

## Hasil Penelitian

### Faktor Risiko dengan Angka Kejadian *Post Operative Nausea and Vomiting* pada Pasien yang Dilakukan Anestesi Spinal di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon Tahun 2022

Prily G. Lekatompessy<sup>1</sup>, Cokorda I. A. Devi<sup>2</sup>, Presli Glovrig Siahaya<sup>2</sup>, Is Ikhsan Hataul<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon

<sup>2</sup>Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon

*Corresponding Author e-mail: preslisiahaya@gmail.com*

#### Abstrak

**Pendahuluan:** *Postoperative Nausea and Vomiting* (PONV) atau mual dan muntah pascaoperasi merupakan efek samping yang sering terjadi setelah dilakukan tindakan anestesi. PONV dihubungkan dengan berbagai faktor, dan faktor tersebut dikategorikan ke dalam faktor risiko yang berhubungan dengan pasien, pembedahan, dan anestesi. PONV dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan di semua kalangan usia. Meski belum diketahui secara pasti, kebiasaan merokok dipercaya dapat mencegah terjadinya PONV. Selain itu, pemberian profilaksis ondansetron juga dapat mencegah terjadinya PONV. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan angka kejadian PONV pada pasien yang dilakukan anestesi spinal di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon tahun 2022. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan pada Februari-Maret 2022 dengan menggunakan teknik pengambilan sampel *total sampling* sebanyak 43 pasien yang menjalani pembedahan *lower abdomen* dan dilakukan anestesi spinal di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner yang diambil dari artikel “*Simplified Postoperative Nausea and Vomiting Impact Scale for Audit and Post-Discharge Review* dalam *British Journal of Anaesthesia*” yang telah dimodifikasi. Data dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan angka kejadian PONV pada pasien yang dilakukan anestesi spinal. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara umur ( $P=0,027$ ), jenis kelamin ( $P=0,008$ ), riwayat merokok ( $P=0,011$ ), dan riwayat profilaksis ondansetron ( $P=0,005$ ) dengan kejadian PONV pada pasien pascaoperasi *lower abdomen* dengan anestesi spinal. **Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan pentingnya mengetahui faktor risiko untuk mewaspadai terjadinya PONV pascaoperasi *lower abdomen* dengan anestesi spinal di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon.

**Kata Kunci:** PONV, Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, Profilaksis Ondansetron

### Abstract

**Introduction:** Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) is a side effect that often occurs after anesthesia. PONV is associated with various factors, these factors are categorized into risk factors related to patient, surgery, and anesthesia. PONV can occur in men and women of all ages. Although it is not known for certain, smoking is believed to prevent the occurrence of PONV. In addition, prophylactic administration of ondansetron can also prevent the occurrence of PONV. **Objective:** This study aims to determine the relationship between risk factors and the incidence of PONV in patients undergoing spinal anesthesia at Dr. M. Haulussy Ambon and Bhayangkara Hospital Ambon in 2022. **Methods:** This study is an observational analytic study with a cross sectional approach which was conducted in February-March 2022 by using a total sampling technique of 43 patients who underwent lower abdominal surgery and underwent spinal anesthesia at Dr. Hospital. M. Haulussy Ambon and Bhayangkara Hospital Ambon. The instrument used is a questionnaire taken from the article "Simplified Postoperative Nausea and Vomiting Impact Scale for Audit and Post-Discharge Review in the British Journal of Anaesthesia" that has been modified. Data were analyzed using the Chi-Square test to determine the relationship between risk factors and the incidence of PONV in patients undergoing spinal anesthesia. **Results:** The results showed that there was a significant relationship between age ( $P=0.027$ ), gender ( $P=0.008$ ), smoking history ( $P=0.011$ ), and history of ondansetron prophylaxis ( $P=0.005$ ) with the incidence of PONV in patients after lower abdominal surgery. with spinal anesthesia. **Conclusions:** This study shows the importance of knowing the risk factors to be aware of the occurrence of PONV after lower abdominal surgery with spinal anesthesia at Dr. M. Haulussy Ambon and Bhayangkara Hospital Ambon.

**Key words:** PONV, Age, Gender, Smoking, Ondansetron Prophylaxis

## PENDAHULUAN

Pembedahan atau operasi merupakan tindakan pengobatan dengan prosedur membuka bagian tubuh dengan membuat sayatan, melakukan intervensi pada organ target, dan diakhiri dengan penjahitan serta penutupan luka. Operasi dapat dibagi menjadi operasi minor dan operasi mayor. Operasi minor merupakan operasi yang secara umum bersifat selektif, bertujuan untuk memperbaiki fungsi tubuh, mengangkat lesi pada kulit, dan memperbaiki deformitas ringan, contohnya mengangkat tumor jinak, kista pada kulit, sirkumsisi, ekstraksi kuku, dan penanganan luka. Operasi mayor merupakan operasi

yang relatif bersifat *urgent* dan darurat, serta umumnya bertujuan untuk menyelamatkan nyawa, mengangkat atau memperbaiki bagian tubuh, dan memperbaiki fungsi tubuh, contohnya apendektomi, nefrektomi, kolostomi, histerektomi, mastektomi, amputasi, dan operasi akibat trauma.<sup>1</sup>

Jumlah pasien yang memerlukan tindakan operasi selalu mengalami peningkatan setiap tahunnya. Tercatat di tahun 2011 terdapat 140 juta pasien di seluruh rumah sakit di dunia, sedangkan pada tahun 2012 data mengalami peningkatan sebesar 148 juta jiwa. Di Indonesia, diperkirakan jumlah tindakan operasi sebanyak 1,2 juta tindakan setiap

tahunnya. Setiap tindakan operasi tersebut akan selalu diikuti dengan prosedur anestesi, termasuk anestesi spinal.<sup>2</sup>

Anestesi spinal adalah suatu tindakan memasukkan obat anestesi lokal ke ruang subarakhnoid yang bertujuan untuk menghilangkan sensasi dan memblokir fungsi motorik. Anestesi spinal menekan sistem saraf simpatis sehingga pada usus terjadi peningkatan kontraksi, tekanan intralumen, dan terjadi relaksasi sfingter.<sup>3</sup>

Ada beberapa efek samping yang terjadi karena tindakan operasi, yaitu rasa nyeri di tempat dilakukan insisi, pneumonia, serta mual dan muntah yang ditimbulkan oleh tindakan anestesi dalam operasi. Mual dan muntah pascaoperasi atau *Postoperative Nausea and Vomiting* (PONV) adalah efek samping yang sering terjadi setelah tindakan anestesi, dimana 20% sampai 40% dari semua pasien yang dioperasi mengalami hal ini dan sebanyak 80% pasien yang termasuk dalam golongan *high risk* akan mengalami kondisi serupa.<sup>4,5</sup>

Penelitian Murakami (2017)<sup>6</sup> melaporkan angka kejadian mual dan muntah pascaoperasi sekitar 30-50% pasien, 70-80% pada pasien yang tergolong resiko tinggi, dan 30-40% pasien tetap mengalami mual dan muntah pascaoperasi walaupun telah mendapatkan pengobatan

profilaksis untuk mual dan muntah pascaoperasi.

Penelitian Halliday (2017)<sup>7</sup> melaporkan bahwa sebesar 65% pasien yang menjalani operasi akan mengalami mual pascaoperasi dan 34% di antaranya akan mengalami mual dan muntah berat sampai mengganggu aktivitasnya.

Terdapat beberapa faktor risiko yang sama terhadap munculnya *Postoperative Nausea* (PON) dan *Postoperative Vomiting* (POV), diantaranya adalah pasien yang berjenis kelamin perempuan, penggunaan *nitrous oxide*, riwayat penderita PONV atau *motion sickness*, dan riwayat penggunaan opioid selama periode *perioperative*. Selain itu, tindakan operasi abdominal termasuk dalam kategori *high risk* dalam insidensi munculnya PONV. Untuk PON sendiri, perempuan lebih sering mengalami dibanding laki-laki.<sup>5</sup>

## **METODE**

### **Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

### **Lokasi dan Sampel Penelitian**

Pengumpulan data dilakukan di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon pada bulan Februari–Maret 2022. Sampel dalam penelitian ini

adalah pasien yang menjalani operasi *lower abdomen* dengan anestesi spinal.

Pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling* dengan jumlah sampel 43.

### **Instrumen Penelitian**

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner yang merupakan daftar pertanyaan yang telah disusun dan diuji validitasnya yang akan diisi oleh subjek penelitian. Kuesioner yang digunakan yaitu *simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review*<sup>8</sup> yang telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan telah dimodifikasi.

### **Pengumpulan Data**

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan wawancara pasien setelah tindakan operasi. Wawancara didahului dengan pengisian *informed consent* dari calon responden.

### **Variabel Independen**

Variabel independen yang digunakan adalah faktor risiko PONV.

### **Variabel Dependen**

Variabel dependen dalam analisis ini adalah angka kejadian mual dan muntah (PONV).

### **Variabel Perancu**

Variabel perancu pada penelitian ini adalah durasi operasi yang lama.

### **Analisis Data**

Pada tahap awal, data dianalisis secara univariabel untuk mengetahui distribusi frekuensi yang disertakan dalam analisis ini. Tahap selanjutnya adalah analisis bivariabel dengan menggunakan uji statistik *chi square*. Data dianalisis dengan menggunakan program *Software Statistical packages for Social Science (SPSS) v.22*.

### **Etik**

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura. Seluruh calon responden mengisi lembaran *informed consent* terkait persetujuan untuk dilibatkan dalam penelitian ini setelah mendapat penjelasan dari pewawancara.

### **HASIL**

Total responden yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 43 pasien yang menjalani operasi *lower abdomen* dengan anestesi spinal di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon. Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas subjek penelitian mengalami PONV dengan jumlah 24 responden (56%). Kejadian PONV terbanyak ditemukan pada kategori umur 36-45 tahun sebesar 75%. Lebih dari separuh responden yang mengalami PONV berjenis kelamin perempuan (84%). Kejadian PONV terbanyak ditemukan pada

responden yang tidak memiliki riwayat merokok sebesar 81%. Sebanyak 8

responden (19%) masih mengalami PONV setelah diberikan profilaksis ondansetron.

**Tabel 1** Distribusi frekuensi responden berdasarkan variabel yang diteliti

Karakteristik	Kejadian PONV	
	Ya (%)	Tidak (%)
<b>PONV</b>	24 (56%)	19 (44%)
<b>Umur</b>		
17 – 25	16 (59%)	11 (41%)
26 – 35	2 (50%)	2 (50%)
36 – 45	3 (75%)	1 (25%)
46 – 55	2 (67%)	1 (33%)
56 – 65	1 (20%)	4 (80%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	3 (17%)	15 (83%)
Perempuan	21 (84%)	4 (16%)
<b>Riwayat Merokok</b>		
Merokok	3 (18%)	14 (82%)
Tidak Merokok	21 (81%)	5 (19%)
<b>Riwayat Profilaksis</b>		
	8 (19%)	35 (81%)

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara umur ( $P=0,027$ ), jenis kelamin ( $P=0,008$ ), riwayat merokok ( $P=0,011$ ), dan riwayat pemberian profilaksis ondansetron

( $P=0,005$ ) terhadap kejadian PONV pada pasien pascaoperasi *lower abdomen* menggunakan anestesi spinal dengan masing-masing  $p\text{-value} < 0,05$ .

**Tabel 2.** Hubungan Faktor Risiko dengan Angka Kejadian PONV pada Pasien yang Dilakukan Anestesi Spinal di RSUD DR. M. Haulussy Ambon dan RS Bhayangkara Ambon Tahun 2022

Karakteristik	Kejadian PONV		<i>p value</i>
	Ya (%)	Tidak (%)	
<b>Umur</b>			
17 – 25	16 (59%)	11 (41%)	
26 – 35	2 (50%)	2 (50%)	
36 – 45	3 (75%)	1 (25%)	0,027 (P<0,05)
46 – 55	2 (67%)	1 (33%)	
56 – 65	1 (20%)	4 (80%)	
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	3 (17%)	15 (83%)	0,008 (P<0,05)
Perempuan	21 (84%)	4 (16%)	
<b>Riwayat Merokok</b>			
Merokok	3 (18%)	14 (82%)	0,011 (P<0,05)
Tidak Merokok	21 (81%)	5 (19%)	
<b>Riwayat Profilaksis</b>			
	8 (19%)	35 (81%)	0,005 (P<0,05)

## PEMBAHASAN

### Hubungan Umur dengan Kejadian PONV

Pada penelitian didapatkan bahwa kategori umur 36-45 tahun berisiko tinggi untuk mengalami PONV dengan jumlah responden 3 (75%). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara umur dengan kejadian PONV  $P=0,027$  ( $P<0,05$ ). Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian Karnina dan Salmah (2022)<sup>9</sup> di RSUD Ulin

Banjarmasin. Penelitian dengan metode survei analitik observasional dengan menggunakan desain *cross sectional* yang melibatkan 104 sampel tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan kejadian PONV. Hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa usia <50 tahun berhubungan dengan terjadinya PONV. Pasien yang berusia lebih muda akan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami PONV daripada pasien yang berusia lebih tua ( $P=0,024$ ).

Hal ini dimungkinkan karena pasien dengan usia lanjut lebih mudah mengontrol mual dan muntah dibandingkan pasien yang berusia lebih muda. Pasien yang berusia lebih muda ada kecenderungan perubahan ke arah reaksi distonik akut.<sup>9</sup>

### **Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian PONV**

Pada penelitian didapatkan bahwa pasien berjenis kelamin perempuan berisiko tinggi untuk mengalami PONV dengan jumlah responden 21 (84%). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian PONV  $P=0,008$  ( $P<0,05$ ). Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian Karnina dan Salmah (2022)<sup>9</sup> di RSUD Ulin Banjarmasin. Hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa pasien perempuan akan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami PONV daripada pasien laki-laki ( $P=0,038$ ). Hasil statistik tersebut juga menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya PONV.

Penelitian Ghosh *et al.* (2020)<sup>10</sup> dan Poon *et al.* (2021)<sup>11</sup> juga menunjukkan bahwa perempuan tiga kali lebih berisiko mengalami PONV dibandingkan laki-laki. Dengan demikian, pasien perempuan secara signifikan lebih sering mengalami PONV.

Risiko tersebut meningkat pada saat pubertas. Diduga faktor hormon estrogen

memiliki peran, tetapi belum ada penelitian yang membuktikan hal tersebut, dan siklus menstruasi tidak memiliki dampak terhadap kejadian PONV. Hal ini juga bisa terjadi pada perempuan karena perempuan sangat peka dan menonjolkan perasaannya sehingga sering terjadi gangguan kecemasan yang akan berperan meningkatkan terjadinya PONV.<sup>9</sup>

### **Hubungan Riwayat Merokok dengan Kejadian PONV**

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien yang tidak memiliki riwayat merokok berisiko tinggi untuk mengalami PONV dengan jumlah responden 21 (81%). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat merokok dengan kejadian PONV  $P=0,011$  ( $P<0,05$ ). Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian Elsa (2019)<sup>12</sup> di RSUD Sleman. Penelitian observasional analitik yang melibatkan 44 sampel tersebut bertujuan untuk mengetahui kejadian PONV pada perokok aktif dan perokok pasif. Hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa pasien yang tidak merokok akan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami PONV daripada pasien yang merokok ( $P=0,012$ ). Hasil statistik tersebut juga menunjukkan bahwa tidak merokok merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya PONV.

Penelitian Guimaraes *et al.* (2020)<sup>13</sup> juga menunjukkan bahwa pasien yang tidak

merokok memiliki risiko tiga kali lipat lebih besar untuk mengalami PONV daripada pasien dengan riwayat merokok ( $P=0,04$ ).

Hal ini dapat dijelaskan dengan mekanisme bahwa perokok aktif banyak terpapar zat kimia beracun kuat dalam asap rokok yang dimetabolisme melalui detoksifikasi enzim dalam sitokrom P450 jalur CYP450. Hasil merokok di CYP1A2 tinggi aktivitas enzim CYP2E1 menyebabkan peningkatan metabolisme opioid dan agen *volatile*, sehingga menurunkan kadar opioid dan agen volatil dalam darah.<sup>14</sup>

Zat yang terkandung dalam rokok seperti nikotin, merupakan alkaloid kecil yang bisa meniru efek dari asetilkolin neurotransmitter endogen. Asetilkolin merupakan neurotransmitter yang dihasilkan oleh neuron kolinergik. Jika nikotin terikat pada reseptor asetilkolin di sistem saraf pusat, akan mengurangi fungsi jaringan neuron. Hal tersebut mengurangi kemungkinan karbon monoksida atau zat inhalasi yang bertanggung jawab atas pengurangan PONV pada perokok, sehingga mengurangi risiko hipotensi pada saat operasi yang dapat menyebabkan PONV.<sup>15</sup>

### **Hubungan Riwayat Profilaksis dengan Kejadian PONV**

Pada penelitian didapatkan bahwa mayoritas (81%) subjek penelitian melaporkan tidak adanya keluhan mual maupun muntah setelah diberikan profilaksis ondansetron. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat profilaksis ondansetron dengan kejadian PONV  $P=0,005$  ( $P<0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Silabam<sup>16</sup>, dimana pada penelitiannya dikatakan bahwa pemberian profilaksis pada pasien dengan skor *Apfel* 3-4 dapat menurunkan angka kejadian PONV.

Hal ini terjadi karena ondansetron termasuk kelompok obat antagonis serotonin 5-HT<sub>3</sub> yang bekerja menghambat serotonin *5-hydroxytryptamine* yang berikatan pada reseptornya yang ada di *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) dan di saluran cerna, sehingga ondansetron selektif dan kompetitif untuk mencegah mual dan muntah setelah operasi.<sup>16</sup>

### **KESIMPULAN**

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara umur ( $P=0,027$ ), jenis kelamin ( $P=0,008$ ), riwayat merokok ( $P=0,011$ ), dan riwayat pemberian profilaksis ondansetron ( $P=0,005$ ) dengan angka kejadian PONV pada pasien pascaoperasi *lower abdomen* dengan anestesi spinal.



## REFERENSI

1. Sjamsuhidajat-de Jong (*et al*). Buku ajar ilmu bedah: sistem organ dan tindak bedahnya (2). Edisi 4, Vol. 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2016.
2. Imawati E. Pengaruh pemberian musik suara alam (nature sound) terhadap penurunan tingkat kecemasan pada pasien pre operasi di RSI Sultan Agung Semarang. Semarang; 2019.
3. Preload DAN, Steril H. Anestesi spinal antara infus kontinyu efedrin Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro Tahun 2010. 2010;1–21.
4. David. Insidensi terjadinya postoperative nausea and vomiting pada pasien yang dilakukan anestesi umum di RSUP Haji Adam Malik Medan pada bulan Oktober 2016. USU.ac.id [Internet]. 2017; Available from: <https://www.usu.ac.id/id/fakultas.html>
5. Stoicea N, Gan TJ, Joseph N, Uribe A, Pandya J, Dalal R, et al. Alternative therapies for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Front Med*. 2015;2(DEC).
6. Murakami C, Kakuta N, Kume K, Sakai Y, Kasai A, Oyama T, et al. A comparison OF fosaprepitant AND ondansetron FOR preventing postoperative nausea AND vomiting IN moderate TO high risk patients: a retrospective database analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
7. Halliday TA, Sundqvist J, Hultin M, Walldén J. Post-operative nausea and vomiting in bariatric surgery patients: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 13];61(5):471–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aas.12884>
8. Myles PS, Wengritzky R. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *Brit J Anesth*. 2012;108(3):423-9.
9. Departemen Anestesi Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Jakarta, Indonesia. Hubungan usia, jenis kelamin, lama operasi dan status asa dengan kejadian ponv pada pasien pasca operasi laparatomi bedah digestif. 2022:16–22.
10. Ghosh S, Rai KK, Shivakumar HR, Upasi AP, Naik VG, Bharat A. Incidence and risk factors for postoperative nausea and vomiting in orthognathic surgery: a 10-year retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 21];46(2):116. Available from: </pmc/articles/PMC7222617/>
11. Poon YY, Ke TY, Hung KC, Lu HF, Chiang MH, Chin JC, et al. Risk factors of postoperative vomiting in the eye of “real-world evidence”—modifiable and clinical setting-dependent risk factors in surgical trauma patients. *J Pers Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 21];11(5):386. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/5/386/htm>
12. Elsa A. Perbedaan perokok aktif dan perokok pasif terhadap kejadian PONV di RSUD Sleman. Yogyakarta; 2019 [cited 2022 April 29]. Available from: <http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/2021/2/COVER%20SKRIPSI.pdf>
13. Guimaraes GMN, Silva HBG da, Ashmawi HA. Risk factors for post-caesarean nausea and vomiting: a prospective prognostic study. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2020;70(5):457–63.
14. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2020.
15. Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(4):667–79.
16. Silabam, JH. Perbandingan Penurunan Resiko Kejadian Mual Muntah Paska Operasi Dengan Pemberian Midazolam 0,035 mg/kg/iv dan Ondansetron 4 mg/iv Pada Pasien Dengan Skor Apfel 3-4 yang Dilakukan Anestesi Umum. USU. 2015