

SHORT COMMUNICATION

Efektivitas Ondansetron sebagai Profilaksis Mual dan Muntah pada Pasien Kanker Payudara Stadium 3 Pasca Kemoterapi

Agustina Fitri Ariyani¹, Anita Purnamayanti^{2*}, and Aguslina Kirtishanti²

¹Master Degree Program of Pharmaceutical Sciences, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: anita_p_rahman@yahoo.com

ABSTRACT

Chemotherapy is one of the therapies used to reduce the risk of cancer cells metastases. Based on the mechanism of the chemotherapy is an anti-neoplastic which is toxic to the cancer and the normal cells. The adverse effects of chemotherapy consist of myelosuppression, as well as nausea and vomiting. Therefore, patients are given prophylaxis antiemetics to prevent and reduce chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). The aim of the study was to analyze the effectiveness of ondansetron as prophylaxis of nausea and vomiting in breast cancer patients. The design of this study was cohort observational study conducted prospectively. Stadium 3 without metastases breast cancer patients aged 20-80 years old who had been administered with one of combination of cytotoxic regimens for 6 cycles on the first chemotherapy serial were enrolled in this study. We excluded breast cancer patients who were refused to be included in this study. The drop out criteria was patients who passed away before completing the full cycles. There were 76.7% subject of the study who experienced nausea or vomiting during and post chemotherapy, despite of ondansetron has been taken 8 mg orally in the full 6 cycles of the therapies. The result of the multivariate test was that effectiveness of ondansetron in preventing CINV was not affected by body mass index (BMI) and age grouping ($p=0.501$). It could be concluded that the effectiveness of ondansetron in preventing CINV was not affected by the BMI as well as patients' age.

Keywords: chemotherapy, antiemetics, breast cancer

ABSTRAK

Kemoterapi merupakan salah satu terapi yang bertujuan untuk menurunkan risiko metastasis sel kanker. Berdasarkan mekanisme kerjanya, kemoterapi adalah suatu penghambat pembelahan sel (anti-neoplastik) yang bersifat toksik bagi sel kanker maupun sel normal. Efek samping kemoterapi meliputi myelosupresi, mual dan muntah. Oleh karenanya, pasien diberikan antiemetik untuk mencegah mual dan muntah yang diinduksi oleh penggunaan kemoterapi. (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV). Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis efektivitas ondansetron untuk mencegah mual muntah pada penderita kanker payudara. Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional jenis kohort dengan arah pengambilan data secara prospektif. Pasien kanker payudara stadium 3 tanpa metastase berusia 20 – 80 tahun yang menerima salah satu kombinasi regimen sitotoksik selama 6 siklus dari seri pertama kemoterapi dilibatkan dalam penelitian ini. Pasien kanker payudara yang menolak dilibatkan dalam penelitian ini kami eksklusi. Kriteria putus uji adalah pasien yang meninggal sebelum menyelesaikan seluruh siklus. Terdapat 76.7% subyek penelitian yang mengalami mual selama dan setelah pemberian kemoterapi, walaupun telah meminum ondansetron tablet 8 mg selama 6 siklus terapi. Hasil uji multivariate adalah bahwa efektivitas pencegahan CINV tidak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh dan kelompok usia ($p=0.501$). Dapat disimpulkan bahwa efektivitas ondansetron dalam mencegah mual dan muntah akibat kemoterapi tidak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh dan kelompok usia.

Kata Kunci : kemoterapi, antiemetik, kanker payudara

Submitted: June 24th 2022 | Accepted: June 27th 2022 | Published: June 30th 2022

Pendahuluan

Kanker merupakan sejenis penyakit yang ditandai dengan pembelahan berlebihan dari sekian jumlah sel tubuh manusia dan tersebar pada jaringan sekitarnya. Sel pada tubuh manusia membelah dan membentuk sel baru, tetapi di saat sel berkembang di luar normalnya sel-sel tua akan tetap ada dan tidak di gantikan oleh sel-sel baru. Sel-sel yang tumbuh

di luar kendali ini akan membentuk sejenis benjolan atau pembengkakan pada daerah tubuh tertentu yang disebut tumor kecuali untuk penyakit kanker darah hal ini tidak terbentuk [1,2].

Kanker payudara di Amerika Serikat diperkirakan mencapai 287.850 kasus (wanita) dan 2.710 (pria), dengan tambahan kasus baru sebesar 51.400 pada tahun 2022 [1]. Data dari Global Burden of Cancer (2018) yang dirilis oleh

World Health Organization (WHO) dan dikutip oleh Infodatin Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2019, negara Asia yang memiliki penduduk terpadat merupakan penyumbang angka kejadian kanker terbanyak. Kanker payudara merupakan kanker kedua terbanyak secara global, dan penyebab kematian tertinggi pada wanita. Hal ini selaras dengan gambaran di RS Kanker Dharmais pada tahun 2018, yaitu kanker payudara merupakan kanker terbanyak yang mencapai 19, 18% dari seluruh kasus kanker, akibat tingginya populasi wanita dan cakupan deteksi dini kanker payudara di Indonesia [2].

Pengendalian kanker payudara dilakukan menggunakan pembedahan (mastektomi), penyinaran, dan kemoterapi. Prinsip kemoterapi berdasarkan mekanisme obatnya merupakan anti neoplastik yang bersifat toksik pada sel kanker.

Regimen kemoterapi pada umumnya merupakan kombinasi dari beberapa jenis sitostatika yang memiliki mekanisme menghambat atau menghentikan laju pertumbuhan sel pada tahap yang berbeda dari siklus pembelahan sel kanker. Dampak dari kombinasi tersebut adalah peningkatan efektivitas kemoterapi. Selain efek yang menguntungkan tersebut, kemoterapi juga memiliki efek yang merugikan [2].

Efek yang merugikan dari kemoterapi adalah dapat mempengaruhi jaringan normal serta menimbulkan efek mielosupresif atau efek dari obat yang menekan fungsi sumsum tulang, sehingga kadar hemoglobin, trombosit, neutrofil dan leukosit turun drastis yang menyebabkan pasien mengalami anemia, trombositopenia, neutropenia dan leukositopenia. Selain itu efek kemoterapi yang lazim terjadi dan dirasakan mengganggu pasien adalah mual dan muntah. Sifat emetogenik atau kemampuan menyebabkan mual muntah tergantung pada jenis, dosis, rute pemberian, dan jumlah agen kemoterapi dalam suatu terapi kombinasi. Siklofosfamid dan sitotoksik golongan Adriamicin dapat tergolong emetogenik tinggi atau sedang, tergantung pada dosis per luas permukaan tubuh [1,4].

Pada pasien kemoterapi diberikan terapi profilaksis untuk mencegah dan mengurangi efek mual muntah yang akan timbul akibat pemberian kemoterapi, namun mual muntah tetap dapat terjadi, terutama akibat kemoterapi yang berisiko tinggi menyebabkan mual muntah. Terapi antiemetik yang terpilih untuk pencegahan mual dan muntah akibat kemoterapi adalah dari golongan antagonis serotonin (5HT₃), yaitu ondansetron [1,4,5,6]. Kebaruan dari penelitian ini adalah melakukan analisis efektivitas ondansetron sebagai profilaksis mual muntah pada subyek Indonesia dengan diagnosis kanker payudara stadium 3 tanpa metastase yang mendapatkan jenis kemoterapi penyebab CINV derajat sedang selama seri pertama kemoterapi.

Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian kohort, dengan arah pengambilan data secara prospektif. Subyek penelitian terdiri dari pasien kanker payudara stadium 3 tanpa metastase yang berusia ≥ 20 tahun dan mendapatkan kemoterapi dengan salah satu regimen (a) Cyclophosphamide-Adriamicin-5FU, (b) Adriamicin-5FU, (c) Taxan-Cyclophosphamide selama satu seri kemoterapi yang pertama (terdiri dari 6 siklus). Kriteria eksklusi adalah subyek penelitian yang menolak untuk dilibatkan dalam penelitian, sedangkan kriteria putus uji adalah subyek yang meninggal sebelum seluruh siklus kemoterapi dilaksanakan. Antiemesis premedikasi yang diberikan adalah

ondansetron injeksi 2 xali sehari 1 ampul, dan deksametason 1 ampul. Pemantauan dilakukan terhadap subyek selama 6 siklus pada satu seri pemberian pertama kemoterapi.

Setiap subyek penelitian diberikan terapi ondansetron 8 mg tablet diminum 2 kali sehari untuk mencegah efek mual muntah yang terjadi setelah kemoterapi. Efektivitas ondansetron sebagai profilaksis mual dan muntah pasca kemoterapi disimpulkan berdasarkan angka kejadian keluhan mual dan muntah setelah penggunaan kemoterapi. IMT pada uji ini dikelompokkan menjadi (a) di bawah IMT normal, apabila $IMT < 18,5$; (b) normal, apabila $IMT = 18,5 - 22,9$; dan (c) di atas normal, apabila $IMT \geq 23$. Usia subyek penelitian dikelompokkan menjadi 6 rentang usia seperti tercantum pada Tabel 1. Faktor yang diduga mempengaruhi efektivitas ondansetron profilaksis CINV dianalisis secara analisis statistik inferensial menggunakan uji *multivariate*.

Uji statistik menggunakan MANOVA *multivariate* dilakukan untuk mengetahui pengaruh IMT dan usia terhadap efektivitas penggunaan ondansetron 8 mg yang diberikan dua kali sehari untuk menekan efek samping mual muntah pada pasien kanker payudara stadium 3 tanpa metastase. Terapi profilaksis ondansetron dinyatakan efektif apabila tidak terdapat mual dan muntah pada subyek pasca kemoterapi. Data dalam penelitian ini data diolah menggunakan SPSS 26 *for Windows*.

Hasil dan Pembahasan

Data demografi pasien tercantum pada Tabel 1. Subyek penelitian sejumlah 30 orang, hampir seluruhnya menikah dan memiliki anak, dan dengan riwayat keluarga kanker setara dengan yang tidak memilikinya, Rerata usia adalah 50,1 (28 – 73) tahun.

Mual dan muntah dapat disebabkan oleh interaksi kemoterapi dengan reseptor. Risiko terjadinya CINV lebih tinggi dengan rute pemberian kemoterapi melalui infus i.v jangka waktu pendek dibandingkan dengan infus jangka panjang maupun sediaan oral. Neurotransmitter ikut berperan dalam mengaktifkan CINV adalah 5-hydroxytryptamine (5-HT₂, 5-HT₃ dan 5-HT₄), dopamine (D₂), histamine (H₁) dan asetilkolin (ACh). Reseptor dari neurotransmitter 5HT₃ dan dopamine banyak terdapat di mukosa usus dan akan teraktivasi bila neurotransmitter dilepaskan dan menyebabkan mual dan muntah. Agen kemoterapi yang diberikan kepada pasien juga secara cepat akan berikatan dengan CTZ yang ada di otak dekat dengan pusat muntah (*vomiting centre*) dan menyebabkan terjadinya mual dan muntah [7].

Terapi untuk mencegah mual dan muntah yang sering digunakan untuk derajat sedang hingga berat adalah kombinasi antagonis serotonin 5HT₃, steroid dan antagonis neurokinin-1, regimen ini menghambat 66-76% pasien dari muntah dan 50% dari mual pada siklus pertama cisplatin [8,9]. Ondansetron merupakan antagonis serotonin 5HT₃ yang selektif dan kompetitif untuk mencegah mual dan muntah setelah operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Obat ini memblokir reseptor di gastrointestinal dan area postrema di CNS (*Central Nervous System*) [6,].

Ondansetron sebagai anti mual bekerja secara sentral maupun secara perifer. Efek sentral dimediasi oleh antagonis reseptor serotonin 5HT-3 di area postrema. Area postrema terletak di dasar ventrikel keempat yang berisi “zona pemicu

kemoreseptor” atau *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), zona ini merasakan neurotransmitter seperti serotonin, racun dan sinyal lain dan berperan memediasi sensasi mual. Ondansetron juga memiliki efek perifer dengan bekerja pada reseptor 5HT-3 yang berada pada terminal saraf vagus. Saraf vagus dapat merasakan

pemicu mual dan muntah dalam saluran pencernaan, seperti iritasi lambung. Ini membentuk sinapsis dalam *nucleus tractus solitaries* batang otak yang mengatur rangsangan muntah. Efek perifer ondansetron adalah mekanisme utama antiemetiknya [10, 11, 12].

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Usia		
20-30 tahun	1	3.30
31-40 tahun	2	6.70
41-50 tahun	14	46.70
51-60 tahun	8	26.70
61-70 tahun	4	13.30
71-80 tahun	1	3.30
Status Pernikahan		
Menikah	28	93.30
Tidak Menikah	2	6.70
Anak		
Memiliki anak	23	76.70
Tidak memiliki anak	1	3.30
Tidak ada data	6	20.0
Riwayat kanker keluarga		
Tidak ada	17	56.70
Ada	13	43.30
Pekerjaan		
Bekerja	15	50.0
Tidak bekerja	15	50.0
Pendidikan		
SD	1	3.30
SLTP	8	26.70
SLTA	13	43.30
Sarjana	8	26.70

Biopsi dilakukan kepada seluruh untuk menentukan jenis sel kanker payudara. Hal ini penting, mengingat jenis kemoterapi harus diberikan secara individual sesuai dengan

jenis karsinomanya [1,4,9]. Jenis regimen kemoterapi dan hasil biopsi jaringan kanker payudara terdapat pada Tabel 2

Tabel 2. Regimen Kemoterapi dan Hasil Biopsi Jaringan Kanker Payudara

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Regimen Kemoterapi		
a. CAF	13	43
b. Paclitaxel-Cyclopospamide	13	43
c. Epirubicin-5-FU	4	14
Hasil Biopsi		
a. <i>invasive carcinoma</i>	19	63.3
b. <i>invasive ductal carcinoma</i>	5	16.7
c. <i>infiltrating ductal carcinoma</i>	4	13.3
d. <i>invasive non lobular carcinoma</i>	1	3.3
e. <i>ductal carcinoma</i>	1	3.3

Pada penelitian di Cina yang dilakukan oleh Sun *et al* (2020), kejadian mual muntah karena kemoterapi merupakan insiden yang sering terjadi. Kejadian mual muntah akut (dalam 24 setelah kemoterapi) terjadi pada 55,3%, kejadian tertunda (setelah 24 jam dan menetap selama lima sampai tujuh hari) sebanyak 63,2% dan yang terjadi setelah periode risiko sebesar 36% [13]

Sebanyak 23 dari 30 (76,7%) subyek penelitian ini

mengalami mual pasca kemoterapi, namun pada keseluruhan 6 siklus tidak pernah mengalami muntah. Pemantauan terhadap dampak kemoterapi harus dilakukan, walaupun sitotoksik tersebut telah diketahui memiliki risiko efek samping, oleh karena CINV adalah merupakan efek samping serius dari kemoterapi [8, 14, 15,16].

Hasil uji terhadap faktor yang diduga mempengaruhi efektivitas profilaksis ondansetron tercantum pada Tabel 3.

Uji statistik inferensial yang dapat menguji pengaruh berbagai variabel bebas terhadap berbagai variabel tergantung adalah uji Manova *multivariate*. Keuntungannya adalah dapat menguji berbagai faktor secara individual maupun bersama-sama [17].

Dari hasil uji multivariat didapatkan nilai Sig = 0,501

Tabel 3. Hasil Uji *Multivariate*

Multivariate Tests ^a						
	Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.951	156.195 ^b	2.000	16.000	.000
	Wilks' Lambda	.049	156.195 ^b	2.000	16.000	.000
	Hotelling's Trace	19.524	156.195 ^b	2.000	16.000	.000
	Roy's Largest Root	19.524	156.195 ^b	2.000	16.000	.000
mual	Pillai's Trace	.083	.721 ^b	2.000	16.000	.501
	Wilks' Lambda	.917	.721 ^b	2.000	16.000	.501
	Hotelling's Trace	.090	.721 ^b	2.000	16.000	.501
	Roy's Largest Root	.090	.721 ^b	2.000	16.000	.501

a. Design: Intercept + mual

b. Exact statistic

Kesimpulan

Efektivitas Ondansetron sebagai profilaksis mual muntah pada pasien kanker payudara stadium 3 pasca kemoterapi tidak dipengaruhi oleh Indeks Massa Tubuh, dan usia.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Dr. Cecilia Widijati Imam MMRS selaku direktur utama Rumah Sakit Panti Nirmala Malang, Direktur Pelayanan, seluruh staf yang mengabdikan di RS Panti Nirmala terima kasih atas perhatian dan dukungannya sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Tetap semangat memberikan pelayanan terhadap masyarakat dengan penuh kasih.

Daftar Pustaka

- [1] National Cancer Institute (2022). Cancer Facts and Figures. Available on <https://www.cancer.gov/>
- [2] National Cancer Institute (2015). 'What Is Cancer?'. Available on <https://www.cancer.gov/>
- [3] Pusat Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019) Infodatin Beban Kanker di Indonesia. Available on <https://pusdatin.kemkes.or/download>
- [4] National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients version 1.2016. (2016). Nausea and Vomiting. Available on <https://www.nccn.org/patients>
- [5] Antonarakis, E. S. and Hain, R. D. W. (2004) 'Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy: Drug management in theory and in practice', *Archives of Disease in Childhood*, 89(9), pp. 877–880. DOI: 10.1136/adc.2003.037341.
- [6] Wells, B. G. et al. (2017) *Pharmacotherapy Handbook*. 9th edn. Mississippi: Mc Graw Hill Education.
- [7] Singh, P., Yoon, S. S. and Kuo, B. (2016) 'Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics', pp. 98–112. DOI: 10.1177/1756283X15618131.
- [8] Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nature Clinical Practice Oncology*. January; 2008 5(1):32–43
- [9] Piechotta V, Adams A, Haque M, Scheckel B, Kreuzberger N, Monsef I, Jordan K, Kuhr K, Skoetz N. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD012775. DOI: 10.1002/14651858.CD012775.pub2.
- [10] Lacy, C. F. et al. (2012) *Drug Information Handbook*. 20th. American Pharmacist Association: lexi comp.
- [11] Ye JH, Ponnudurai R, Schaefer R. Ondansetron: a selective 5-HT(3) receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders. *CNS Drug Rev*. 2001 Summer;7(2):199-213. [PMC free article] [PubMed]
- [12] Zheng W, Cai DB, Zhang QE, He J, Zhong LY, Sim K, Ungvari GS, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive ondansetron for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2019 Jun;113:27-33.
- [13] Patel P, Paw Cho Sing E, Dupuis LL. Safety of clinical practice guideline-recommended antiemetic agents for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Feb;18(2):97-110.
- [14] Sun Y., et al., "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy in cancer centers in Sichuan, China," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 147, no. 9, pp. 2701–2708, 2021, DOI: 10.1007/s00432-021-03554-1.
- [15] Paolo Baldo, P., Giulia Fornasier, G., Ciolfi, L., Sartor, I., Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2018) 40:832–841. DOI: 10.1007/s11096-018-0706-9
- [16] Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, Ruiz-Frutos C. (2020). Relationship between chemotherapy-induced

adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine*, 99:33(e21695). DOI: 10.1097/MD.0000000000021695

[17] IBM. (2018). Aplikasi analisis multivariat dengan program IBM SPSS 25. edisi 9.