



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacogenetics of antiemetics in Indonesian cancer patients

Perwitasari, D.A.

Citation

Perwitasari, D. A. (2012, January 11). *Pharmacogenetics of antiemetics in Indonesian cancer patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18326>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18326>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

The background features a complex, repeating pattern of stylized floral and geometric motifs. A large, bold number '9' is positioned in the upper right corner. The overall color palette is monochromatic, using shades of gray and white.

9

Rangkuman

(Summary in Indonesian)

Kanker merupakan penyebab kematian peringkat keempat di Indonesia pada tahun 2005 dan diperkirakan akan menjadi penyebab kematian peringkat ketiga pada tahun 2030. Kemoterapi masih merupakan salah satu pilihan terapi untuk kanker dan dapat meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival time* (OS) pasien kanker. Namun pasien yang mendapat terapi dengan bahan sitotoksik tersebut juga akan mengalami efek samping obat. Akibat mengalami efek samping obat, pasien mungkin akan menolak untuk melanjutkan kemoterapi siklus selanjutnya.

Mual dan muntah merupakan salah satu efek samping kemoterapi yang paling dikenal dan paling dicemaskan oleh pasien. Dopamin, serotonin (hidroksitriptamin) dan neurokinin-1 merupakan neurotransmitter yang berperan dalam patofisiologi mual muntah pada pemberian kemoterapi. Oleh karena itu obat yang bekerja sebagai penghambat reseptor dopamine, serotonin dan neurokinin-1 merupakan antiemetik profilaksi mual muntah pada pemberian kemoterapi. Sejak 1990, antagonis reseptor 5-hidroksitriptamin 3 (5-HT₃) digunakan untuk meningkatkan respon pasien terhadap terapi antiemetik konvensional. Kombinasi antagonis neurokinin-1, antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason menunjukkan peningkatan respon pasien sebesar 15% pada fase akut dan 20% pada fase tertunda. Oleh karena itu Perhimpunan Ahli Onkologi Klinis Internasional merekomendasikan kombinasi pengobatan tersebut pada fase akut dan kombinasi metoklopramid -deksametason pada fase tertunda.

Meskipun pasien kanker sudah mendapat terapi antiemetik profilaksi yang sesuai dengan standar, namun 20-30% penderita pada fase akut dan 40% pasien pada fase tertunda masih mengalami mual muntah akibat kemoterapi. Efek yang tidak optimal ini dapat disebabkan karena variasi individu. Faktor karakteristik pasien seperti wanita, usia muda dan riwayat konsumsi alkohol meningkatkan risiko terjadinya mual muntah akibat pemberian kemoterapi dari 20% menjadi 70%. Sehingga pemberian antiemetik pada fase akut dan tertunda sebaiknya mempertimbangkan variasi individu dan karakteristik pasien.

Tujuan penyusunan tesis ini adalah untuk optimalisasi terapi dan pencegahan mual muntah pada pemberian kemoterapi dengan mempertimbangkan aspek farmakogenetik dari biomarker dan mengetahui pengaruh mual muntah pada pemberian kemoterapi terhadap kualitas hidup pasien kanker.

Bab II dari tesis ini berisi tentang *review* farmakologi fundamental, klinik, dan genetik dari antiemetik dibidang onkologi. Di dalam bab ini dijelaskan mekanisme aksi dari obat-obat antiemetik dalam mengatasi mual muntah akibat kemoterapi baik pada fase akut maupun fase tertunda. Adanya hubungan antara variasi gen *ABCB1* (*ATP-Binding Casette Sub-family B member 1*), *5-HT_{3R}* dan *CYP2D6* pada pasien kanker ras Kaukasia juga dijelaskan dalam bab ini.

Penelitian farmakogenetik ondansetron dan metoklopramid

Di dalam **Bab IV**, ditemukan adanya perbedaan frekuensi haplotipe AAGAA dan AAGGG yang signifikan pada ras Asia dan Kaukasia. Selanjutnya, ditemukan juga adanya perbedaan distribusi pasangan haplotipe deletion AAG antara kedua ras tersebut. Hal ini memungkinkan timbulnya perbedaan respon antiemetik antara ras Asia dan Kaukasia. Penelitian ini juga menjelaskan adanya perbedaan respon berdasarkan aspek farmakodinamika reseptor 5-HT_{3B} pada kedua ras tersebut.

Hubungan antara variasi gen yang mengkode ABCB1, reseptor 5-HT_{3B} dan CYP2D6 dengan mual muntah akibat kemoterapi pada pasien kanker di Indonesia dijelaskan di **Bab III**. Hasil penelitian ini menemukan bahwa tidak ada hubungan antara variasi gen yang mengkode ABCB1, reseptor 5-HT_{3B} dan CYP2D6 dan respon ondansetron. Namun, pembawa haplotipe CTG dari gen *ABCB1* dapat meningkatkan risiko mual muntah akibat kemoterapi pada fase tertunda dan akan memodifikasi efek dari metoklopramid pada fase tersebut. Metoklopramid dapat melalui sawar otak dengan adanya inaktivasi P-glikoprotein (P-gp). Sedangkan tempat aksi metoklopramid adalah di ventrikel keempat yang terletak di luar sawar otak. Dengan adanya P-gp yang inaktif maka lebih banyak metoklopramid yang mampu melalui sawar otak sehingga menimbulkan efek samping sindroma ekstrapiramidal. Namun hanya sedikit metoklopramid yang tersedia di ventrikel ke empat, sehingga efikasi metoklopramid berkurang.

Pengaruh mual muntah akibat kemoterapi terhadap kualitas hidup pasien

Bab V tesis ini menjelaskan tentang proses translasi dan validasi kuesioner EORTC QLQ-C30 ke dalam versi bahasa Indonesia. Proses translasi *forward-backward* kuesioner ini ke dalam bahasa Indonesia mengikuti prosedur yang sudah ditentukan oleh *EORTC Quality of Life Study Group*. Prosedur validasi meliputi validasi konvergen, validasi diskriminan, validasi kelompok, analisis faktor dan validasi konstruk. Kuesioner SF-36 versi Indonesia digunakan sebagai acuan dalam validasi konstruk. Setelah dilakukan uji pendahuluan dan uji validitas, maka kuesioner EORTC QLQ-30 dapat digunakan sebagai instrument pengukur kualitas hidup pada pasien kanker di Indonesia.

Bab VI menjelaskan kualitas hidup pasien setelah pemberian kemoterapi. Pada studi ini ditemukan adanya pemberian antiemetik suboptimal pada fase tertunda yang menimbulkan mual muntah pada pemberian kemoterapi sehingga mengurangi kualitas hidup pasien. Untuk itu disarankan penambahan deksametason pada fase ini untuk meningkatkan efikasi metoklopramid. Rancangan penelitian ini adalah kohort prospektif non intervensional, sehingga jenis dan regimen antiemetik yang diberikan kepada pasien selama fase akut dan

tertunda sesuai dengan standar yang sudah ditentukan di rumah sakit. Antiemetik yang diberikan pada pasien adalah ondansetron 8 mg iv dan deksametason 8 mg iv satu jam sebelum terapi cisplatin dan metoklopramid 10 mg oral pada hari kedua sampai kelima setelah kemoterapi.

Dalam **bab terakhir** tesis ini, peneliti berharap adanya penelitian lanjutan untuk mengetahui hubungan profil farmakokinetik dari metoklopramid dan efikasinya pada fase tertunda. Hal ini ditujukan untuk mengkonfirmasi efek modifikasi haplotipe CTG pada gen *ABCBI* terhadap metoklopramid. Selanjutnya studi farmakogenetik ondansetron dapat dilakukan pada gen yang mengkode *CYP3A4*, *5-HT1B*, *5-HT1C*, *α-adrenergic*, *μ-opioid*, *5-HT3A*, *B*, *C*, *D* dan *E*.

Pemberian antiemetik golongan antagonis reseptor 5-HT₃ pada fase akut, selain kombinasi ondansetron-deksametason perlu dipertimbangkan juga jenis yang lain. Penambahan gabapentin atau olanzapine pada kombinasi ondansetron-deksametason dapat digunakan sebagai alternatif antiemetik pada fase akut dan tertunda di Indonesia.

Insidensi penyakit kanker di Indonesia semakin meningkat. Sehingga studi lebih lanjut mengenai translasi dan validasi EORTC QLQ-C30 yang sesuai dengan tipe kanker yang spesifik sangat diperlukan di Indonesia.

Adanya penurunan kualitas hidup yang cukup signifikan akibat efek mual muntah pada pemberian kemoterapi menunjukkan pentingnya peningkatan pelayanan penunjang di penyedia sarana kesehatan baik sebelum, selama atau sesudah kemoterapi di Indonesia. Pelayanan penunjang ini memerlukan kerjasama dari ahli onkologi, ahli psikologi, perawat, apoteker dan juga dari keluarga pasien sendiri. Adanya hubungan sosial yang sangat dekat antara pasien, keluarga pasien dan lingkungan sosial dapat meningkatkan kualitas hidup pasien setelah kemoterapi meskipun fasilitas pelayanan kesehatan yang ada cukup terbatas.