

FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN *POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING* PADA PASIEN ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT UMUM CUT MEUTIA ACEH UTARA

Anna Millizia¹, Muhammad Sayuti², Triana Puti Nendes^{3*}, Muhammad Bayu Rizaldy^{4*}

¹ Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

² Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

³ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

⁴ Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

*Corresponding Author : anna.millizia@unimal.ac.id

Abstrak

Anestesi umum adalah salah satu jenis anestesi yang sering digunakan dalam operasi. Salah satu komplikasi yang sering terjadi dengan penggunaan anestesi umum adalah mual muntah setelah operasi yang dikenal sebagai *postoperative nausea and vomiting*. *Postoperative nausea and vomiting* menyebabkan pasien menjalani perawatan di rumah sakit lebih lama sehingga biaya yang dikeluarkan pasien lebih besar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting* pada pasien anestesi umum di Rumah Sakit Umum Cut Meutia berupa jenis kelamin, usia, riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* (PONV), riwayat merokok, jenis operasi, durasi operasi, teknik anestesi dan penggunaan opioid. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sample penelitian berjumlah 86 responden yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik pengambilan *accidental sampling*. Analisis data yang dilakukan dengan uji *Chi Square* dan uji *Fisher* serta uji *Kolmogorov-Smirnov* sebagai uji alternative. Hasil analisis bivariat dari penelitian ini, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting*, teknik anestesi dan durasi operasi mendapatkan nilai $p < 0,05$, sedangkan faktor usia, penggunaan opioid mendapatkan nilai $p > 0,05$. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara faktor jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting*, teknik anestesi, dan durasi operasi dengan *postoperative nausea and vomiting* pada pasien anestesi umum di RSU Cut Meutia dan tidak terdapat hubungan antara faktor usia dan penggunaan opioid dengan *postoperative nausea and vomiting* pada pasien anestesi umum di RSU Cut Meutia Aceh Utara.

Kata Kunci : anestesi umum; *postoperative nausea and vomiting*; penggunaan opioid; teknik anestesi umum

Factors Related with Postoperative Nausea and Vomiting in General Anesthesia Patients at General Hospital Cut Meutia, North Aceh

Abstract

General anesthesia is one type of anesthesia that mostly used in surgery. One of complications from general anesthesia is postoperative nausea and vomiting. Postoperative nausea and vomiting causes discomfort which causes patients to stay in hospital longer so that the costs incurred for treatment are greater. This study aims to determine the factors that influence the incidence of postoperative nausea and vomiting in general anesthesia patients at RSU Cut Meutia North Aceh, which are sex, age, history of motion sickness and/or history of postoperative nausea and vomiting, smoking history, type of surgery, anesthetic technique, and use of opioids. This study is an analytic observational study with cross sectional approach. The samples of this study are 86

respondents who have met the inclusion and exclusion criteria with accidental sampling technique. Data was analyzed by Chi-square, Fisher, and Kolmogorov-Smirnov test. The p value of bivariate analysis in this study for sex, smoking history, history of motion sickness and/or history of postoperative nausea and vomiting, anesthetic technique and duration of surgery are $<0,05$, while those for age and use of opioid $>0,05$. The conclusion of this study is that there are associations between sex, smoking history, history of motion sickness and/or history of postoperative nausea and vomiting, anesthetic technique and duration of surgery with postoperative nausea and vomiting in general anesthesia patients at RSU Cut Meutia North Aceh, and there are no associations between age and use of opioid with postoperative nausea and vomiting in general anesthesia patients at RSU Cut Meutia North Aceh.

Keyword: general anesthetic technique; general anesthesia; postoperative nausea and vomiting; use of opioids

Pendahuluan

Anestesi adalah suatu kondisi menghilangkan rasa nyeri secara sentral disertai kehilangan kesadaran menggunakan obat amnesia, sedasi, analgesia, pelumpuh otot atau gabungan dari beberapa obat tersebut yang bersifat dapat pulih kembali¹. Anestesi umum Anestesi umum memiliki beberapa efek samping yang membuat pasien tidak nyaman setelah operasi diantaranya nyeri tenggorokan, mual muntah, delirium, nyeri otot, gatal, dan hipotermia². Mual muntah adalah salah satu efek samping yang sering terjadi pada pasien³. *Postoperative nausea and vomiting* (PONV) atau mual muntah setelah operasi adalah rasa mual dan muntah yang dialami pasien setelah anestesi dan pembedahan pada 24 jam pertama setelah operasi⁴. PONV dapat terjadi 20-40% dari pasien operasi, dan persentase risiko meningkat pada pasien risiko tinggi hingga 80%⁵. Faktor risiko PONV dapat dibagi menjadi tiga, yaitu faktor pasien, faktor risiko anestesi dan faktor risiko operasi⁶. Faktor risiko pasien terdiri dari jenis kelamin, usia, riwayat PONV dan/atau riwayat *motion sickness*, riwayat merokok⁷. Faktor risiko yang berhubungan dengan anestesi diantaranya durasi anestesi, teknik anestesi, penggunaan agen volatil, dan penggunaan opioid⁸. Faktor risiko yang berhubungan dengan operasi terdiri dari durasi operasi dan jenis operasi⁵. PONV biasanya bersifat ringan dan jarang menimbulkan akibat berat, tapi jika terjadi secara terus menerus dapat mengakibatkan komplikasi pada pasien, diantaranya nyeri tenggorokan berat, ruptur esofagus, ruptur jahitan abdomen, perdarahan intraokuler, dan obstruksi jalan nafas⁹. Risiko PONV dapat diminimalisir dengan beberapa tindakan, yaitu menggunakan anestesi regional dibandingkan anestesi umum, menggunakan propofol dalam anestesi umum, menghindari penggunaan anestesi volatil/inhalasi, mengurangi penggunaan opioid, dan hidrasi yang adekuat⁸.

Penelitian terkait PONV belum ada dilakukan di RSU Cut Meutia. RSU Cut Meutia merupakan rumah sakit pendidikan di Aceh Utara, sehingga penelitian tertarik untuk

melakukan penelitian terkait kejadian PONV di rumah sakit tersebut. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian postoperative nausea and vomiting di RSUD Cut Meutia ditinjau dari faktor pasien, faktor operasi, dan faktor anestesi.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan akan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan pada pasien anestesi umum di Rumah Sakit Umum Cut Meutia, Aceh Utara. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *accidental sampling* dengan sampel sebanyak 86 sampel memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menjadi responden. Kriteria inklusi meliputi usia 18-60 tahun dengan status fisik ASA I atau II, dan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum.. Kriteria eksklusi ibu hamil, mengalami mual muntah sebelum operasi, dan pasien yang memerlukan perawatan setelah operasi di ruang intensif. Variabel dependen pada penelitian ini adalah *postoperative nausea and vomiting*, dan variabel independen berupa faktor-faktor yang mempengaruhi postoperative nausea and vomiting yaitu jenis kelamin, usia, riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting*, riwayat merokok, teknik anestesi, pemberian opioid, tipe operasi, dan durasi operasi.

Instrumen penelitian ini berupa rekam medis, lembar kuesioner untuk mencatat nama, usia, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat *motion sickness*, dan riwayat *postoperative nausea and vomiting*; dan lembar observasi untuk mencatat status fisik, tindakan operasi, durasi operasi, teknik anestesi yang digunakan, penggunaan opioid, dan keluhan *postoperative nausea and vomiting* yang dialami pasien. Kejadian PONV dinilai dengan skala 4 skala nilai menurut Eberhart, dkk yaitu ¹⁰:

- 0 = tidak PONV. Tidak terdapat mual dan tidak muntah
- 1 = PONV ringan. Pasien mengalami satu mual ringan atau satu kali muntah atau mual dalam jangka waktu pendek (<10 menit) dipicu stimulus eksternal. Setelah mual hilang dan pasien merasa lebih baik selama observasi. Tidak membutuhkan obat anti-emetik
- 2 = PONV sedang. Pasien mengalami 1-2 kali muntah atau mual melebihi 3 cm pada 10 cm VAS tanpa stimulus eksternal. Diberikan satu anti-emetik
- 3 = PONV berat. Pasien mengalami lebih dari dua kali muntah atau mual lebih dari dua kali. Diberikan dua atau lebih anti-emetik

Data dikumpulkan dan dianalisis berdasarkan usia, jenis kelamin, riwayat *post operative nausea and vomiting*, riwayat *motion sickness*, riwayat merokok, jenis operasi, durasi operasi, teknik anestesi, dan penggunaan opioid terhadap *postoperative nausea and vomiting* menggunakan Uji *Chi Square*. Data diolah menggunakan SPSS *Statistics 25*

Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan pada 86 pasien. Karakteristik pasien, karakteristik operasi, dan karakteristik anestesi umum ditampilkan pada table 1.

Table 1 Karakteristik pasien, karakteristik operasi, dan karakteristik anestesi umum (n=86)

Variabel	Hasil
Usia (tahun)	
18 – 31	37
31 – 45	25
46 – 60	24
Jenis Kelamin	
Laki-laki	40
Perempuan	46
Riwayat Merokok	
Ada	33
Tidak	53
Riwayat <i>Motion Sickness</i> dan/atau riwayat PONV	
Ada	39
Tidak	47
Teknik Anestesi Umum	
GA ETT	30
GA LMA	34
GA Face Mask	8
GA TIVA	14
Penggunaan opioid	
Ya	82
Tidak	4
Jenis operasi	
Bedah digestif	6
Bedah mulut	13
Bedah plastik	5
Mata	1

Onkologi	32
Orthopedic	18
THT-KL	11
Durasi Operasi (menit)	
< 30	14
30 – 60	61
61 – 90	8
91 – 120	1
> 120	2

ASA, American Society of Anesthesiologist; PONV, *postoperative nausea and vomiting*; ETT, Entrotracheal Tube; LMA, Langingeal Mask Airway; TIVA, Total Intra Venous Anesthesia

Responden terbanyak adalah pada usia 18 – 31 tahun yaitu sebanyak 37 responden (43,0%) dan responden perempuan lebih banyak dibandingkan responden laki-laki yaitu sebanyak 46 responden (53,5%). Responden yang tidak memiliki riwayat merokok lebih banyak dibandingkan dengan responden dengan riwayat merokok sebanyak 53 responden (61,6%). Responden dengan tidak memiliki riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* lebih banyak dibandingkan responden yang memiliki riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* yaitu 47 responden (54,7%). teknik anestesi yang paling banyak digunakan pada responden adalah GA LMA yaitu sebanyak 34 responden (39,5%). pasien yang menggunakan opioid lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak menggunakan opioid yaitu sebanyak 82 responden (95,3%). operasi paling banyak dilaksanakan adalah onkologi yaitu sebanyak 32 responden (37,2%). sebanyak 61 responden (70,9%) memiliki durasi operasi selama 30 – 60 menit.

Dua puluh empat dari 86 responden mengalami PONV dan seluruhnya mengalami PONV ringan.

Faktor – Faktor yang mempengaruhi PONV

Data yang diambil selanjutnya diuji secara statistik menggunakan aplikasi SPSS untuk mengetahui hubungan antara faktor – faktor yang diteliti dengan kejadian PONV. Uji dilakukan dengan uji Chi-Square. Jika hasil tidak memenuhi syarat uji Chi-Square, digunakan uji Fisher dan uji Kolmogorov-Smirnov sebagai uji alternatif.

Hasil analisis dapat dilihat pada table 2

Table 2 Hasil Analisis Faktor Risiko terhadap PONV (n=86)

PONV			
Karakteristik	Ringan (%)	Tidak (%)	p-value
Usia (tahun)			
18 – 31	11	26	0,552
32 – 45	5	20	
46 – 60	8	16	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	5	35	0,003*
Perempuan	19	27	
Riwayat Merokok			
Ada	5	28	0,037*
Tidak	19	34	
Riwayat Motion Sickness dan/atau Riwayat PONV			
Ada	16	23	0,013*
Tidak	8	39	
Teknik Anestesi Umum			
GA ETT	2	28	0,018*
GA LMA	19	15	
GA Face Mask	1	7	
GA TIVA	2	12	
Penggunaan Opioid			
Ada	22	60	0,310
Tida	2	2	
Jenis Operasi			
Bedah digestif	1	5	0,100
Bedah mulut	1	12	
Bedah plastik	2	3	
Mata	0	1	
Onkologi	17	15	
Orthopedi	1	17	
THT-KL	2	9	
Durasi Operasi (menit)			
< 30	2	12	0,034*
31 – 60	13	48	
61 – 90	6	2	
91 – 120	1	0	

>120	2	0	
------	---	---	--

Keterangan: * = signifikan

Berdasarkan hasil yang didapatkan pada tabel 2 terdapat hubungan antara jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat motion sickness dan/atau PONV, teknik anestesi umum, dan durasi operasi dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*.

Pembahasan

Pada penelitian dapat dilihat bahwa pasien yang mengalami *postoperative nausea and vomiting* yaitu sebanyak 24 responden (27,9%) dan 62 responden (72,1%) tidak mengalami *postoperative nausea and vomiting* sedang dan berat. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Apfel dkk., yang menunjukkan bahwa *postoperative nausea and vomiting* akan terjadi pada 20 – 30% dari semua pasien yang mendapatkan anestesi umum¹¹. Amirshahi dkk., mendapatkan bahwa prevalensi dari kejadian *postoperative nausea and vomiting* sebanyak 27,7%¹². Pada penelitian yang dilakukan Moreno dkk., mendapatkan bahwa 25% pasien mengalami *postoperative nausea and vomiting* dan 10% pasien mengalami mual muntah ringan¹³.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Apfel dkk., menemukan bahwa insidensi PONV secara umum menurun seiring pertambahan usia. Mekanisme yang menyebabkan hal ini adalah penurunan refleks otonomis dengan bertambahnya usia¹⁴. Namun pada penelitian ini, didaatkan bahwa usia tidak memiliki hubungan bermakna dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Al-Ghanem dkk., yang menemukan bahwa usia pasien secara signifikan tidak menjadi prediktor dari kejadian *postoperative nausea and vomiting* walaupun usia kurang dari 40 tahun memiliki tingkat mual yang tinggi¹⁵.

Pada penelitian ini ditemukan hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian PONV, dan paling banyak dialami perempuan sebanyak 19 responden. Hasil ini serupa dengan Fitrah dkk., di RSUP Dr. M. Djamil Padang bahwa pasien yang mengalami *postoperative nausea and vomiting* yang paling banyak adalah perempuan¹⁶. Jenis kelamin adalah prediktor spesifik pasien yang paling kuat^{6,14}. Wanita memiliki peluang tiga kali lebih tinggi untuk mengalami *postoperative nausea and vomiting* dibandingkan laki-laki⁷. Mekanisme yang berhubungan dengan jenis kelamin perempuan dengan peningkatan insidensi *postoperative nausea and vomiting* masih belum diketahui¹⁴. Penelitian yang

dilakukan Kurdi dkk., menunjukkan bahwa peningkatannya insidensi PONV mungkin saja terjadi dikarenakan perubahan konsentrasi dari *follicle stimulating hormone* (FSH) dan estrogen dalam sensitisasi *chemoreceptor trigger zone* atau pusat muntah¹⁷. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk., menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara siklus menstruasi dengan *insidensi postoperative nausea and vomiting*, dan tidak terdapat perbedaan signifikan yang diamati dari konsentrasi hormon perempuan pada darah pasien yang mengalami *postoperative nausea and vomiting* dengan pasien yang tidak mengalami *postoperative nausea and vomiting*. Penelitian yang sama juga menunjukkan tidak ada hubungan antara hormon wanita (estrogen dan progesteron) tidak ada hubungan dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*¹⁸.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara riwayat merokok dengan kejadian PONV. Bukan perokok memetabolisme agen anestesi lebih lambat dibandingkan perokok¹⁹. Menurut Farhat (2014), terdapat efek proteksi rokok terhadap kejadian *postoperative nausea and vomiting* karena terdapat induksi enzim CYP1A2 dan CYP2E1 yang disebabkan asap rokok. Perubahan ini menyebabkan peningkatan metabolisme dari obat anestesi yang dimetabolisme dalam jalur yang sama²⁰.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*. Pelepasan katekolamin pada pasien yang memiliki riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* akan memicu reseptor alpha di pusat muntah yang menyebabkan mual muntah²¹. Pasien yang memiliki riwayat *motion sickness* atau riwayat *postoperative nausea and vomiting* dapat mengalami *postoperative nausea and vomiting* setelah intervensi bedah. Hal ini dipicu karena perubahan vestibular, atau perubahan pada telinga, yang menjadi reaksi pada perubahan gerak atau posisi yang tiba-tiba. Hal tersebut dapat merangsang berbagai reseptor seperti histamin-1 (H1), 5-*hydroxytryptamine* (5-HT3) dan asetilkolin (ACh)²².

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara teknik anestesi dengan kejadian PONV. Agen inhalasi menurunkan tingkat kesadaran dengan menurunkan amplitudo aksi potensial dan frekuensi dari sistem saraf pusat. Gangguan dari listrik saraf normal dapat merangsang dari CTZ dan pusat muntah¹⁹. Penggunaan agen inhalasi menyebabkan tingginya insidensi *postoperative nausea and vomiting* karena meningkatkan katekolamin endogen⁶. Penggunaan anestesi inhalasi dapat menurunkan

tingkat serum anandamid, neurotransmitter kanabinoid endogen yang berperan pada kanabinoid 1 dan reseptor potensial vanilloid-1 untuk menekan mual dan muntah⁷.

Penggunaan opioid dapat menyebabkan seseorang mengalami PONV. Hal ini disebabkan karena opioid dapat mengaktifkan CTZ secara langsung. Opioid berikatan dengan reseptor opioid μ dan κ di batang otak, tulang belakang, dan saraf tepi. Opioid mengaktifasi μ_2 receptor pada sistem saraf parasimpatis, situasi yang memperlambat pergerakan lambung dan usus. Aktivasi ini dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah, dan konstipasi. Opioid juga dapat memicu pengeluaran serotonin dari sel enterochromaffin pada saluran gastrointestinal¹⁹. Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan signifikan dari penggunaan opioid dikarenakan penggunaan dari opioid merupakan praktek klinis yang biasa digunakan hampir seluruh pasien (95,4%) pasien menggunakan opioid.

Beberapa tipe operasi memiliki insidensi *postoperative nausea and vomiting* yang lebih tinggi dikarenakan lamanya paparan terhadap anestesi umum yang bersifat emetogenik dan penggunaan opioid dosis tinggi^{4,23}. Penelitian yang dilakukan oleh Obrink menunjukkan bahwa tipe operasi yang memiliki pengaruh terhadap risiko kejadian *postoperative nausea and vomiting* adalah operasi abdomen, operasi payudara, dan operasi THT²⁴. Pada penelitian ini, tidak ditemukan hubungan signifikan tipe operasi dengan kejadian PONV. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Apfel yang menemukan bahwa jenis operasi tidak menjadi faktor risiko kuat dari terjadinya *postoperative nausea and vomiting*²⁵.

Peningkatan durasi operasi dalam beberapa penelitian menjadi salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan *postoperative nausea and vomiting*. Setiap penambahan 30 menit meningkatkan risiko *postoperative nausea and vomiting* sampai 60%²⁶. Durasi operasi yang lama dapat menyebabkan pasien tidak dapat merubah posisi dikarekakan anestesi dan blokade neuromuskular. Kurangnya pergerakan menyebabkan pengumpulan darah dan sensasi pusing yang dapat menstimulasi ketidakseimbangan vestibular. Ketidak seimbangan ini dapat menyebabkan aktivasi dari CTZ dikarenakan saraf vestibular, yang berperan sebagai pemicu tambahan dari *postoperative nausea and vomiting*¹⁹. Pada penelitian ini terdapat hubungan bermakna antara durasi operasi dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kim (2013) yang menyatakan bahwa durasi operasi memiliki hubungan signifikan dengan kejadian *postoperative nausea and vomiting*²⁷.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini terdapat hubungan antara jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat *motion sickness* dan/atau riwayat *postoperative nausea and vomiting*, teknik anestesi, dan durasi operasi dengan *postoperative nausea and vomiting* di RSUD Cut Meutia, Aceh Utara.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, ada beberapa saran yang dapat peneliti sampaikan sebagai berikut: 1) Dapat dilakukan penelitian terkait dengan prediktor dari PONV menggunakan skor yang telah ada

Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan RI. *KMK No. HK .02 .02-MENKES-251-2015 Ttg PNPK Anestesiologi Dan Terapi Intensif*; 2015.
2. American Society of Anesthesiologists. Effect of Anesthesia.
3. Raymer K. *Understanding Anesthesia A Learner's Handbook*; 2013.
4. White PF, Elvir-Lazo OL, Yumul R, et al. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: An updated review. *F1000Research*. 2020;9:983.
5. Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2017;31(4):617-626.
6. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Anesthesia: Essays and Researches Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essay Res*. 2016;10(3).
7. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2013;13(1):28-32.
8. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020;131(2):411-448.
9. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Postoperative nausea and vomiting. *Ann Palliative Med*. 2012;1(2):94-102.
10. Eberhart LHJ, Seeling W, Bopp TI, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate for prevention of post-operative nausea and vomiting in female in-patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16(5):284-289.
11. Apfel CC, La E, Roewer N, D M. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. 1999;(3):693-700.
12. Amirshahi M, Behnamfar N, Badakhsh M, et al. Prevalence of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(1):48-56.
13. Moreno C, Veiga D, Pereira H, Martinho C, Abelha F. Postoperative nausea and vomiting: Incidence, characteristics and risk factors - A prospective cohort study. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013;60(5):249-256.

14. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012;109(5):742-753.
15. Al-Ghanem S, Ahmad M, Qudaisat I, et al. Predictors of nausea and vomiting risk factors and its relation to anesthesia in a teaching hospital. *Trends Med*. 2019;19(1).
16. Fitrah F. Gambaran Kejadian Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) pada Pasien dengan Anestesi Umum di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Univ Andalas*. 2019;(9).
17. Ali S, Athar M, Ahmed SM. Does the phase of the menstrual cycle really matter to anaesthesia? *Indian J Anaesth*. 2018;49(4):257-262.
18. Lee J, Kim S, Kim D, Han YJ, Ko S. The Effects of Female Hormones on Postoperative Nausea and Vomiting. 2008;54(1):58-62.
19. Collins AS. Postoperative nausea and vomiting in adults: Implications for critical care. *Crit Care Nurse*. 2011;31(6):36-45.
20. Farhat K, Waheed A, Pasha AK, Iqbal J, Mansoor Q. Effect of smoking on nausea, vomiting and pain in the post-operative period. *J Postgrad Med Inst*. 2014;28(3):277-281.
21. Hendro RT, Pradian E, Indriasari. Penggunaan Skor Apfel sebagai Prediktor Kejadian Mual dan Muntah Pascaoperasi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *J Operasi Perioper*. 2018;6(2):89-97.
22. Matthews C. A review of nausea and vomiting in the anaesthetic and post anaesthetic environment. *J Perioper Pract*. 2017;27(10):224-227.
23. Lichtor JL. Nausea and vomiting after surgery: It is not just postoperative. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(6):673-679.
24. Öbrink E, Jildenstål P, Oddby E, Jakobsson JG. Post-operative nausea and vomiting: Update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *Int J Surg*. 2015;15:100-106.
25. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002.
26. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-1898
27. Kim SH, Shin YS, Oh YJ, Lee JR, Chung SC, Choi YS. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting in the intravenous patient-controlled analgesia environment: Predictive values of the Apfel's simplified risk score for identification of high-risk patients. *Yonsei Med J*. 2013;54(5):1273-1281.