., Williamson, J., Aucoin, L., Jabbour, M., & Klassen, T. (2015). Gastroenteritis therapies in developed countries: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(6), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128754>
- Furyk, J. S., Meek, R. A., & Egerton-Warburton, D. (2015). Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010106.pub2>
- Gemelli, C. R., Santana, J. R. dos S., Libório, É. L. F., Mendes, R. de C. D., Justo, V. C., Schwengber, M. A., Duarte, C. N., & Barreto, N. N. G. (2022). Causes of Interruption of Enteral Nutritional Therapy in Critical Patients: A Literature Review. *International Journal of Health Science*, 2(32), 2–5. <https://doi.org/10.22533/at.ed.1592322223066>
- Gonzalez, Z., & McCallum, R. W. (2020). Status of Brain Imaging in Gastroparesis. *Gastrointestinal Disorders*, 2(2), 58–70. <https://doi.org/10.3390/gidisord2020006>
- Gravatt, L. A. H., Donohoe, K. L., L., M., & Gatesman. (2020). Nausea and Vomiting. In J. T. Dipiro, G. C. Yee, L. M. Posey, S. T. Haines, T. D. Notin, & V. Ellingrod (Eds.), *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (11th ed., pp. 1560–1602). McGraw Hill.
- Ha, N.-Y., & Kim, J. (2024). Acupuncture and Electroacupuncture for Cyclic Vomiting Syndrome With Tachygastria in an Adult: A Case Report. *Medicine*, 103(51), e40830. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000040830>
- Harkins, A. E., Iswara, A. T., Jackson, K. A., Low, J. W. L., Napier, E., & Hickey, M. C. (2024). Minimal Adverse Events Occur When Inducing Emesis With Apomorphine in Brachycephalic, Mesocephalic, and Dolichocephalic Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(3), 1–5. <https://doi.org/10.2460/javma.23.08.0472>
- Hayashi, T., Shimokawa, M., Matsuo, K., Nishimura, J., Iihara, H., Nakano, T., & Egawa, T. (2020). 5HT₃RA Plus Dexamethasone Plus Aprepitant for Controlling

- Delayed Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Colorectal Cancer. *Cancer Science*, 112(2), 744–750. <https://doi.org/10.1111/cas.14757>
- Heckroth, M., Luckett, R. T., Moser, C., Parajuli, D., & Abell, T. L. (2021). Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. In *Journal of Clinical Gastroenterology* (Vol. 55, Issue 4). <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001485>
- Hendren, G., Aponte-Feliciano, A., & Kovac, A. (2015). Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 11(11), 1753–1767. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1080688>
- Herrstedt, J., Roila, F., Warr, D., Celio, L., Navari, R. M., Hesketh, P. J., Chan, A., & Aapro, M. S. (2017). 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 25(1), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3313-0>
- Hesketh, P. J., Kris, M. G., Basch, E., Bohlke, K., Barbour, S. Y., Clark-Snow, R. A., Danso, M. A., Dennis, K., Dupuis, L. L., Dusetzina, S. B., Eng, C., Feyer, P. C., Jordan, K., Noonan, K., Sparacio, D., Somerfield, M. R., & Lyman, G. H. (2017). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 35(28), 3240–3261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4789>
- Hong, J. M., Han, Y.-H., Lee, D., Hwang, B. Y., Baik, J., Cho, A. R., Lee, H. J., & Kim, E. (2021). Comparison of Efficacy Between Palonosetron-Midazolam Combination and Palonosetron Alone for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Breast Surgery and Patient Controlled Analgesia. *Medicine*, 100(26), e26438. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026438>
- Ibrahim, N. A. M., Mansour, Y. S. E., & Sulieman, A. A. M. (2019). Antiemetic medications: Agents, current research, and future directions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 7–14. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3243134>
- Inano, H., Morimoto, Y., Kitagawa, K., Shibuya, A., Nakagomi, K., Ota, T., Anzo, Y., Miyauchi, R., Shono, A., Watanabe, K., & Otori, K. (2024). Comparing the Efficacy of Fosnetupitant, an NK₁ Receptor Antagonist in CDDP-Based Regimens, With That of Fosaprepitant and Aprepitant: A Retrospective Observational Study. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 47(3), 692–697. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00819>
- Isazadehfard, K., Entezariasl, M., Shahbazzadegan, B., Nourani, Z., & Shafaei, Y. (2017). The comparative study of ondansetron and metoclopramide effects in reducing nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Medica Iranica*, 55(4), 254–258.
- Jha, S. (2022). A Case Report on QTc Prolongation: Understanding the Medication Risks and Electrolyte Imbalance. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.21421>
- Kaye, A. D., Turpin, D. B., Shah, S., Abbott, B., Hollander, A. V., Burroughs, C. R., Myers, S. H., Ahmadzadeh, S., Mathew, J., Kaye, A. M., Shekoochi, S., & Varrassi, G. (2025). The Pharmacological and Clinical Roles of Antiemetics: A Narrative Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.77370>
- Khan, Z. (2023). Polypharmacy-Induced Long QT Syndrome in a Patient With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.36914>
- Kim, M.-S., Kim, B. Y., Saghetlians, A., Zhang, X., Okida, T., & Kim, S. Y. (2022). Anti-Nociceptive Effects of Dual Neuropeptide Antagonist Therapy in Mouse Model of Neuropathic and Inflammatory Pain. *The Korean Journal of Pain*, 35(2), 173–182. <https://doi.org/10.3344/kjp.2022.35.2.173>
- Koch, A., Cascorbi, I., Westhofen, M., Dafotakis, M., Klapa, S., & Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2018). The Neurophysiology and Treatment of Motion Sickness. *Deutsches Arzteblatt International*, 115(41), 687–696. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0687>
- Koch, K. L., & Hasler, W. L. (2016). Nausea and vomiting: Diagnosis and treatment. *Nausea and Vomiting: Diagnosis and Treatment*, 1–224. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-34076-0>
- Kolorz, J., Demir, S., Gottschlich, A., Beirith, I., Ilmer, M., Lüthy, D., Walz, C., Dorostkar, M. M., Magg, T., Hauck, F., Schweinitz, D. v., Kobold, S., Kappler, R., & Berger, M. (2021). The Neurokinin-1 Receptor Is a Target in Pediatric Rhabdoid Tumors. *Current Oncology*,

- 29(1), 94–110. <https://doi.org/10.3390/currenol29010008>
- Kuroguchi, K., Uechi, M., & Orito, K. (2022). Involvement of Neurokinin-1 Receptors in the Autonomic Nervous System in Colorectal Distension-Induced Cardiovascular Suppression in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1020685>
- Lakshmanan, M. (2021). Drugs Used in Acid Peptic Disorders. In A. Paul, N. Anandabaskar, J. Mathaiyan, & G. M. Raj (Eds.), *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology Volume 2 : Essentials of Systemic Pharmacology : From Principles to Practice* (2nd ed., pp. 553–567). Springer Nature Singapore Pte Ltd. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-981-33-6009-9>
- Lavecchia, M., Chari, R., Campbell, S., & Ross, S. (2018). Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *40*(7), 910–918. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.10.024>
- Lechien, J. R. (2024). Transoral Laser Microsurgery and Transoral Robotic Surgery in Aging Patients: A State-of-the-Art Review. *Clinical Interventions in Aging*, *Volume 19*, 2121–2132. <https://doi.org/10.2147/cia.s475037>
- Lee, A., & Kuo, B. (2010). Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab. NIH Public Access*, *5*(5), 653–662. <https://doi.org/https://doi.org/10.1586%2Ffeem.10.41>
- Lee, J., Como, K., Zhu, X., & Schildt, J. C. (2025). Ophthalmic Ropinirole Is an Equally Effective Emetic Agent in Healthy Dogs Compared to Intravenous Apomorphine. *Frontiers in Veterinary Science*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1554107>
- Lee, K., Kwon, C. Il, Yeniova, A. Ö., Koyanagi, A., Jacob, L., Smith, L., Lee, S. W., Rahmati, M., Shin, J. Y., Shin, J. Il, Cho, W., & Yon, D. K. (2024). Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *14*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54716-3>
- Li, L., Liu, R., Peng, C., Chen, X., & Li, J. (2024). *Pharmacogenomics for the Efficacy and Side Effects of Antihistamines*. <https://doi.org/10.22541/au.170668001.17208163/v1>
- Lin, C., Li, J., Wu, Q., Luo, T., & Zheng, Z. (2024). Postoperative Nausea and Vomiting in Female Patients Undergoing Laparoscopic Gastrointestinal Surgery With Double Prophylactic Therapy. *The Surgery Journal*, *10*(02), e25–e30. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787305>
- Lisi, D. M. (2021). *Assessing Anticholinergic Effects in Older Adults*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94555>
- liu, yongjun, Xue, fei, Liu, X., Qi, xiao, & Zhou, J. (2023). The Clinical Research Study for Fosaprepitant to Prevent Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *32*(6), 701–706. <https://doi.org/10.17219/acem/157061>
- Liu, L., Wu, W., Gong, L., & Zhang, M. (2020). Contralateral Spontaneous Rupture of the Esophagus Following Severe Emesis After Non-Intubated Pulmonary Wedge Resection. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01321-w>
- Mangold, S. A., & Das, J. M. (2022). *Neuroanatomy, Reticular Formation*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556102/>
- Manyega, K. M., Joseph, B. N., Rotkangmwa, O. C., & Dapar, M. P. (2022). Chemotherapy-Associated Nausea and Vomiting. *Annals of African Medicine*, *21*(2), 124–131. https://doi.org/10.4103/aam.aam_87_20
- McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., Bradley, J., Muirhead, C. R., Nelson-Piercy, C., Newbury-Birch, D., Norman, J., Shaw, C., Simpson, E., Swallow, B., Yates, L., & Vale, L. (2016). Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *316*(13), 1392–1401. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.14337>
- McQuaid, K. R. (2020). Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. In B. G. Katzung & T. W. Vanderah (Eds.), *Basic and Clinical Pharmacology 15th edition* (15th ed., pp. 1–49). McGraw-Hill Education.
- Medscape. (2022). *ondansetron (Rx)*. <https://reference.medscape.com/drug/zofran-zuplenz->

ondansetron-342052#10

- Meyer, T. A., Habib, A. S., Wagner, D., & Gan, T. J. (2023). Neurokinin-1 Receptor Antagonists for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 43(9), 922–934. <https://doi.org/10.1002/phar.2814>
- Milshtein, N. Y., Pres, S., DeRowe, A., & Rimon, A. (2024). Diagnosis of Fever Source Following Tonsillectomy and Adenoidectomy in the Pediatric Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, 40(6), 459–462. <https://doi.org/10.1097/pec.00000000000003122>
- Moayyedi, P. M., Lacy, B. E., Andrews, C. N., Enns, R. A., Howden, C. W., & Vakil, N. (2017). ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 988–1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>
- Mosa, A. S. M., Hossain, A. K. M. M., Lavoie, B. J., & Yoo, I. (2020). Patient-Related Risk Factors for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00329>
- Muñoz, M., & Coveñas, R. (2020). The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Aprepitant: An Intelligent Bullet Against Cancer? *Cancers*, 12(9), 2682. <https://doi.org/10.3390/cancers12092682>
- Muşetescu, A. E., Criveanu, C., Bobircă, A., Florescu, A., Bumbea, A. M., & Bobîrcă, F. (2021). *Applications of Corticosteroid Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98720>
- Naylor, R. J. (2002). Nausea and Vomiting. *Encyclopedia of the Human Brain*, 273–289. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00229-6>
- Niriella, M. A., Jayasena, H., Withanage, M., Devanarayana, N. M., & De Silva, A. P. (2022). Chronic nausea and vomiting: a diagnostic approach. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 16(4), 311–320. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2056016>
- Obal, D., Yang, D., & Sessler, D. I. (2014). Perioperative doses of ondansetron or dolasetron do not lengthen the qt interval. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(1), 69–80. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.008>
- Park, H. S., Won, H. S., An, H. J., Cho, S. S., Kim, H. H., Sun, D. S., Ko, Y. H., & Shim, B. Y. (2020). Elevated Serum Substance P Level as a Predictive Marker for Moderately Emetogenic Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: A Prospective Cohort Study. *Cancer Medicine*, 10(3), 1057–1065. <https://doi.org/10.1002/cam4.3693>
- Parkman, H. (2016). Idiopathic Gastroparesis. *Pmc*, 44(1), 12. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.11.015.Idiopathic>
- Picot, C., Berard, A., Grenet, G., Ripoché, E., Cucherat, M., & Cottin, J. (2020). Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Research*, 112(13), 996–1013. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1705>
- Piechotta, V., Adams, A., Haque, M., Scheckel, B., Kreuzberger, N., Monsef, I., Jordan, K., Kuhr, K., & Skoetz, N. (2021). *Wieland L, Skoetz N, Manheimer E, Pilkington K, Vempati R, Berman B. Yoga treatment for chronic non-specific low-back pain [Protocol]. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):Art. No.: CD010671. doi:10.1002/14651858.CD010671. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012775.pub2.Copyright*
- Popa, S., Chiarioni, G., David, L., Golea, G. I., & Dumitraşcu, D. L. (2020). Rare Causes of Emesis. *Medicine and Pharmacy Reports*, 93(2), 127–132. <https://doi.org/10.15386/mpr-1509>
- Rettura, F., Bronzini, F., Campigotto, M., Lambiase, C., Pancetti, A., Berti, G., Marchi, S., de Bortoli, N., Zerbib, F., Savarino, E., & Bellini, M. (2021). Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Frontiers in Medicine*, 8(November), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>
- Ruiqiang, Z., Yifen, Z., Ziqi, R., Wei, H., & Xiaoyun, F. (2021). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, interpretation and expectation. In *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* (Vol. 33, Issue 10).

- <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20211009-01442>
- Shakhatreh, M., Jehangir, A., Malik, Z., & Parkman, H. P. (2019). Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 13(8), 711–721. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645594>
- Si, X., Zhang, H., Ding, Q., Liu, G., Huang, L., & Sun, X. (2024). Retrospective Analysis of Real-world Prescribing Data for Managing Cisplatin-based Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in China. *Cancer Medicine*, 13(6). <https://doi.org/10.1002/cam4.7121>
- Singh, M. P., Gurunthalingam, M. P., Gupta, A., & Singh, J. (2024). Comparison of Aprepitant Versus Ondansetron for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Indian Journal of Anaesthesia*, 68(9), 762–775. https://doi.org/10.4103/ija.ija_106_24
- Singh, P., Yoon, S. S., & Kuo, B. (2016). Nausea: A review of pathophysiology and therapeutics. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(1), 98–112. <https://doi.org/10.1177/1756283X15618131>
- Souza, F. N. D., Silva, V. G. d., & Silva, A. S. d. (2023). Development of a Risk Classification Protocol for Cancer Patients in Home-Based Palliative Care. *Saúde Em Debate*, 47(138), 707–716. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202313824i>
- Sun, L., Xi, Y., Wen, X., & Zou, W. (2021). Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 16(9 September), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257584>
- Suprapti, B., Kurniawati, N., Puspitasari, A. D., Nugroho, C. W., & Maysaroh, I. (2025). Metoclopramide vs Ondansetron: Evaluation of Effectiveness and Side Effects. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 0(0 SE-Research Article). <https://doi.org/10.22146/ijp.13447>
- Tian, S.-C., Yang, J., Li, X., Huang, R., & Chen, J. (2024). Bibliometric and Visual Analysis of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (2004-2023). *Frontiers in Oncology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1377486>
- Valkova, M., Stamenov, B., Psychinska, D., Veleva, I., Dimitrova, P., & Radeva, P. (2014). Metoclopramide – Induced Extrapyramidal Signs and Symptoms – Brief Review of Literature and Case Report. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 20(6), 539–541. <https://doi.org/10.5272/jimab.2014206.539>
- Vaswani, B., Dattatreya, P. S., Bhagat, S., Patil, S., & Barkate, H. (2021). The Effectiveness of NEPA in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea Vomiting Among Chemo Naive Patients in an Indian Setting. *BMC Cancer*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08342-1>
- Weibel, S., Rücker, G., Lhj, E., Ni, P., Hm, H., Ol, J., Mayer, D., Riemer, M., Weibel, S., Rücker, G., Lhj, E., Ni, P., Hm, H., Ol, J., Mayer, D., Riemer, M., Ms, S., Raj, D., Backhaus, I., ... Kranke, P. (2020). *Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis (Review)*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012859.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Wilhelm, S., & Lipari, M. (2019). Nausea and Vomiting. In M. A. Chisholm-Burns, T. L. Schwinghammer, P. M. Malone, J. M. Kolesar, P. B. Bookstaver, & K. C. Lee (Eds.), *Pharmacotherapy Principles & Practice FIFTH EDITION* (5th ed., pp. 329–338). McGraw-Hill Education.
- Wilson, P. B., Russell, H., & Pugh, J. N. (2020). Anxiety May Be a Risk Factor for Experiencing Gastrointestinal Symptoms During Endurance Races: An Observational Study. *European Journal of Sport Science*, 21(3), 421–427. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1746836>
- Wu, H. lin, & Zhan, X. (2020). Effect of ondansetron on vomiting associated with acute gastroenteritis in a developing country: a meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, 179(8), 1181–1189. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03680-x>
- Yakey, B., Vohra, V., Martin, A., & King, A. (2023). Treatment of Pediatric Antimuscarinic Delirium With Oral Rivastigmine. *Oxford Medical Case Reports*, 2023(9). <https://doi.org/10.1093/omcr/omad096>

- Ye, Y., Yin, Y., Huh, S. Y., Almansa, C., Bennett, D., & Camilleri, M. (2022). Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology*, *162*(1), 109-121.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.064>
- Zersen, K. M., Peterson, N. W., & Bergman, P. J. (2020). Retrospective Evaluation of the Induction of Emesis With Apomorphine as Treatment for Gastric Foreign Bodies in Dogs (2010-2014): 61 Cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *30*(2), 209–212. <https://doi.org/10.1111/vec.12942>
- Zhong, W., Shahbaz, O., Teskey, G., Beever, A., Kachour, N., Venketaraman, V., & Darmani, N. A. (2021). Mechanisms of nausea and vomiting: Current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115797>