

TESIS

**ANALISIS KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH DENGAN PENGGUNAAN
ANTIEMETIKA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN
BERBAGAI REJIMEN KEMOTERAPI**

(Penelitian Dilakukan di Instalasi Onkologi Terpadu RS Universitas Airlangga)



Oleh:

CHATARINA WIDIANTI

052015153004

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

ANALISIS KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH DENGAN PENGGUNAAN

ANTIEMETIKA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN

BERBAGAI REJIMEN KEMOTERAPI

(Penelitian Dilakukan di Instalasi Onkologi Terpadu RS Universitas Airlangga)

Oleh:

CHATARINA WIDIANTI

052015153004

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

Lembar Pengesahan

**ANALISIS KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH DENGAN PENGGUNAAN
ANTIEMETIKA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN
BERBAGAI REJIMEN KEMOTERAPI
(Penelitian Dilakukan di Instalasi Onkologi Terpadu RS Universitas Airlangga)**

TESIS

**Dibuat untuk memenuhi syarat
mencapai gelar Magister Farmasi Klinik pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

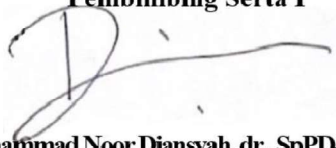
Oleh :

**apt. Chatarina Widianti, S.Farm.
NIM. 052015153004**

**Disetujui oleh :
Pembimbing Utama**


**Dr. Yulistiani, M.Si., Apt.
NIP. 196604281992032001**

Pembimbing Serta I


**Muhammad Noor Diansyah, dr., SpPD-KHOM
NIP. 197912022010121003**

Pembimbing Serta II


**apt. Febriansyah Nur Utomo, S.Farm., M.Farm.Klin
NIP. 199202022021053101**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Saya, yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Chatarina Widiati

NIM : 052015153004

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

ANALISIS KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH DENGAN PENGGUNAAN ANTIEMETIKA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN BERBAGAI REJIMEN KEMOTERAPI

(Penelitian Dilakukan di Instalasi Onkologi Terpadu RS Universitas Airlangga)

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan plagiasi atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 22 Agustus 2022



Chatarina Widiati

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya tesis yang berjudul “Analisis Kejadian Mual dan Muntah dengan Penggunaan Antiemetika pada Pasien Kanker Payudara dengan Berbagai Rejimen Kemoterapi” ini, perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Yulistiani, M.Si., Apt sebagai pembimbing utama, yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan kepada saya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
2. dr. Muhammad Noor Diansyah, SpPD-KHOM dan apt. Febriansyah Nur Utomo, S.Farm., M.Farm.Klin sebagai pembimbing serta, yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D dan apt. Dinda Monika N. R., S.Farm.,M.Farm.Klin sebagai dosen penguji atas kritik dan saran yang diberikan untuk perbaikan tesis ini.
4. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA serta jajarannya atas kesempatan dan segala bentuk fasilitas yang diberikan selama saya menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
5. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D serta jajarannya atas kesempatan dan segala bentuk fasilitas yang

diberikan selama saya menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

6. Dr. Budi Suprpti, M.Si., Apt sebagai kepala Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan saya kesempatan untuk menyelesaikan pendidikan pada program studi ini.
7. Segenap perawat yang bekerja di Instalasi Onkologi Terpadu dan staf RS Universitas Airlangga yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan segala bentuk administrasi dan perijinan, serta pengumpulan data penelitian di tempat yang bersangkutan.
8. Kedua orang tua dan kakak yang selalu memberikan doa dan segala bentuk dukungan kepada saya, baik moril maupun materiil sepanjang waktu.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah membantu saya dalam penyelesaian tesis ini.

Saya menyadari bahwa penyusunan tesis ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, segala bentuk kritik dan saran dari seluruh pihak sangat diharapkan demi perbaikan tesis ini. Semoga tesis ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam pengelolaan efek samping mual dan muntah pada pasien kemoterapi di RS Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) atau mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi merupakan salah satu dari efek-efek samping yang menyulitkan dan paling banyak dialami pada pasien yang mendapat terapi antikanker. Jika tidak diatasi, CINV dapat memengaruhi sekitar 60-80% pasien kanker dan menimbulkan komplikasi lebih lanjut, seperti dehidrasi, malnutrisi, dan ketidakseimbangan elektrolit, dan dengan demikian mengurangi keberhasilan terapi, serta meningkatkan biaya rawat. Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita pada wanita di seluruh dunia. Jumlah penderita kanker payudara di seluruh dunia mencapai 2,26 juta jiwa (11,7%) dan di Indonesia mencapai 65,8 ribu jiwa (16,6%). Kombinasi antrasiklin dengan siklofosamid (AC) telah umum digunakan untuk kemoterapi pada kanker payudara. Kemoterapi AC diklasifikasikan sebagai *highly emetogenic chemotherapy* (HEC) menurut beberapa pedoman praktik klinis untuk antiemesis. Antiemetika untuk mengatasi CINV dengan mekanisme kerja yang berbeda telah banyak dikembangkan dan sebagian besar diberikan sebagai pencegahan. Terdapat empat jenis obat dengan sifat antiemetika dan antimual yang direkomendasikan dan paling umum digunakan saat ini, yaitu antagonis reseptor 5-HT₃, antagonis reseptor NK-1, kortikosteroid, dan antipsikotik olanzapine. Sebagian besar pasien yang mendapat kemoterapi masih mengalami mual dan muntah meskipun telah dilakukan upaya untuk mengoptimalkan terapi antiemetika.

Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan kejadian mual muntah akut dan tertunda dengan penggunaan antiemetika pada pasien kanker payudara dengan berbagai rejimen kemoterapi.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional prospektif yang dilaksanakan pada bulan Juni-Juli 2022 di Instalasi Onkologi Terpadu RS Universitas Airlangga dengan total sampel 41 kunjungan dari 13 pasien. Kriteria inklusi pasien adalah pasien dewasa berusia >18 tahun dengan diagnosis akhir kanker payudara; pasien mendapat kemoterapi berbasis *highly emetogenic chemotherapy* siklus pertama hingga ketiga; pasien mendapat antiemetika premedikasi dan pasca kemoterapi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan penilaian berdasarkan NCI CTCAE v5.0, kejadian mual pada rejimen TAC lebih tinggi (45,8%) dan lebih parah, yaitu pada tingkat 2, dibandingkan rejimen TC. Selain itu, mual fase tertunda lebih tinggi pada rejimen TAC (62,5%). Muntah pada rejimen TAC juga lebih tinggi (25,0%) namun tidak lebih parah dibanding rejimen TC dan muntah fase tertunda lebih tinggi pada rejimen TAC (12,5%). Dengan parameter *complete control*, $\geq 75\%$ pasien pada kedua rejimen memenuhi kriteria keseluruhan. Berdasarkan analisis hubungan, tidak terdapat hubungan antara siklus kemoterapi dengan keparahan mual dan muntah, baik pada rejimen TC maupun TAC.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Combination of anthracyclines with cyclophosphamide (AC) has been commonly used for chemotherapy in breast cancer and classified as highly emetogenic chemotherapy (HEC) according to guidelines for antiemetics. Antiemetics to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) have been widely developed and mostly given as prevention. Most patients receiving chemotherapy still experience nausea and vomiting despite efforts to optimize antiemetic therapy.

This study aimed to analyze the incidence of acute and delayed nausea and vomiting with the use of antiemetics in breast cancer patients with various chemotherapy regimens.

This study was prospective observational study conducted in June-July 2022 with total sample of 41 visits from 13 patients at Instalasi Onkologi Terpadu Universitas Airlangga Hospital. The inclusion criteria were adult patients >18 years old with breast cancer; patients received highly emetogenic chemotherapy the first to third cycle; patient received premedication and post-chemotherapy antiemetics.

Results showed that the incidence of nausea on the TAC protocol was higher (45.8%) and more severe, compared to the TC protocol. In addition, delayed-phase nausea was higher on the TAC protocol (62.5%). Vomiting on the TAC protocol was also higher (25.0%) but not more severe than the TC protocol and delayed-phase vomiting was higher on the TAC regimen (12.5%). With complete control parameters, $\geq 75\%$ of patients on both protocols met the overall criteria. There was no relationship between chemotherapy cycles and the severity of nausea and vomiting, both on the TC and TAC protocols.

Keywords : anthracycline; antiemetics breast cancer; CINV; cyclophosphamide

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	1
Lembar Pengesahan	ii
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	7
1.3. Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1. Tujuan Umum	7
1.3.2. Tujuan Khusus	7
1.4. Manfaat Penelitian.....	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Tinjauan tentang Kanker	9
2.1.1. Definisi Kanker	9
2.1.2. Epidemiologi Kanker	9
2.1.3. Etiologi Kanker	16
2.1.4. Patogenesis Kanker	19

2.1.5.	Stadium Kanker.....	21
2.1.6.	Penatalaksanaan Kanker.....	22
2.2.	Tinjauan tentang Kanker Payudara	27
2.2.1.	Definisi Kanker Payudara	27
2.2.2.	Faktor Risiko Kanker Payudara	27
2.2.3.	Patofisiologi Kanker Payudara.....	28
2.2.4.	Manifestasi Klinis Kanker Payudara.....	30
2.2.5.	Tahapan Klinis Kanker Payudara.....	31
2.2.6.	Penatalaksanaan Kanker Payudara.....	34
2.3.	Tinjauan tentang Kemoterapi Kanker Payudara.....	36
2.3.1.	Rejimen Kemoterapi Adjuvan.....	36
2.3.2.	Rejimen Kemoterapi <i>Single Metastatic</i>	37
2.3.3.	Rejimen Kemoterapi Kombinasi <i>Metastatic</i>	37
2.4.	Tinjauan tentang Mual dan Muntah	38
2.4.1.	Definisi Mual dan Muntah	38
2.4.2.	Mual dan Muntah pada Kanker.....	38
2.4.3.	Klasifikasi CINV.....	41
2.4.4.	Skala CINV	42
2.4.5.	Patofisiologi CINV.....	43
2.4.6.	Penatalaksanaan CINV.....	45
2.5.	Tinjauan tentang Antiemetika	47
2.5.1.	Antagonis Reseptor 5-HT ₃	47
2.5.2.	Kortikosteroid	50
2.5.3.	Antikolinergik	54
2.5.4.	Antagonis Reseptor Histamin	58
2.5.5.	Antagonis Reseptor Dopamin	64

2.5.6.	Antagonis Reseptor Neurokinin-1.....	66
2.5.7.	Obat Antipsikotik sebagai Antiemetika (Fenotiazin, Butirofenon, dan Tienobenzodiazepin).....	67
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN KERANGKA OPERASIONAL ...		69
4.1.	Kerangka Konseptual Penelitian	69
4.1.1.	Kerangka Operasional Penelitian.....	70
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		71
4.1.	Desain Penelitian	71
4.2.	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	71
4.2.1.	Populasi Penelitian.....	71
4.2.2.	Besar Sampel.....	71
4.2.3.	Teknik Pengambilan Sampel.....	72
4.3.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	72
4.3.1.	Kriteria Inklusi	72
4.3.2.	Kriteria Eksklusi.....	72
4.4.	Definisi Operasional.....	72
4.5.	Instrumen Penelitian.....	73
4.6.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	74
4.6.1.	Lokasi Penelitian.....	74
4.6.2.	Waktu Penelitian	74
4.7.	Prosedur Pengambilan Data	74
4.8.	Analisa Data	75
4.9.	<i>Ethical Clearance</i>	75
BAB 5 HASIL PENELITIAN		76
5.1.	Karakteristik Pasien.....	76
5.2.	Kejadian Mual dan Muntah Pasca Kemoterapi	77

5.3. <i>Outcome</i> Penggunaan Antiemetika berdasarkan Kriteria <i>Complete Control</i>	83
5.4. Analisis Perbedaan Tingkat Mual dan Muntah berdasarkan <i>grading</i> NCI CTCAE v5.0.....	84
5.5. Analisis Hubungan Antara Siklus dan Keparahan Mual dan Muntah pada Rejimen TC dan TAC.....	85
BAB 6 PEMBAHASAN.....	87
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	98
6.1. Kesimpulan.....	98
4.1. Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN.....	115

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Kuesioner penelitian	115
Lampiran 2: Lembar Pengumpul Data.....	117
Lampiran 3: Informed Consent.....	119
Lampiran 4: Protokol kemoterapi	120
Lampiran 5: Surat Keterangan Lolos Kaji Laik Etik	121
Lampiran 6: Tabel pengolahan data dengan SPSS.	122

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Patogenesis kanker.	21
Gambar 2. 2. Jalur neurologis yang terlibat dalam patogenesis mual dan muntah	44
Gambar 2. 3. Struktur kimia serotonin dan antagonis reseptor 5-HT ₃	48
Gambar 2. 4. Struktur atropin.....	55
Gambar 3. 1. Kerangka konseptual penelitian.	69
Gambar 3. 2. Kerangka operasional penelitian.	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1.	Prevalensi berdasarkan area kanker di seluruh dunia menurut GLOBOCAN 2020	11
Tabel 2. 2.	Prevalensi Kanker berdasarkan Diagnosis Dokter pada Penduduk Semua Umur menurut Provinsi.....	13
Tabel 2. 3.	Prevalensi Kanker berdasarkan Diagnosis Dokter pada Penduduk Semua Umur menurut Karakteristik	13
Tabel 2. 4.	Proporsi Jenis Pengobatan Kanker berdasarkan Diagnosis Dokter pada Penduduk Semua Umur menurut Provinsi	14
Tabel 2. 5.	Proporsi Jenis Pengobatan Kanker berdasarkan Diagnosis Dokter pada Penduduk Semua Umur menurut Karakteristik.....	16
Tabel 2. 6.	Stadium kanker payudara berdasarkan ukuran tumor (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N), dan metastasis (M)	33
Tabel 2. 7.	Potensi emetogenik radioterapi berdasarkan area penyinaran.....	40
Tabel 2. 8.	Klasifikasi mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi.....	41
Tabel 2. 9.	Tabel efek samping mual dan muntah akibat kemoterapi berdasarkan tingkat keparahan menurut NCI-CTCAE v5.0	42
Tabel 2. 10.	Kortikosteroid yang digunakan untuk mual dan muntah.....	51
Tabel 2. 11.	Subtipe resptor histamin	58
Tabel 2. 12.	Perbandingan klinis penghambat reseptor H2	62
Tabel 5. 1.	Data jenis kelamin dan usia pasien.	76
Tabel 5. 2.	Data jumlah kunjungan pasien yang menerima rejimen TC dan TAC.	77
Tabel 5. 3.	Data mual, tingkat keparahan, dan durasi mual pasca kemoterapi dari hasil wawancara pasien.	78
Tabel 5. 4.	Data muntah, tingkat keparahan, dan durasi muntah pasca kemoterapi dari hasil wawancara pasien.	79
Tabel 5. 5.	Jumlah kunjungan pasien berdasarkan tingkat mual NCI CTCAE v5.0 pada rejimen TC (n=17) dan TAC (n=24).....	80
Tabel 5. 6.	Jumlah kunjungan pasien berdasarkan tingkat muntah NCI CTCAE v5.0 pada rejimen TC (n=17) dan TAC (n=24).....	81

Tabel 5. 7. Jumlah kunjungan terjadinya mual berdasarkan waktu/onset pada rejimen TC (n=17) dan TAC (n=24).	82
Tabel 5. 8. Jumlah kunjungan terjadinya muntah berdasarkan waktu/onset pada rejimen TC (n=17) dan TAC (n=24).....	82
Tabel 5. 9. Jumlah kunjungan yang memenuhi parameter complete control pada rejimen TC dan TAC.....	83
Tabel 5. 10. Jumlah kunjungan dengan mual dan muntah sebelum kemoterapi dan kepatuhan pasien minum antiemetika.....	84
Tabel 5. 11. Hasil statistik uji beda tingkat keparahan, waktu/onset, dan keparahan mual dan muntah pasca kemoterapi pada rejimen TC dan TAC.	85
Tabel 5. 12. Hasil statistik uji hubungan antara siklus dengan tingkat keparahan mual dan muntah pasca kemoterapi pada rejimen TC dan TAC.	86

DAFTAR SINGKATAN

5-HT ₃	5-hidroksitriptamin tipe 3
AE	<i>adverse event</i>
AUC	<i>area under curve</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CINV	<i>chemotherapy-induced nausea and vomiting</i>
CTZ	<i>chemoreceptor trigger zone</i>
DALYs	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
ESHAP	etoposid, sisplatin, metilprednisolon, sitarabine
FDA	<i>The United States Food and Drug Administration</i>
FLIE	<i>Functional Living Index-Emesis</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
H-1	histamin
HEC	<i>highly emetogenic chemotherapy</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
LEC	<i>low emetogenic chemotherapy</i>
M-1	muskarinik
MEC	<i>moderately emetogenic chemotherapy</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NK-1	neurokinin-1
NTS	<i>nucleus tractus solitarius</i>

RA	<i>receptor antagonist</i>
SSP	sistem saraf pusat
TAC	Docetaxel (Taxotere), Doxorubicin (Adriamycin), dan Cyclophosphamide
TC	Paklitaksel dan Karboplatin
TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
UV	ultraviolet
WHO	<i>World Health Organization</i>