



Kombinasi Metoklopramid Intravena dan Klorpromazin Oral untuk Tatalaksana *Persistent Hiccups* di Fasilitas Layanan Primer

Fatwiadi Apulita Ginting

Puskesmas Pendang, Barito Selatan, Kalimantan Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Cegukan (*hiccup*) atau singultus merupakan fenomena sehari-hari, biasanya ringan, dan dapat sembuh sendiri, namun bila berlangsung terus-menerus dapat menimbulkan tingkat morbiditas yang bermakna bahkan kematian. Penanganan ditujukan untuk mengatasi gejala dan penyebabnya. Terapi dapat berupa farmakologis ataupun non-farmakologis. Kasus *persistent hiccup* pada laki-laki berusia 22 tahun dapat diatasi dengan kombinasi 10 mg metoklopramid IV dan 50 mg klorpromazin oral di fasilitas layanan primer.

Kata kunci: Cegukan persisten, fasilitas layanan primer, klorpromazin oral, metoklopramid intravena, singultus

ABSTRACT

Hiccups or singultus are common phenomenon in daily life, usually benign and self-limiting, however prolonged attacks are associated with significant morbidity even death. Therapy is directed towards symptoms and the cause. Treatment may be pharmacologic or non-pharmacologic. A 22 year-old male with persistent hiccups was managed succesfully in primary care setting with 10 mg intravenous metoclopramide plus 50 mg oral chlorpromazine. **Fatwiadi Apulita Ginting. Intravenous Metoclopramide and Oral Chlorpromazine for Management of Persistent Hiccups in Primary Care**

Keywords: Intravenous metoclopramide, oral chlorpromazine, persistent hiccups, primary care, singultus.

PENDAHULUAN

Cegukan atau *hiccup* atau singultus merupakan suatu gerakan inspirasi involunter yang singkat, kuat, dan terkoordinasi, yang melibatkan otot-otot diafragma dan interkostal diikuti secara resiprokal oleh hambatan gerakan ekspirasi interkostal. Cegukan sebagian besar bersifat sementara dan dapat hilang secara spontan ataupun dengan penanganan sederhana.¹⁻³ Cegukan yang berlangsung lebih dari beberapa menit disebut *hiccup bouts*. Cegukan yang berlangsung lebih dari 48 jam disebut *persistent hiccup*. Sedangkan jika berlangsung lebih dari 1 bulan disebut *intractable hiccup*. Cegukan terlama yang pernah diketahui dan dicatat di *Guinness Book of Records* berlangsung selama 69 tahun 9 bulan.^{1,2}

PATOFISIOLOGI

Hingga saat ini masih belum jelas diketahui fungsi fisiologis cegukan pada manusia ataupun mamalia lainnya. Cegukan dapat terjadi pada janin, anak-anak, dan dewasa

dengan frekuensi 4-60 kali per menit.¹ Menurut Hippocrates dan Celsus, cegukan berhubungan dengan inflamasi dan kondisi lain di hati. Galen percaya bahwa cegukan karena peningkatan emosi yang kemudian merangsang lambung. Pada tahun 1833, Shortt pertama kali menemukan adanya hubungan antara cegukan dan iritasi nervus frenikus. Refleks cegukan sendiri pertama kali dijabarkan oleh Bailey pada tahun 1943, yang meliputi:^{1,2}

- Jaras aferen: nervus frenikus dan vagus serta rantai simpatis yang keluar dari T6-12
- Pusat cegukan (*hiccup center*): lokasi non-spesifik yang berada antara C3 dan C5
- Hubungan ke pusat pernapasan (*respiratory center*), nukleus nervus frenikus, *medullary reticular formation*, dan hipotalamus.
- Jaras eferen: nervus frenikus (C3-5), muskulus skalenius anterior (C5-7), interkostalis eksternal (T1-11), glotis (nervus vagus cabang laringeal rekuren), proses inhibisi autonom, penurunan tonus kontraksi esofagus dan

tonus sfinkter esofagus bagian bawah.

Penyebab paling sering cegukan adalah distensi lambung (misalnya dari makanan, alkohol, atau udara), perubahan tiba-tiba suhu ruangan ataupun suhu lambung serta konsumsi alkohol dan rokok yang berlebihan.¹ Pada *persistent hiccups*, penyebab cenderung berasal dari proses patologis yang mempengaruhi komponen-komponen refleks cegukan. Penyebab organik ditemukan pada 80% kasus, sedangkan 20% sisanya adalah psikogenik (Tabel).²

Gambaran Klinis

Secara klinis cegukan sangat mudah dikenali. Kasus persisten dan *intractable* sering berhubungan dengan kondisi patologis tertentu. Pada anamnesis perlu ditanyakan riwayat pembedahan, penggunaan obat-obatan, riwayat psikiatri, riwayat *arrhythmia-induced syncope*, GERD, penurunan berat badan, insomnia, stres emosional, serta konsumsi alkohol.²

Alamat Korespondensi email: apulitafatwiadi@yahoo.com

LAPORAN KASUS



Pada pemeriksaan fisik lengkap dan terfokus bisa didapatkan:²

- Kepala: korpus alienum ataupun rambut aberans di dekat membran timpani, glaukoma
- Mulut: faringitis
- Leher: tanda inflamasi, massa, goiter, abnormalitas suara, kekakuan leher
- Toraks: tumor, pneumonia, asma bronkiale

- Kardiovaskular: aritmia, infark miokardium, perikarditis
- Abdomen: atonia gaster, organomegali, abses subfrenikus, kolesistitis, appendisitis, aneurisma aorta abdominalis, pankreatitis, peritonitis
- Rektum: massa/lesi
- Sistem saraf: lesi fokal, kelainan fungsi

mental, *multiple sclerosis*

Pemeriksaan Penunjang²

1. Pemeriksaan Laboratorium

- Darah Rutin: infeksi adalah salah satu penyebab cegukan, yang ditandai dengan leukositosis ataupun leukopenia. Bila dicurigai infeksi, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan seperti urin, sputum, dan cairan serebrospinalis untuk mencari sumber infeksi.
- Elektrolit: hiponatremia (*Addison disease*), hipokalemia, hipokalsemia, dan hiperglikemia dapat menjadi penyebab dari cegukan.
- Fungsi Ginjal: cegukan sering dijumpai pada pasien dengan uremia.
- Fungsi Hati: peningkatan SGOT/SGPT pada pasien hepatitis dengan cegukan.
- Kadar Amilase dan Lipase: pasien pankreatitis dapat menunjukkan gejala cegukan.

2. Pencitraan/imaging

- Rontgen Toraks: untuk mencari adanya tumor, infeksi, serta kelainan di aorta torakalis.
- Fluoroskopi diafragma: untuk melihat abnormalitas pergerakan diafragma.
- *CT scan* kepala, toraks, dan abdomen: untuk mencari tumor, infeksi, ataupun lesi struktural
- MRI: untuk deteksi *multiple sclerosis* atau evaluasi hubungan vaskular dengan nervus vagus dan frenikus.

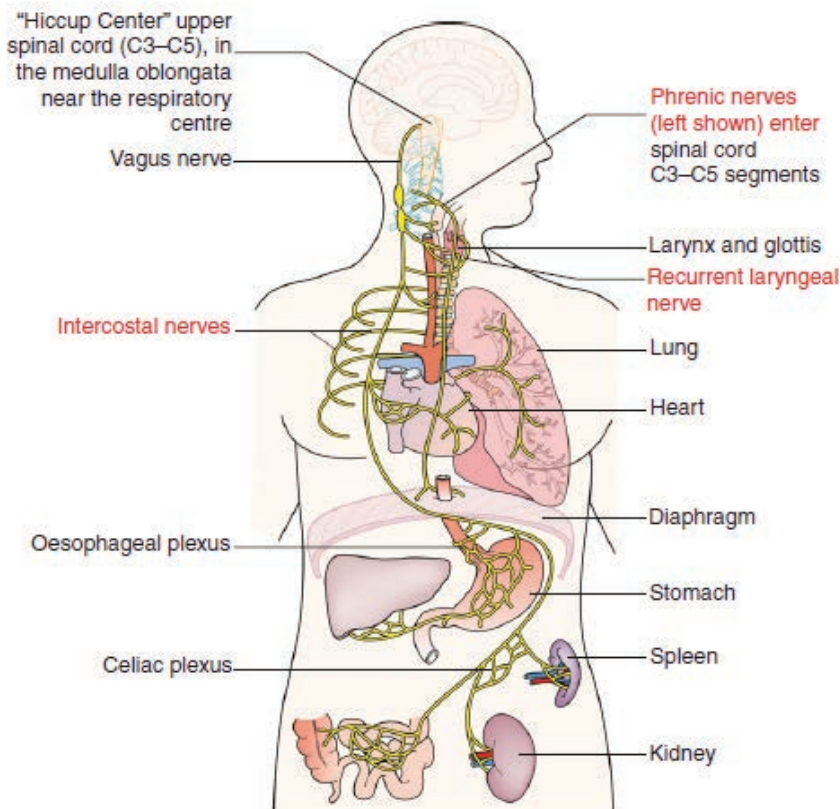
3. Pemeriksaan lain

- Elektrokardiografi: untuk deteksi infark miokardium, perikarditis, atau aritmia.
- Pemeriksaan konduksi saraf: biasanya dilakukan sebelum terapi invasif untuk memastikan diagnosis dan melihat adanya keterlibatan unilateral atau bilateral
- *Esophageal acid perfusion test*: dilakukan sebelum pembedahan, untuk deteksi GERD sebagai penyebabnya.
- Endoskopi dan bronkoskopi: untuk melihat kelainan saluran pencernaan dan pernapasan bagian atas.

Penatalaksanaan

Terapi suportif, seperti oksigen, pada pasien cegukan dengan gangguan pernapasan atau cegukan sekunder akibat pneumonia. Penanganan penyebab jika bisa diidentifikasi; terapi empiris untuk menghentikan cegukan.^{1,2}

Penanganan cegukan dapat secara farmakologis ataupun non-farmakologis.



Gambar. Anatomi refleks cegukan (berdasarkan Bailey, 1943).¹

Tabel. Berbagai penyebab cegukan²

No.	Penyebab	
1	Psikogenik	Histeria, syok, ketakutan, gangguan kepribadian, kelainan konversi, <i>malingering</i>
2	Susunan saraf pusat	Lesi struktural: malformasi kongenital, keganasan, atau <i>multiple sclerosis</i> Lesi vaskular Infeksi Trauma
3	Iritasi diafragma	Hernia hiatus, abses subfrenikus, infark miokard, dan perikarditis
4	Iritasi cabang-cabang nervus vagus	Cabang meningeal: meningitis, glaukoma Cabang aurikularis: benda asing, rambut Cabang faringeal: faringitis Nervus laringeal rekuren: massa atau lesi di leher, goiter, laringitis Cabang torakalis: infeksi, tumor, esofagitis (refluks), infark miokardium, asma, trauma, aneurisma aorta torakalis, infeksi, pembesaran organ, inflamasi (mis, apendisitis, kolesistitis, pankreatitis, <i>inflammatory bowel disease</i>)
5	Iatrogenik (prosedur bedah dan anestesi)	Hiperekstensi leher (tertariknya nervus frenikus), manipulasi diafragma atau lambung, laparotomi, torakotomi, kraniotomi
6	Metabolik	Hiponatremia, hipokalemia, hipokalsemia, hiperglikemia, uremia, hipokarbia, demam
7	Obat-obatan	Benzodiazepin, barbiturat, <i>dexamethasone</i> , <i>alpha-methyl dopa</i>



Berbagai obat dilaporkan dapat menyembuhkan cegukan. Mayoritas obat-obatan ini bekerja pada reseptor dopaminergik dan GABA-ergik. Klorpromazin adalah obat yang paling banyak digunakan dan menjadi pilihan di berbagai penelitian.^{1,4,5} Klorpromazin 25-50 mg intravena atau intramuskular dilaporkan efektif pada 80% kasus. Untuk mencegah efek samping hipotensi, dapat diberikan bolus cairan IV 500-1000 mL.^{4,5} Antipsikotik lain yang juga efektif adalah haloperidol dengan dosis 2-5 mg. Metoklopramid 10 mg tiap 8 jam juga dilaporkan dapat menghentikan cegukan.⁶ Beberapa antikonvulsan juga dilaporkan dapat digunakan untuk mengobati cegukan. Gabapentin dilaporkan efektif pada pasien dengan lesi sistem saraf pusat.⁷ Obat anestetik ketamin juga dapat menghentikan cegukan pada dosis 0,4 mg/kgBB (seperlima dosis anestesi). Relaksan otot *baclofen* dengan dosis 10 mg tiap 6 jam per oral berguna pada pasien dengan kontraindikasi terhadap semua obat di atas (misalnya pasien dengan kerusakan ginjal).^{8,9} Pemberian *baclofen* (3 x 10 mg per hari) pada 30 pasien *persistent hiccups* yang berhubungan dengan penyakit serebrovaskular dapat berhasil pada hampir semua pasien.⁸ *Lidocaine* intravena dengan *loading dose* 1 mg/kgBB dilanjutkan dengan infus 2 mg/menit dilaporkan efektif setelah obat-obat di atas gagal; pernah dilaporkan *lidocaine* oral sukses menghentikan cegukan pada 4 pasien kanker.¹⁰

Beberapa cara non-obat biasa dilakukan dan tampaknya memiliki dasar fisiologis yang berhubungan dengan komponen refleks cegukan di antaranya:²

- Stimulasi nasofaring dengan cara melakukan traksi lidah, menelan butiran gula, kumur-kumur dengan air, menghirup air es, menggigit lemon atau mencium zat berbau menyengat (misalnya amoniak)
- Stimulasi dermatom C3-5 dengan mengetuk atau menggosok belakang leher, menyemprot dengan cairan dingin atau dengan akupunktur.
- Stimulasi faring langsung dengan kateter oral ataupun nasal (90% efektif).
- Stimulasi uvula langsung dengan sendok atau *cotton-bud*.
- Kumbah lambung dengan zat emetik ataupun NGT.

Cara lain adalah dengan melakukan stimulasi

vagal (hanya boleh dilakukan sekali) di antaranya:²

- Kumbah lambung dengan air es.
- Manuver Valsava
- Pijat sinus karotid (hanya boleh dilakukan oleh tenaga berpengalaman setelah semua kontraindikasi disingkirkan).
- Penekanan bola mata dengan jari (hanya boleh dilakukan oleh tenaga berpengalaman setelah semua kontraindikasi disingkirkan).
- *Digital rectal massage*

Cara lain dengan manipulasi sistem pernapasan normal di antaranya:²

- Menahan napas
- Hiperventilasi
- Bernapas cepat (*gasping*)
- Bernapas dalam kantong tertutup (meningkatkan PaCO₂)
- Melipat sendi lutut dan menekannya ke atas sampai ke dada sambil badan condong ke depan
- Menggunakan *continuous positive airway pressure*.
- Bernapas dengan CO₂ 5%

Cara non-farmakologis yang jarang dilakukan namun pada beberapa kasus berhasil di antaranya:²

- Terapi behavioral
- Hipnotis
- Akupunktur (termasuk irradiasi dengan sinar inframerah pada titik akupunktur)
- Kardioversi, penyembuhan cegukan secara insidental pernah dilaporkan selama proses kardioversi
- Berdoa, seorang pasien yang mengalami cegukan selama 8 tahun di mana telah dilakukan lebih dari 60.000 cara penanganan namun gagal akhirnya sembuh setelah berdoa kepada St. Jude (orang suci Katolik)

Penanganan paling terakhir dan ekstrim adalah intervensi bedah dengan ablasi nervus frenikus. Sebelum dilakukan tindakan, dilakukan pemeriksaan fluoroskopi untuk melihat nervus bagian mana yang terlibat agar tindakan lebih terarah dan spesifik. Ablasi nervus frenikus bilateral dapat mengakibatkan komplikasi respiratorik yang signifikan dan tidak sepenuhnya menyembuhkan cegukan. Semua pengobatan dan cara harus dilakukan terlebih dahulu sebelum tindakan pembedahan diambil.²

LAPORAN KASUS

Laki-laki, umur 22 tahun, datang ke UGD Puskesmas Pendang dengan keluhan cegukan terus-menerus selama 3 hari. Dalam satu hari terakhir frekuensi dan intensitas cegukan makin meningkat menyebabkan kesulitan makan/minum dan berbicara. Pasien mengeluh sulit bernapas dalam 1 jam terakhir. Pasien juga mengeluh nyeri tenggorokan serta demam naik turun selama 3 hari. Pasien sudah minum ranitidin 2x150 mg, parasetamol 3x500 mg dan piridoksin 2x10 mg, selain itu dilakukan berbagai cara tradisional, namun keluhan tidak membaik. Riwayat merokok selama ± 8 tahun, riwayat minum alkohol (-), riwayat konsumsi obat-obatan lain (-), riwayat penyakit lain (-).

Pada pemeriksaan didapatkan tekanan darah 110/70 mmHg, laju nadi 88x per menit, laju napas 60x per menit (bersamaan dengan cegukan), suhu badan 36,5°C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan faring hiperemis minimal, tonsil T2/T2 hiperemis minimal. Pada pemeriksaan fisik jantung dan paru dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen terdapat nyeri tekan epigastrium. Pemeriksaan ekstremitas dalam batas normal.

Penanganan awal di UGD adalah terapi suportif dengan oksigen via nasal kanul 4 L/ menit, pemasangan *IV line* dengan cairan RL 30 tetes per menit. Setelah itu diberi injeksi metoklopramid 10 mg/IV tiap 8 jam. Setelah bisa menelan dilanjutkan dengan klorpromazin 50 mg tiap 8 jam per oral. Terapi lain yang diberikan adalah omeprazol 2x20 mg, *amoxicillin* 3x500 mg, parasetamol 3x500 mg. Setelah satu hari dirawat, pasien dipulangkan.

DISKUSI

Seorang laki-laki berusia 22 tahun datang ke fasilitas layanan primer dengan keluhan cegukan lebih dari 48 jam sehingga didiagnosis sebagai *persistent hiccups*. Didapatkan keluhan nyeri tenggorokan serta riwayat demam. Pada pemeriksaan fisik didapatkan faring hiperemis. Cegukan dapat terjadi bila terdapat rangsangan atau iritasi di sepanjang refleks cegukan, salah satu jaras aferennya adalah nervus vagus cabang laringeal. Pada faringitis dapat terjadi iritasi cabang ini, sehingga dapat diduga menjadi penyebab *persistent hiccup*. Karena keterbatasan alat diagnostik serta pemeriksaan penunjang di puskesmas maka pemeriksaan lanjutan tidak dapat dilakukan.



Penatalaksanaan *persistent hiccup* ditujukan pada penyebab dan untuk menghentikan cegukan. Namun, karena keterbatasan alat diagnostik di puskesmas maka diutamakan terapi empiris untuk menghentikan cegukan. Penanganan awal pasien di UGD adalah memastikan jalan napas tidak terganggu kemudian terapi suportif dengan pemberian oksigen dan cairan intravena. Setelah pasien stabil dilanjutkan dengan penanganan farmakologis. Terapi pilihan adalah klorpromazin IV. Mekanisme obat ini diduga melalui blokade dopamin di hipotalamus, namun belum diketahui pasti apakah melibatkan neurotransmitter lain. Dua penelitian skala besar di tahun 1950-an mendukung efikasi obat ini, sehingga menjadikan obat ini sebagai standar pengobatan.^{4,5} Karena sediaan obat tersebut tidak ada, maka alternatif lain adalah metoklopramid 10 mg IV. Metoklopramid adalah *benzamide* yang memiliki kesamaan

struktur kimiawi seperti obat neuroleptik; namun dengan efek sedasi minimal dan memiliki efek pada reseptor dopamin (antagonis D3) dan serotonin (agonis 5-HT4) dengan efek antiemetik sentral dan prokinetik perifer.¹ Efek ini diduga berperan menghentikan cegukan dengan meningkatkan pengosongan lambung serta mengurangi distensi lambung dan GERD.¹ Penggunaan metoklopramid didukung penelitian Wang dan Wang.⁶ Efek samping akut obat ini sangat jarang, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan diskinesia.¹

Setelah 15 menit, frekuensi cegukan berkurang drastis menjadi hanya 1x tiap 15 menit, pasien bisa makan/minum serta berbicara seperti biasa. Setelah pasien bisa menelan obat, dilanjutkan dengan klorpromazin 50 mg tablet per oral setiap 8 jam. Terapi lain yang diberikan adalah *amoxicilin* 3x500 mg dan parasetamol

3x500 mg untuk mengobati faringitis akut yang diduga sebagai penyebab cegukan. Pasien ini juga diberi omeprazol 2x 20 mg untuk mengatasi dispepsia sekaligus untuk mengatasi refluks yang dapat menyebabkan cegukan. Setelah satu hari dirawat, pasien bebas cegukan. Prognosis *persistent hiccup* tergantung etiologi. Pada pasien ini cukup baik karena responsif dengan pengobatan. Untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit organik lain pasien dianjurkan kontrol.

SIMPULAN

Penanganan kasus *persistent hiccup* sedapat mungkin ditujukan untuk mengatasi penyebab. Penghentian cegukan dapat dilakukan secara farmakologis ataupun non-farmakologis. Pada fasilitas layanan primer dapat diberikan kombinasi metoklopramid IV dan klorpromazin oral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: The pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(9):1037-50.
2. Wilkes G, Dronen SC. Hiccups. *Medscape* [Internet]. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/775746>.
3. Howard RS, Charmers RM. Cause and treatment of persistent hiccups. *The NatMed J India* 1966;9(3):104-6.
4. Davignon A, Larieux G, Genest J. Chlorpromazine in the treatment of stubborn hiccup. *Union Med Can.* 1955;84:282.
5. Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *J Am Med Assoc.* 1955;157:309-10.
6. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: A multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J.* 2014;44(12a):1205-9.
7. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Ukmar M, Cazzato G, Bava A. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: A three-year follow up. *Neurologist.* 2004;10(2):102-6.
8. Zhang C, Zhang R, Zhang S, Xu M, Zhang S. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2014;15:295.
9. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP. Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Respir J.* 1995; 8:235-7.
10. Neuhaus T, Ko YD, Stier S. Successful treatment of intractable hiccups by oral application of lidocaine. *Support Care Cancer* 2012;20(11):3009-11.
11. Lee GW, Kim RB, Go SI, Cho HS, Lee SJ, Hui D, et al. Gender differences in hiccup patients: Analysis of published case reports and case-control studies. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(2):278-83. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.09.013.