

**EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIEMETIK PADA
PASIEN KANKER OVARIUM PASCA KEMOTERAPI
DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2020-2022**



Skripsi
Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

Xavier Novdi Tansyah Putra
NIM: 2010313006

Pembimbing:
Dra. Erlina Rustam, Apt.MS
dr. Novita Ariani, Sp.Onk.Rad

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024

**EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIEMETIK PADA
PASIEN KANKER OVARIUM PASCA KEMOTERAPI
DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2020-2022**



Skripsi

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran**

Oleh:

**Xavier Novdi Tansyah Putra
NIM: 2010313006**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024**

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa/dosen/tenaga kependidikan* Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Xavier Novdi Tansyah Putra
No. BP/NIM/NIDN : 2010313006
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Tugas Akhir : ~~TA-D3/Skripsi/Tesis/Disertasi/.....~~ **

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

**EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIEMETIK PADA
PASIEN KANKER OVARIUM PASCA KEMOTERAPI
DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2020-2022**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Padang,
Pada tanggal 15 April 2024
Yang menyatakan



(Xavier Novdi Tansyah Putra)

* pilih sesuai kondisi

** termasuk laporan penelitian, laporan pengabdian masyarakat, laporan magang, dll

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar dan bukan merupakan plagiat

Nama : Xavier Novdi Tansyah Putra
NIM : 2010313006

Tanda tangan

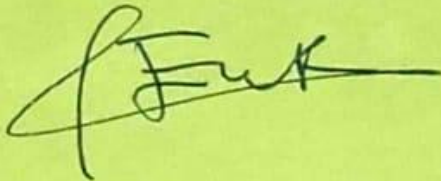


Tanggal : 15 Maret 2024

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

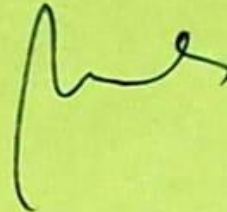
Skripsi ini telah disetujui oleh:

Pembimbing I



Dra. Erlina Rustam, MS.Apt
NIP. 196002281987022001

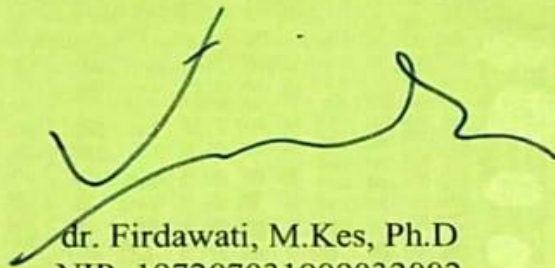
Pembimbing II



dr. Novita Ariani, Sp.Onk.Rad
NIP. 198011072008012017

Disahkan oleh:

Ketua Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



dr. Firdawati, M.Kes, Ph.D
NIP. 197207031999032002

Diketahui oleh:

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



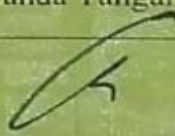
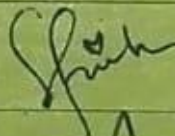
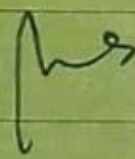
Dr. dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes
NIP. 197010021999032002

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh tim penguji skripsi
Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang, 15 Maret 2024

Tim Penguji

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
dr. Rahmatini, M.Kes	Ketua Penguji	
dr. Shinta Ayu Intan, Sp.PA	Sekretaris	
dr. Novita Ariani, Sp.Onk.Rad	Anggota 1	

KATA PENGANTAR

Rasa syukur yang sangat besar penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Evaluasi Penggunaan Obat Antiemetik pada Pasien Kanker Ovarium Pasca Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020-2022”** yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Keberhasilan dalam penyusunan skripsi ini telah banyak dibantu oleh berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Afriwardi, S.H., M.A., Sp.KO, Subsp.APK(K) selaku Dekan beserta Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
2. Dra. Erlina Rustam, Apt.MS dan dr. Novita Ariani, Sp.Onk.Rad selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Rahmatini, M.Kes, Dr. dr. Syamel Muhammad, Sp.OG(K).Onk, dr. Shinta Ayu Intan, Sp.PA selaku dosen penguji yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Dr. dr. Fitratul Ilahi, Sp.M(K) selaku pembimbing akademik yang selalu memberikan semangat, arahan, dan masukan kepada penulis untuk selalu memperbaiki diri ke arah yang lebih baik
5. Seluruh dosen pengajar di Fakultas kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis
6. Orang tua, saudara, dan teman-teman yang memberikan dukungan doa, moral dan materiil untuk kesuksesan penulis.
7. Berbagai pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat terutama untuk kesehatan manusia dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah banyak membantu.

Padang, 6 Maret 2024

Penulis

ABSTRACT

EVALUATION OF ANTIEMETIC DRUGS USE IN OVARIAN CANCER PATIENT AFTER CHEMOTHERAPY AT RSUP DR. M. DJAMIL PADANG IN 2020-2022

By

**Xavier Novdi Tansyah Putra, Erlina Rustam, Novita Ariani, Rahmatini,
Syamel Muhammad, Shinta Ayu Intan**

Ovarian cancer is a common cancer and deadly among women. The use of chemotherapy drugs can cause side effects, one of which is nausea and vomiting, so it is required to receive effective and rational medications. The purpose of this research is to evaluate the use of antiemetic drugs in post-chemotherapy ovarian cancer patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang.

This study is a retrospective descriptive study. Medical record data was gathered using total population sampling. The samples that fulfill the inclusion criteria were 45 samples.

The results showed that the major characteristics were on the age of 41-60 years (48.9%), high school educational level (75.6%), housewife (55.6%), and no history of using contraception (88.9%). The most commonly prescribed chemotherapy medications are paclitaxel-carboplatin (42.2%). A large number of patients receive dexamethasone-diphenhydramine-ranitidine-ondansetron (71.1%) as antiemetic pre-chemotherapy and metoclopramide-ranitidine over three cycles (74.8%) as antiemetic post-chemotherapy. The rationale for administering antiemetics drugs in ovarian cancer after chemotherapy medications is 93.3% suitability indication, 62.2% drug suitability, 91.1% suitability dose, 97.8% suitability patient, 2.2% potential drug interactions.

From the results of the study, the researchers concluded that the characteristics of ovarian cancer patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2020-2022 often occur in age 41-60 years, high school educational level, housewife, and no history of using contraception. Most patients received paclitaxel-carboplatin as the main chemotherapy drug as well as the antiemetic pre-chemotherapy drug dexamethasone-domperidone-ondansetron and antiemetic post-chemotherapy metoclopramide-ranitidine. The rationale for administering antiemetic drugs in post-chemotherapy ovarian cancer patients is largely correct.

Keywords: *Antiemetic, Ovarian Cancer, Chemotherapy, Rationality*

ABSTRAK

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIEMETIK PADA PASIEN KANKER OVARIUM PASCA KEMOTERAPI DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG TAHUN 2020-2022

Oleh

Xavier Novdi Tansyah Putra, Erlina Rustam, Novita Ariani, Rahmatini, Syamel Muhammad, Shinta Ayu Intan

Kanker ovarium merupakan kanker pada perempuan yang cukup sering terjadi dan mematikan. Penggunaan kemoterapi dalam pengobatan dapat menyebabkan mual muntah sehingga diperlukan penggunaan obat yang efektif dan rasional. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan obat antiemetik pasca kemoterapi pada pasien kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif. Data rekam medis dikumpulkan dengan teknik *total sampling*. Sampel yang memenuhi inklusi berjumlah 45 sampel.

Hasil penelitian didapatkan karakteristik terbanyak pada kelompok usia 41-60 tahun (48,9%), berpendidikan SLTU (75,6%), pekerjaan ibu rumah tangga (55,6%) dan tidak menggunakan kontrasepsi (88,9%). Jenis obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah paklitaksel-karboplatin (42,2%). Sebagian besar pasien mendapatkan antiemetik pra-kemoterapi berupa deksametason-difenhidramin-ondansetron-ranitidin (71,1%) serta pasca kemoterapi berupa metoklopramid-ranitidin dalam 3 siklus (74,8%). Rasionalitas penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi yaitu kesesuaian indikasi 93,3%, kesesuaian obat 62,2%, kesesuaian dosis 91,1%, kesesuaian pasien 97,8% dan potensi interaksi obat 2,2%.

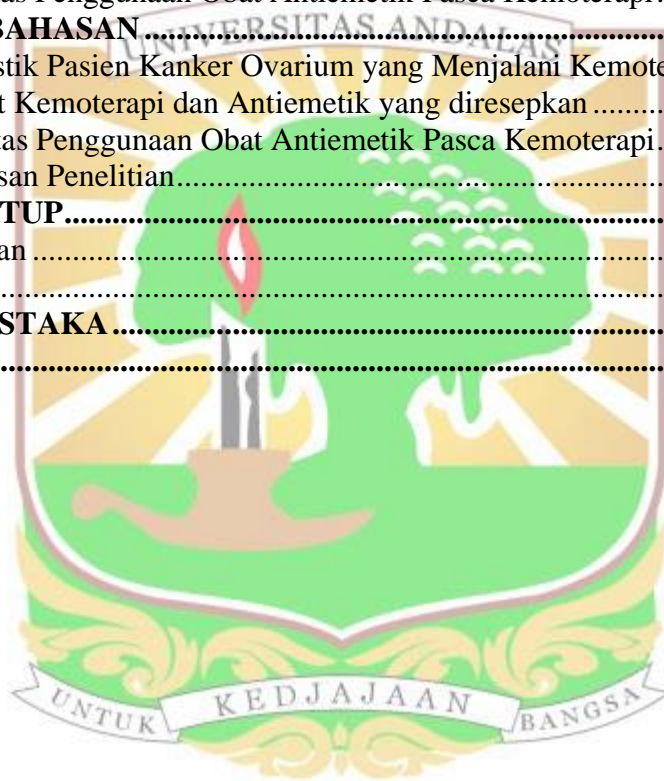
Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik pasien kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022 paling banyak terjadi pada kelompok usia 41-60 tahun, pendidikan SLTU, pekerjaan ibu rumah tangga, serta tidak menggunakan kontrasepsi. Sebagian besar pasien mendapatkan obat kemoterapi paklitaksel-karboplatin dan obat antiemetik pra-kemoterapi deksametason-domperidon-ondansetron-ranitidin serta pasca kemoterapi metoklopramid-ranitidin. Rasionalitas penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium sebagian besar sudah sesuai.

Kata Kunci: antiemetik, kanker ovarium, kemoterapi, rasionalitas

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITASError! Bookmark not defined.	
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSIError! Bookmark not defined.	
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat terhadap Institusi.....	5
1.4.2 Manfaat terhadap Rumah Sakit.....	5
1.4.3 Manfaat terhadap Peneliti	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Ovarium.....	6
2.1.1 Anatomi.....	6
2.1.2 Definisi.....	6
2.1.3 Klasifikasi	7
2.1.4 Etiologi.....	7
2.1.5 Faktor Risiko Kanker Ovarium.....	7
2.1.6 Patogenesis.....	10
2.1.7 Gejala	12
2.1.8 Diagnosis.....	12
2.1.9 Terapi kanker ovarium	15
2.2 Mual muntah	19
2.2.1 Pengertian.....	19
2.2.2 Mekanisme	19
2.2.3 Klasifikasi Mual Muntah Pasca Kemoterapi.....	21
2.2.4 Obat Kemoterapi yang Bersifat Emetogenik	22
2.2.5 Terapi Mual Muntah Pasca Kemoterapi	23
2.3 Evaluasi Penggunaan Obat.....	28
2.4 Kerangka Teori	30
BAB 3 METODE PENELITIAN	31
3.1 Jenis Penelitian.....	31
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	31
3.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	31

3.3.1	Populasi Penelitian.....	31
3.3.2	Sampel Penelitian.....	31
3.3.3	Teknik Pengambilan Sampel.....	32
3.4	Definisi Operasional	32
3.5	Instrumen Penelitian	35
3.6	Prosedur Pengambilan, Pengumpulan dan Analisis Data	35
3.6.1	Tahap Persiapan	35
3.6.2	Cara Pengolahan Data	36
3.6.2	Analisis Data	36
3.7	Alur Penelitian	37
BAB 4 HASIL PENELITIAN		38
4.1	Karakteristik Pasien Kanker Ovarium	38
4.2	Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang diresepkan	39
4.3	Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pasca Kemoterapi	40
BAB 5 PEMBAHASAN		41
5.1	Karakteristik Pasien Kanker Ovarium yang Menjalani Kemoterapi	41
5.2	Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang diresepkan	47
5.3	Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pasca Kemoterapi.....	51
5.4	Keterbatasan Penelitian.....	55
BAB 6 PENUTUP.....		56
6.1	Kesimpulan	56
6.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN.....		67



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Stadium Kanker Ovarium, Tuba Falopi, dan Peritoneum	14
Tabel 2.2 Rekomendasi Terapi Kemoterapi Kanker Ovarium	18
Tabel 2.3 Terminologi mual muntah berdasarkan CTCAE versi 5.0	22
Tabel 2.4 Kategori potensial emetogenik obat antikanker	22
Tabel 2.5 Rekomendasi penggunaan antiemetik di Asia Tenggara oleh NCCN.	27
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Kanker Ovarium Pasca Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang	38
Tabel 4.2 Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang Diresepkan pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang	39
Tabel 4.3 Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pada Pasien Kanker ... Ovarium Pasca Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang	40
Tabel 5.1 Contoh Standar Operasional (SOP) Penggunaan Obat Pra-kemoterapi pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang	49
Tabel 5.2 Contoh Standar Operasional (SOP) Penggunaan Obat Kemoterapi pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang	49



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Patofisiologi mual muntah akibat kemoterapi	20
Gambar 2.2 Gambaran Mekanisme Obat Antiemetik	23
Gambar 2.3 Kerangka Teori	30
Gambar 3.1 Alur penelitian	37



DAFTAR SINGKATAN

5HT3	: <i>5-hydroxytryptamine</i>
ADR	: <i>Adverse Drug Reaction</i>
CINV	: <i>Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting</i>
CTCAE	: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
CTZ	: <i>Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FIGO	: <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FSH	: <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Observatory</i>
hCG	: <i>human Chorionic Gonadotropin</i>
IP	: <i>Intraperitoneal</i>
IV	: <i>Intravena</i>
IVA	: <i>Inspeksi Visual Asam Asetat</i>
LH	: <i>Luteinizing hormone</i>
MASCC	: <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NK-1	: <i>Neurokinin-1</i>
OSE	: <i>Ovarian Surface Epithelium</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
TPN	: <i>Total Parenteral Nutrition</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	67
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	68
Lampiran 3. Hasil Turnitin.....	69



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu dari beberapa penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun melalui mekanisme pembelahan sel yang abnormal serta tidak terkendali.¹ Penyakit ini menjadi penyebab kematian kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular dengan kasus baru 19,3 juta serta kasus kematian akibat kanker hampir mencapai 10 juta jiwa pada tahun 2020.²

Kanker ovarium merupakan jenis kanker pada perempuan yang cukup sering terjadi dan paling mematikan.³ Data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020 menyatakan bahwa angka kejadian kanker ovarium mencapai 313.959 kasus baru dengan angka kematian yang terjadi mencapai 207.252 di dunia. Kanker ovarium menduduki peringkat ke-9 sebagai penyebab kematian akibat kanker secara global.² Meskipun bukan kanker ginekologi terbanyak, kanker ovarium diperkirakan tiga kali lebih mematikan dibanding kanker payudara dan tingkat kematiannya akan meningkat pada tahun 2040. Berdasarkan etnis, prevalensi penduduk Asia mengidap kanker ovarium sebanyak 9,2 per 100.000.³

Peningkatan kasus kanker baru di Indonesia tercatat sebesar 396.914 orang dengan kanker ovarium menduduki peringkat ke-10 kasus terbanyak serta penyebab kematian ke-7 dengan prevalensi 14.896 berbanding 9.581.⁴ Indonesia merupakan peringkat ke-4 dengan kasus kanker ovarium terbanyak di dunia serta terbanyak ke-3 di Asia setelah Cina dan India.⁵ Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi terbanyak ke-3 pada wanita setelah kanker payudara dan serviks.³ Berdasarkan data di RSUP Dr. M. Djamil tahun 2019- Juli 2021 terdapat 306 pasien yang mengidap kanker ovarium.⁶

Diagnosis kanker ovarium sulit ditegakkan secara dini karena umumnya memberikan gejala yang tidak spesifik sehingga kurang diperhatikan. Penyebab sebagian besar wanita terdiagnosis pada stadium lanjut adalah ketidakefektifan dalam skrining dan kesulitan dalam menegakkan kanker ovarium stadium awal sehingga 70% penderita kanker ovarium sudah didiagnosis pada stadium III/IV serta mengalami rekuren dengan angka kehidupan setelah 5 tahun hanya mencapai

30%.⁷ Hal tersebut sangat berbanding terbalik dengan pasien kanker ovarium yang didiagnosis pada stadium awal yang memiliki angka kehidupan setelah 5 tahun mencapai 90%.⁸

Secara umum, modalitas terapi pada kanker ovarium meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, dan modalitas kombinasi. Pembedahan diikuti dengan kemoterapi merupakan terapi utama yang paling sering digunakan.⁷ Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Umum Pemerintah Fatmawati pada periode Januari sampai Juni tahun 2020, kanker ovarium merupakan pasien rawat inap terbanyak ke-2 yang menjalankan kemoterapi sesudah kanker payudara.⁹

Penggunaan kemoterapi memiliki efek samping utama berupa mual muntah (79,3%), pegal (74,7%), kerontokan rambut (60,00%), kulit kering (51,7%) dan konstipasi (51,7%).¹⁰ Penggunaan kemoterapi dengan efek samping utama berupa mual muntah dapat menimbulkan masalah seperti dehidrasi, malnutrisi serta gangguan elektrolit yang berujung pada gangguan metabolisme, robekan esofagus hingga penurunan status fisik dan mental.¹¹ Keluhan mual muntah pasien secara terus menerus akibat obstruksi usus pada pasien stadium lanjut dengan komplikasi metastasis kanker ke saluran pencernaan disertai penggunaan kemoterapi secara bersamaan meningkatkan frekuensi mual muntah.¹² Kedua penyebab tersebut akan membuat pasien semakin tidak nyaman sehingga menolak untuk melakukan pengobatan karena merasa kemoterapi dapat memperparah mual muntah yang berujung pada perburukan klinis pasien.^{11,12}

Mual muntah yang dialami pasien kemoterapi dapat bersifat akut dengan waktu kejadian kurang dari 24 jam, bahkan bisa juga bermanifestasi hingga lebih dari 5-7 hari kemudian.¹³ Emetogenik dapat diartikan sebagai kapasitas suatu zat yang dapat menyebabkan mual dan muntah seperti obat kemoterapi dan narkotika.¹⁴ Peranan berbagai reseptor, area terstimulus dan potensi emetogenik pada obat kemoterapi memiliki peranan penting dalam menentukan keberlangsungan mual muntah pada pasien.¹⁵ Pertimbangan dokter dalam meminimalkan efek samping mual muntah dan memastikan efektivitas pengobatan kanker sangat diperlukan mengingat risiko emetogenik kemoterapi akan semakin meningkat jika diberikan kemoterapi dosis tinggi.¹⁶ Pemberian terapi obat anti mual muntah sebagai

profilaksis sebelum kemoterapi dapat menjadi solusi dalam menurunkan kejadian mual muntah pasca kemoterapi dengan prevalensi hingga 80%.¹⁷

Penggunaan obat yang efektif dan rasional sangat diperlukan dalam memastikan efektivitas pengobatan dan efisiensi biaya mengingat beragamnya keluhan pasien disertai penggunaan obat yang polifarmasi.^{18,19} Penggunaan obat yang rasional dapat diartikan sebagai proses pasien mendapatkan obat yang sesuai dengan waktu, dosis, indikasi, cara pemberian, dan kesesuaian pasien untuk memenuhi kebutuhan.¹⁹ Potensi kejadian pengobatan yang tidak diharapkan dapat diminimalkan jika pemantauan dan penerapan obat rasional diterapkan.^{18,19}

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Fakhriani pada tahun 2021 tentang perbandingan respon kemoterapi platinum pada kanker ovarium epitelial tipe serosum dengan musinosum di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa obat kemoterapi golongan analog platinum dan takson merupakan dua jenis obat kemoterapi utama yang digunakan untuk kanker ovarium.²⁰ Penelitian lain juga dilakukan oleh Ningsih pada tahun 2021 di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa para penderita kanker ovarium sering mengeluhkan efek samping dari pengobatan yang dijalannya sehingga membuat sebagian besar pasien merasa cemas, khawatir dan takut menghadapi ancaman kematian serta rasa sakit selama menjalani terapi.²¹ Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan oleh Sepriani pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus yang paling banyak di ruang ginekologi onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari tanggal 5 November – 1 Desember 2018 adalah kanker ovarium dengan jumlah 34 kasus. Penelitian ini juga menjelaskan bahwa pasien dengan kanker ovarium biasanya mengalami penurunan nafsu makan dan berat badan secara drastis akibat asupan yang tidak adekuat disertai mual muntah.²² Penelitian sebelumnya pada pasien kanker ovarium yang menjalani kemoterapi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta menunjukkan bahwa kombinasi obat antiemetik berupa ondansetron dan deksametason secara efektif mampu menurunkan kejadian mual muntah hingga 82%.²³ Sejauh penelusuran kepustakaan yang peneliti lakukan, belum ada yang membahas mengenai penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti rasionalitas penggunaan obat antiemetik dalam pengobatan mual muntah pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2020-2022. Penelitian ini dilaksanakan di instalasi rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil yang merupakan rumah sakit rujukan tertinggi di Kota Padang dengan angka kejadian kanker ovarium yang cukup tinggi. Peneliti membatasi penelitian pada stadium IC-IIB untuk mencegah ketimpangan mual muntah pasien yang disebabkan oleh metastasis sel kanker ke usus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik pasien kanker ovarium meliputi usia, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, dan faktor risiko di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022?
2. Apa jenis obat kemoterapi dan antiemetik yang digunakan pada pasien kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022?
3. Bagaimana rasionalitas penggunaan obat antiemetik meliputi kesesuaian indikasi, kesesuaian obat, kesesuaian dosis, kesesuaian pasien dan potensi interaksi obat pada penderita kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP. Dr. M. Djamil tahun 2020-2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian yang dilakukan adalah untuk mengevaluasi penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil tahun 2020-2022

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker ovarium meliputi usia, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, dan faktor risiko di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022
2. Mengetahui jenis obat kemoterapi dan antiemetik yang digunakan pada pasien kanker ovarium di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022
3. Mengetahui rasionalitas penggunaan obat antiemetik meliputi kesesuaian indikasi, kesesuaian obat, kesesuaian dosis, kesesuaian pasien, dan potensi

interaksi obat pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Institusi

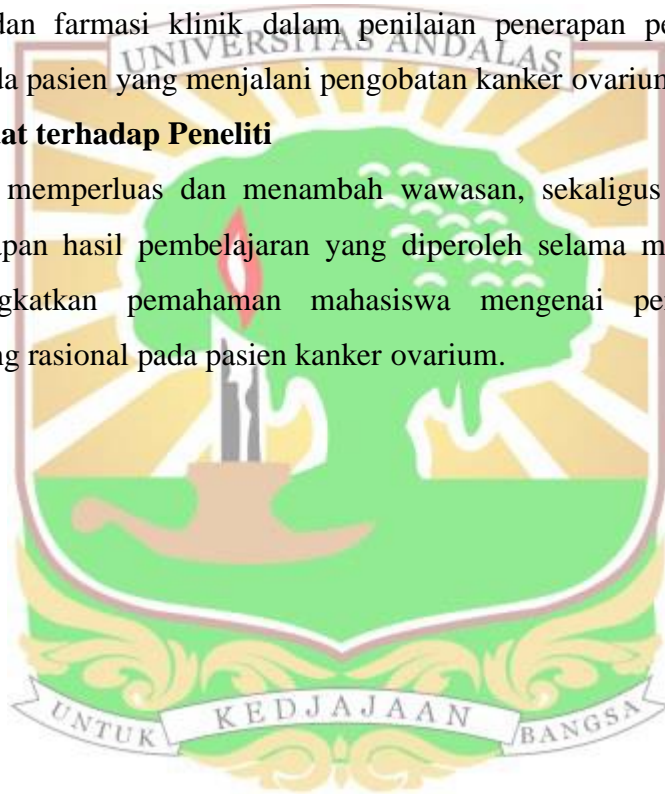
Sebagai bahan referensi dan bahan bacaan acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai penggunaan obat antiemetik pada pasien yang menjalani pengobatan kanker ovarium.

1.4.2 Manfaat terhadap Rumah Sakit

Sebagai bahan referensi dan bahan acuan khususnya dalam bidang farmakologi dan farmasi klinik dalam penilaian penerapan penggunaan obat antiemetik pada pasien yang menjalani pengobatan kanker ovarium.

1.4.3 Manfaat terhadap Peneliti

Untuk memperluas dan menambah wawasan, sekaligus sebagai wadah latihan penerapan hasil pembelajaran yang diperoleh selama masa perkuliahan untuk meningkatkan pemahaman mahasiswa mengenai penggunaan obat antiemetik yang rasional pada pasien kanker ovarium.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Ovarium

2.1.1 Anatomi

Ovarium merupakan sepasang organ reproduksi wanita yang berperan dalam menghasilkan sel telur dan hormon seks seperti estrogen dan progesteron. Organ ovarium berbentuk bulat, terletak di dalam rongga pelvis bersisi lateral dengan uterus dan sedikit lebih besar dari kacang almond sekitar 3x2x1 cm. Volume ovarium berubah sesuai umur wanita dengan puncak 7,7 ml pada usia 20 tahun dan menurun pada menopause sekitar 2,8 ml.²⁴

Ovarium terletak di belakang cavum pelvis dan menempel pada mesovarium dan lembaran jaringan ikat. Mesovarium melekatkan ovarium dengan ligamentum latum. Ovarium juga menempel pada bagian lateral uterus melalui ligamentum ovarium. Selain itu, ligamentum suspensorium juga menempel pada tepi lateral masing masing ovarium dan menonjol secara superolateral ke dinding panggul. Pembuluh darah dan saraf ovarium terletak di dalam ligamen suspensorium dan bergabung dengan ovarium membentuk hilus.²⁴

Sistem vaskular pada ovarium disuplai oleh arteri ovarika yang terletak di inferior pembuluh darah ginjal kiri dan kanan serta merupakan cabang dari aorta abdominalis. Aliran darah balik pada vena ovarika sisi kanan mengalir ke vena cava inferior sedangkan vena ovarika sisi kiri mengalir ke vena renalis. Sepanjang arteri dan vena ovarika terdapat persarafan otonom dengan saraf simpatis berasal dari thorakal 10 sedangkan saraf parasimpatis berasal dari nervus vagus.²⁴

2.1.2 Definisi

Kanker merupakan suatu kondisi penyakit yang terjadi akibat mutasi pada siklus dan fungsi sel normal sehingga menyebabkan pembelahan sel tidak terkendali serta mampu menginvasi jaringan-jaringan disekitarnya bahkan menyebar ke organ lain.¹ Kanker ovarium dapat diartikan sebagai sel-sel di ovarium (indung telur) atau tuba falopi yang tumbuh di ovarium yang membelah abnormal hingga membentuk benjolan atau tumor ganas. Kanker ovarium dapat menyerang satu ovarium atau bilateral.²⁵

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi tumor ovarium berdasarkan World Health Organization tahun 2020 edisi ke-5 dibagi menurut jaringan asal tumor yaitu epitel, mesenkimal tumor, *mixed* epitel dan mesenkimal tumor, *sex cord stromal tumor*, *germ cell*, *miscellaneous tumor*.²⁶ Kanker ovarium memiliki klasifikasi yang bervariasi dengan tipe epitel memiliki kasus terbanyak sekitar 90%.⁷

Kanker ovarium tipe epitel terbagi atas 5 subtipe berdasarkan histologi meliputi: *high grade serous carcinoma (HGSC)*, *low grade serous carcinoma (LGSC)*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma*, dan *mucinous carcinoma* dengan masing masing prevalensi 70-80%, 5%, 10%, 10% dan 3%.⁷ Adapun klasifikasi kanker ovarium berdasarkan model onkogenik yang terbagi atas dua yaitu tipe I dan II. Kanker ovarium tipe I diklasifikasikan atas *low-grade serous*, *low-grade endometrioid*, *mucinous*, dan *clear cell carcinoma* dengan ciri khas berlokasi di ovarium, berasal dari kistadenoma/adenofibroma yang berkembang menjadi tumor invasi serta umumnya terdeteksi pada stadium awal. Kanker ovarium stadium II diklasifikasikan atas *high grade endometrioid*, *ovarian carcinosarcoma*, *high-grade serous carcinoma*, dan karsinoma tidak berdiferensiasi dengan ciri khas berasal dari tuba falopi serta umumnya memiliki prognosis buruk karena telat terdeteksi dan berhubungan dengan mutasi gen BRCA dan p53.²⁷

2.1.4 Etiologi

Penyebab pasti kanker ovarium sangat kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami dikarenakan kanker ovarium bukanlah satu penyakit tunggal yang berbeda, melainkan terdapat perbedaan subtipe histologis beserta klinis. Adapun peranan dari toksin lingkungan, gaya hidup, faktor keturunan dan hormon yang dapat menjadi penyebab kanker ovarium berisiko pada perempuan.²⁸

2.1.5 Faktor Risiko Kanker Ovarium

1. Riwayat keluarga

Keluarga dengan riwayat kanker ovarium dan kanker payudara meningkatkan risiko 10-15% menderita kanker ovarium. Gen predisposisi yang sering dikaitkan yaitu mutasi BRCA1 (*Breast Cancer 1*) dan BRCA2.²⁹ BRCA1 merupakan gen supresor kanker pada kromosom 17q21 sedangkan BRCA2

berlokasi pada 13q. Delesi atau insersi dari gen tersebut menyebabkan pemendekan protein yang terbentuk serta terganggunya pembentukan kromatin sehingga memengaruhi pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol. Beberapa sumber mengatakan bahwa mutasi BRCA1 dan BRCA2 berpotensi meningkatkan risiko kanker ovarium masing-masing 50% dan 20%.³⁰

2. Usia dan status reproduksi

Perempuan dengan *menarche* awal (<12 tahun) dan menopause usia lebih tua (>50 tahun) berisiko lebih tinggi mengidap kanker ovarium dikarenakan siklus ovulasi yang lebih banyak.³¹ Siklus ovulasi yang banyak menyebabkan respons proinflamasi pada distal tuba falopi ketika ovulasi sehingga dapat mencetuskan kecenderungan keganasan ovarium.⁷ Kedua faktor risiko di atas meningkatkan risiko kanker ovarium 1 sampai 4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak berisiko.³⁰ Faktor lain yang berkaitan seperti riwayat menyusui, kehamilan, dan penggunaan pil kontrasepsi yang menekan ovulasi dapat berdampak sebagai faktor proteksi kanker ovarium.⁷

Selain itu, wanita berusia di atas 65 tahun (pascamenopause) memiliki risiko lebih tinggi mengidap kanker ovarium. Penderita yang berusia lebih tua diasosiasikan dengan stadium lanjut dan angka kesembuhan yang rendah akibat penurunan sistem imun yang diikuti oleh terpaparnya toksin tubuh yang berakumulasi.^{3,32} Hal ini juga seiring dengan pengobatan pada wanita lansia tidak seoptimal dibanding wanita berusia lebih rendah. Wanita berusia di atas 64 tahun merupakan salah satu prediktor mortalitas pasien penderita kanker ovarium.³

3. Penyakit ginekologi

Penyakit endometriosis dan endometrioma dapat dikaitkan dengan kanker ovarium tipe epitel. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko 1,7% wanita menderita kanker ovarium.³¹ Tumor jinak pada ovarium dapat berkembang menjadi kanker ovarium tipe *mucinous* dalam waktu yang cukup lama.³¹ Endometriosis lebih cenderung diderita wanita usia muda dan memiliki prognosis yang lebih baik. Meskipun demikian, tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa pengangkatan lesi endometriosis menurunkan risiko wanita menderita kanker ovarium di kemudian hari.⁷

4. Obesitas

Wanita obesitas (minimal indeks masa tubuh diatas 30) memiliki persentase 10% lebih tinggi menderita kanker ovarium dibanding wanita dengan indeks massa tubuh normal.³³ Beberapa studi menunjukkan bahwa wanita dengan obesitas berpotensi memperburuk prognosis penderita kanker ovarium. Mekanisme yang mungkin disebabkan oleh peningkatan availabilitas estrogen dan insulin resisten akibat hipertropi sel adiposa sehingga menjadi lingkungan yang cocok untuk sel kanker untuk berproliferasi dan mencegah apoptosis sel kanker. Obesitas juga mampu meningkatkan vaskularisasi dan menurunkan rasio M1/M2 makrofag sehingga meningkatkan tumorigenitas.³⁴

5. Paritas

Paritas wanita lebih dari 2 diperkirakan memiliki faktor risiko 26% lebih rendah daripada wanita nulipara dengan penurunan risiko setiap kelahiran 6% setiap kelahiran.³⁵ Penurunan risiko pada wanita yang melahirkan dikaitkan dengan berkurangnya inflamasi ovulasi terus-menerus akibat kerusakan epitel ovarium yang mengalami ovulasi secara terus menerus dari waktu ke waktu. Teori lain juga mengatakan bahwa perubahan hormonal pada saat kehamilan mampu menginduksi apoptosis sel kanker melalui mekanisme penurunan hormon estrogen dan peningkatan hormon progesteron.³⁶

6. Kontrasepsi hormonal

Berbeda dengan kanker serviks dan kanker payudara, penggunaan kontrasepsi hormonal dapat menurunkan risiko kejadian kanker ovarium.³⁷ Kontrasepsi hormonal dinilai dapat menurunkan risiko kanker ovarium hingga 40-50% dibanding wanita yang tidak pernah menggunakan. Risiko tersebut dapat dikaitkan dengan durasi penggunaan dengan penggunaan satu tahun dapat menurunkan risiko menjadi 11% sedangkan lima tahun sebesar 50%.³⁵ Secara teori, kontrasepsi hormonal menyebabkan tertundanya ovulasi sehingga dapat memberikan waktu perbaikan kerusakan epitel ovarium. Dalam hal ini, proses kerusakan epitel ovarium yang dipicu oleh lonjakan *Luteinizing Hormone* (LH) akibat oosit yang tidak dilepaskan tidak akan terjadi selama pemberian kontrasepsi hormonal. Selain itu, berkurangnya jumlah ovulasi juga dapat menurunkan risiko

kemungkinan mutasi gen akibat regenerasi sel epitel yang mengalami ovulasi secara terus menerus.³⁷

2.1.6 Patogenesis

Sampai saat ini, tidak ada patogenesis yang diterima secara luas mengenai kanker ovarium dikarenakan keberagaman asal kanker ovarium baik dari tipe histologi dan karakteristik kanker ovarium.³⁰ Adapun beberapa teori yang menjelaskan patogenesis kanker ovarium meliputi:

1. Teori Ovulasi Berkepanjangan

Ovarian Surface Epithelium (OSE) adalah sel pluripoten yang dianggap berasal dari sel embrionik yang membentuk saluran mullerian yaitu epitel saluran tuba, endometrium, leher rahim dan bagian atas vagina. Sehubungan dengan onkogenesis teori ovulasi berkepanjangan, pecahnya folikel dan trauma meningkatkan proliferasi sel OSE dan risiko untuk menjadi kanker ovarium pada usia lebih dari 40 tahun. Terbentuknya kistik inklusi kortikal terjadi akibat terperangkapnya OSE dan zat mikroasing yang masuk melalui tuba falopi karena kerusakan epitel ovarium. Setelah masuk ke dalam korteks ovarium, sel epitel tersebut berinteraksi dengan hormon seperti *follicle-stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH), dan *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang merangsang proliferasi sel menjadi sel kanker.³⁸

Teori ini memiliki kekurangan yaitu tidak mampu menjelaskan beberapa morfologi sel kanker ovarium yang mirip dengan saluran Mullerian. Teori ini ternyata mampu menimbulkan wawasan hipotesis baru bahwa sel OSE mungkin berpartisipasi dalam penutupan luka pasca ovulasi serta tumorigenesis tumor sel epitel ovarium.³⁰

2. Teori penyakit migrasi

Teori ini mengungkapkan bahwa karsinoma serosa ovarium berasal dari bagian fimbria tuba falopi. Fimbria merupakan bagian yang paling dekat dengan ovarium yang sering terpapar stresor lingkungan dan kaya akan pembuluh darah sehingga memudahkan metastasis ke ovarium. Berdasarkan karsinogenesis, karsinoma intraepitel tuba falopi mengalami pertumbuhan ektopik ke dalam stroma ovarium sebagai kista inklusi kortikal. Adanya lingkungan yang menguntungkan bagi sel kanker akibat banyaknya faktor pertumbuhan untuk membentuk

folikulogenesis memungkinkan *high-grade serous carcinoma* ataupun *low-grade serous carcinoma* dapat terbentuk.³⁸ Penelitian juga melaporkan bahwa displasia epitel ditemukan pada 50% wanita dengan mutasi gen BRCA 1/2 pada pasien yang melakukan profilaksis salpingo-ooforektomi.³⁰

Selain kanker tipe serosa tuba falopi, karsinoma endometrioid dan *clear cell carcinoma* juga dapat terjadi pada komponen epitel endometriosis di dalam kista endometrium ovarium. Hal ini terjadi karena menstruasi *retrograde* yang memungkinkan komponen epitel endometrium dapat berimplantasi ke ovarium selama menstruasi sehingga menyebabkan perubahan metaplastik dan mengakibatkan endometriosis.³⁸

Teori ini menyimpulkan bahwa kanker ovarium bukan hanya berasal dari ovarium, tetapi dapat berupa penyakit migrasi. Penjelasan dari keterangan ini dapat menjelaskan bahwa neoplasma ovarium primer yang sebenarnya adalah tumor sel germinal dan tumor stroma gonad yang sesuai dengan keadaan testis yang tidak memiliki tumor epitel.^{30,38}

3. Teori dua jalur

Kurman dan Shih mengemukakan teori dua jalur ini berdasarkan histologi, patogenesis klinis, dan penemuan genetik maupun molekuler yang ditemukan pada kanker ovarium. Klasifikasi teori dua jalur ini dibedakan menjadi kanker ovarium tipe 1 dan tipe 2. Tumor tipe 1 merupakan tumor yang berkembang secara perlahan dan bertahap dari kondisi pra-ganas atau *borderline* tumor. Sebaliknya, tumor tipe 2 merupakan tumor yang berkembang secara cepat dan biasanya ditemukan telah menyebar ke luar ovarium ketika didiagnosis.³⁸

Mutasi genetik pada kedua tipe tumor berbeda, pada tumor tipe 1 mutasi genetik yang paling sering ditemukan adalah KRAS dan BRAF yang mampu mengaktifkan jalur onkogenik MAPK sedangkan mayoritas sel tumor tipe 2 berupa mutasi gen TP53 (50-80%), overekspresi HER2/neu (10-20%) dan AKT(12-18%).³⁰ Selain itu, tumor tipe 2 dapat dihubungkan dengan aneuploidi kromosom atau kelainan jumlah salinan kromosom yang berakibat pada ketidakstabilan kromosom yang melekat.³⁸ Teori ini kurang mampu menjelaskan perkembangan kanker yang bukan berasal dari ovarium, tetapi mampu mengungkapkan patogenesis kanker ovarium dibanding teori lain.³⁰

2.1.7 Gejala

Gejala kanker ovarium dapat timbul pada pasien stadium awal, tetapi gejala dari penyakit ini sangat tidak spesifik yang menyebabkan penderita umumnya datang berobat sudah memasuki stadium lanjut. Penelitian menunjukkan bahwa 70% wanita melaporkan gejala yang mereka rasakan sebelum didiagnosis kanker ovarium. Secara umum gejala kanker ovarium yang sering timbul meliputi:^{29,39}

- a. Nyeri panggul dan perut
- b. Perut membesar atau kembung
- c. Perdarahan vagina abnormal di luar fase menstruasi
- d. Perdarahan vagina dalam periode atau setelah menstruasi
- e. Perubahan kebiasaan buang air kecil
- f. Nafsu makan berkurang dan berat badan menurun
- g. Adanya massa yang dirasakan pada panggul atau perut

2.1.8 Diagnosis

Kanker ovarium umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut akibat dari pertumbuhan tumor yang gejalanya terlambat dideteksi dan skrining yang kurang tepat. Pasien kanker ovarium hanya berkisar 20% yang terdiagnosis pada stadium awal dan sisanya sering terdiagnosis setelah penyakit menyebar ke rongga peritoneum.⁴⁰ Keluhan yang dirasakan terjadi jika ovarium mulai membesar dan menekan organ sekitarnya menyebabkan nyeri perut, kembung, perubahan buang air kecil. Apabila kanker ovarium berukuran 10-15 cm maka keluhan pembesaran perut pun muncul.²⁹ Oleh karena itu, diperlukan pendekatan komprehensif antara anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang yang tepat dalam mendiagnosis kanker ovarium sejak dini.⁴⁰

Pemeriksaan fisik masih menjadi cara praktis dalam deteksi dini kanker ovarium walaupun pemeriksaan panggul rutin hanya mampu mendeteksi 1 dari 10.000 wanita tanpa gejala. Selain itu, perlunya kewaspadaan dokter terhadap kanker ovarium pada pasien menopause dengan melakukan pemeriksaan ovarium.²⁹ Pemeriksaan fisik dapat dicurigai apabila ditemukan massa pada panggul atau perut, asites ataupun adanya pembesaran kelenjar getah bening.²⁹

Pemeriksaan penunjang berupa pemanfaatan *tumor marker Cancer Antigen 125 (CA-125)* dapat membantu seorang dokter untuk melakukan skrining awal

pasien risiko tinggi ataupun diagnosis banding kanker ovarium.²⁹ Penelitian menunjukkan bahwa CA-125 mampu mendeteksi kanker ovarium stadium awal sebesar 50% pada tumor tipe 1 dan stadium lanjut 92% pada tumor tipe 2. Nilai patokan CA-125 dalam pemeriksaan adalah diatas 35 U/ml.⁴¹ Hasil positif dari CA-125 juga dapat terkesan meragukan akibat dari penyakit non ginekologi misalnya hepatitis, pankreatitis, sirosis, dan sebagainya.²⁹

Pendekatan terbaik dalam mendiagnosis kanker ovarium saat ini adalah ultrasonografi (USG). USG pelvis baik dengan transvaginal ataupun transabdomen dapat digunakan untuk mengevaluasi keluhan pasien yang tidak spesifik dan memastikan penemuan pada saat pemeriksaan fisik. Adapun spesifitas dan sensitivitas dalam penggunaan USG adalah berkisar 90% dan 68-83%. Pemeriksaan penunjang lain seperti *Computer Tomography (CT) scan* digunakan untuk mengidentifikasi penyebaran dari klinis kanker ovarium, rontgen thorax dilakukan apabila memiliki keluhan sesak, dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* hanya digunakan untuk mengevaluasi etiologi massa tumor ataupun adanya alergi kontras *CT scan*.²⁹

Diagnosis kanker ovarium dengan metode biopsi masih menjadi *gold standard* dalam mendiagnosis kanker ovarium.⁷ Pemeriksaan biopsi merupakan pemeriksaan yang cukup invasif untuk dilakukan mengingat anatomi ovarium yang cukup dalam sehingga biasanya sering dilakukan bersamaan dengan pembedahan baik laparotomi ataupun laparoskopi.²⁹ *Core needle biopsy* merupakan salah satu teknik biopsi yang aman dan akurat serta dapat dikombinasikan dengan USG sebagai pemandu biopsi dengan sensitivitas dan spesifitas 93-100% dan 54-67% terhadap kanker ovarium meskipun penggunaannya hanya dilakukan pada pasien yang tidak dapat melakukan operasi sitoreduktif primer.⁴² Pemeriksaan biopsi sangat disarankan untuk mengambil sampel bukan hanya dari ovarium melainkan juga cairan peritoneum dan kelenjar getah bening pada pelvis ataupun aorta mengingat metastasis umumnya terjadi di rongga peritoneum. Selain itu, penegakan stadium beserta histopatologi kanker ovarium dapat dilakukan dengan akurat melalui biopsi.²⁹

Pada tahun 2014, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menetapkan stadium kanker ovarium, tuba falopi dan

peritoneum yang memungkinkan penerapan pemeriksaan fisik, pembedahan, radiologis dan patologis. Sistem FIGO mengklasifikasikan kanker ovarium mulai dari stadium I sampai IV yang dapat dilihat pada tabel 2.1 dibawah ini.²⁹

Tabel 2.1 Stadium Kanker Ovarium, Tuba Falopi, dan Peritoneum.²⁹

Stadium	Deskripsi
I	Karsinoma terbatas pada ovarium
IA	Tumor terbatas pada satu ovarium, kapsul utuh, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan ovarium, tidak terdapat sel kanker pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IB	Tumor berada pada kedua ovarium, kapsul utuh, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan ovarium, tidak terdapat sel kanker pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IC	Tumor berada pada satu atau kedua ovarium, terdiri dari:
IC1	Kapsul pecah pada saat operasi (<i>surgical spill</i>)
IC2	Kapsul pecah sebelum operasi atau tumor berada pada permukaan ovarium
IC3	Ditemukan sel kanker pada cairan peritoneum atau asites
II	Karsinoma menyerang satu atau kedua ovarium dengan penyebaran ke panggul atau dikenal dengan kanker peritoneum
IIA	Perluasan tumor pada rahim dan/atau tuba falopii
IIB	Perluasan tumor ke jaringan intraperitoneal pelvis
III	Karsinoma melibatkan satu atau kedua ovarium dan telah menyebar ke peritoneum luar pelvis dan/atau telah menyebar ke kelenjar getah bening retroperitoneal
IIIA1	Penyebaran sel tumor pada kelenjar getah bening retroperitoneal yang telah dikonfirmasi dengan sitologi ataupun histologi
IIIA (i)	Pembesaran kelenjar getah bening < 10 mm
IIIA (ii)	Pembesaran kelenjar getah bening >10 mm
IIIA2	Secara mikroskopis ditemukan sel tumor yang menyebar ke peritoneum ekstrapelvis (di atas <i>pelvic brim</i>) baik dengan perluasan sel tumor ke kelenjar getah bening peritoneal atau tidak
IIIB	Perluasan dari peritoneum ke luar panggul dengan ukuran < 2 cm baik dengan atau tanpa metastasis kelenjar getah bening retroperitoneal
IIIC	Perluasan dari peritoneum ke luar panggul dengan ukuran > 2 cm baik dengan atau tanpa metastasis kelenjar getah bening retriperitoneal (termasuk penyebaran sel tumor ke kapsul hepar dan limpa tanpa keterlibatan parenkim organ)
IV	Tumor telah menyebar melampaui metastasis peritoneum
IVA	Menyebarkan paru berupa efusi pleura dengan sitologi positif
IVB	Menyebarkan parenkim hepar dan limpa serta organ ekstra abdomen termasuk kelenjar getah bening inguinal maupun di luar cavum abdomen

2.1.9 Terapi kanker ovarium

Pengobatan kanker ovarium saat ini mengacu pada stadium pasien tersebut mulai dari histopatologi, ukuran tumor, usia serta kesehatan pasien secara menyeluruh, dan metastasis ke organ lain.⁴³ Adapun terapi yang biasa dilakukan untuk penanganan kanker, meliputi:

1. Terapi pembedahan

Tindakan pembedahan merupakan jenis pengobatan yang umum dilakukan pada pasien kanker ovarium. Adapun tatalaksana kanker ovarium pada stadium awal berupa laparotomi eksplorasi dengan sayatan vertikal (mulai dari xiphisternum sampai simfisis pubis) guna menentukan stadium dan menghilangkan kanker. Pada stadium lanjut, pengobatan dapat berupa *debulking surgery* atau sitoreduksi setelah dua sampai tiga kali menjalankan siklus kemoterapi neoadjuvan. Pasien yang mengalami kekambuhan dapat diterapkan tatalaksana sitoreduksi sekunder atau tersier.⁴³

2. Radiasi

Radioterapi dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker ovarium berupa intraperitoneum isotop dan iradiasi seluruh perut dikarenakan sifatnya yang radiosensitif. Radioterapi juga dapat digunakan sebagai terapi konsolidasi, sebagai terapi *salvage* untuk pasien yang resisten setelah operasi sitoreduktif primer dan kemoterapi serta sebagai terapi paliatif pada kondisi metastasis. Sejauh ini, penggunaan radioterapi dalam manajemen kanker ovarium masih menjadi pertimbangan serta indikasi penggunaannya belum sepenuhnya ditetapkan.⁴⁴

3. Kemoterapi

Pemanfaatan kemoterapi pada kanker ovarium stadium awal sebagai kemoterapi adjuvan sering digunakan pada penderita kanker ovarium baik tipe 1 maupun tipe 2 diatas stadium IB. Sebaliknya, pada pasien stadium lanjut, kemoterapi diikuti dengan pembedahan atau yang dikenal dengan kemoterapi neoadjuvan merupakan pengobatan paling umum diterapkan saat ini.⁴⁵ Penerapan kemoterapi sebagai terapi adjuvan mampu meningkatkan kelangsungan hidup selama 5 tahun sebesar 95% dan bebas kekambuhan selama 5 tahun sebesar 88%.⁴⁶ Begitu pula dengan penerapan kemoterapi sebagai neoadjuvan pada kanker

ovarium stadium akhir dengan perbandingan penggunaan kemoterapi dengan hanya dilakukan operasi berupa 23% berbanding 2%.⁴⁶ Secara garis besar, terdapat klasifikasi obat antikanker yang digunakan berdasarkan mekanisme aksi meliputi:

a. Golongan antimetabolit

Mekanisme utama antimetabolit adalah mengganggu ketersediaan prekursor nukleotida purin atau pirimidin baik dengan menghambat ataupun bersaing dengan sintesis DNA atau RNA sel kanker. Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu metotreksat, fluorourasil, sitarabin, dan gempitabin.⁴⁷

b. Antibiotik

Antibiotik antitumor memiliki peran sebagai sitotoksik dalam berinteraksi dengan DNA sel kanker sehingga menyebabkan gangguan fungsi DNA. Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu doksorubisin, daktinomisin, daunorubisin, bleomisin.⁴⁸

c. Golongan Alkilator

Golongan alkilator terbagi menjadi 7 sub golongan antara lain: nitrogen mustard, etilenimin dan metilmelamin, alkil sulfonat, nitrosourea, triazin, metilhidrazin, analog platinum. Obat golongan ini mampu berikatan kovalen dengan gugus nukleofilik pada berbagai konstituen sel sehingga memberikan efek sitotoksik yang mematikan sel tumor.⁴⁷ Contoh obat golongan di atas adalah siklofosamid, ifosfamid, klorambusil, tiotepa, lomustin, prokarbazin.⁴⁷ Golongan analog platinum tidak memiliki gugus nukleofilik, tetapi kompleks platina yang dimiliki golongan ini berikatan kovalen dengan sel kanker sehingga dapat dikategorikan sebagai golongan alkilator karena memiliki mekanisme obat yang sama. Saat ini terdapat 3 analog platinum yang sering digunakan dalam praktik klinis yaitu cisplatin, karboplatin dan oksaliplatin.⁴⁸

d. Inhibitor mikrotubuli

Spindel mikrotubuli merupakan sitoskeleton yang berfungsi untuk mengatur pergerakan khususnya dalam pembelahan sel untuk semua sel eukariotik. Obat golongan ini dapat mengganggu proses mitosis dengan memengaruhi keseimbangan antara bentuk mikrotubulus polimerase dan depolimerase.⁴⁷ Pembagian golongan obat ini dapat terbagi dua berdasarkan

komposisi tanaman produk alami yaitu golongan alkaloid vinka yang terbuat dari *Vinca rosea* seperti vinblastin, vinkristin, vindesin dan golongan taksan yang terbuat dari tanaman *Taxus brevifolia* dan *Taxis baccata* seperti paklitaksel dan dosetaksel. Perbedaan mekanisme yang khas dari golongan ini adalah golongan alkaloid vinka mampu menyebabkan disosiasi dari spindle mikrotubuli sel kanker melalui mekanisme blokade tubulin untuk berpoliferasse sedangkan golongan taksan mampu menyebabkan akumulasi mikrotubulus yang tidak stabil sehingga berdampak pada kematian sel kanker utuh tanpa disosiasi dari spindle mikrotubuli.⁴⁷

e. Hormon steroid dan antagonis

Obat golongan ini bekerja dengan langsung mengikat reseptor spesifik intrasel sehingga menyebabkan regresi pertumbuhan sel kanker tersebut. Contoh obat yang termasuk dalam golongan tersebut yaitu antiestrogen (tamoksifen), antiandrogen (flutamit), inhibitor aromatase (aminoglutemid, formestan, letrozol, arimidex).⁴⁷

f. Inhibitor topoisomerase

Agen ini berperan dalam menghambat enzim topoisomerase (topoisomerase I dan II) sehingga terjadi pemutusan untai tunggal dan ganda DNA yang berakibat pada apoptosis sel. Contoh obat topoisomerase inhibitor I adalah irinotekan, topotekan, kamtotekin sedangkan topoisomerase II seperti doksorubisin, etoposid, dan epirubisin.^{47,49}

g. Antibodi monoklonal

Kemampuan manusia yang semakin maju dalam memanipulasi gen imunoglobulin menyebabkan terciptanya antibodi monoklonal terhadap sasaran terapeutik, khususnya terapi antikanker dan neoplastik lainnya. Alasan antibodi monoklonal dapat berperan sebagai terapi dikarenakan sifatnya yang mampu diarahkan pada target tertentu. Contoh obat antibodi monoklonal atau yang kita kenal sebagai golongan target molekuler adalah bevacizumab, cetuximab, daratumumab, ramucirumab, rituximab, trastuzumab.⁴⁷ Pemanfaatan bevacizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi sebagai terapi pemeliharaan mungkin dapat dipertimbangkan,

tetapi perlu dilakukan seleksi pada pasien yang tepat serta pemantauan efek samping dari terapi tersebut.²⁹

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) telah merilis pedoman terbaru pada tahun 2023 mengenai terapi sistemik kanker ovarium sesuai dengan tabel 2.2 yang tertera dibawah ini.⁴⁵

Tabel 2.2 Rekomendasi Terapi Kemoterapi Kanker Ovarium⁴⁵

Klasifikasi Kanker	Stadium dan Jenis Terapi	
	Stadium awal	Stadium lanjut (II-IV)
<i>High-grade serous</i>	[Analog Platinum] (1A-C) <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 175 mg/m² dan karboplatin • Doseetaksel dan karboplatin • Karboplatin dan liposomal doksorubisin 	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dan/tanpa bevacizumab atau • Intraperitoneal (IP) atau intravena (IV) paklitaksel dan cisplatin
<i>Grade 2/3 endometrioid</i>	[Analog platinum] (1A-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dan/tanpa Bevacizumab atau • IP/IV paklitaksel dan cisplatin
<i>Clear cell carcinoma</i>	[Analog platinum] (1A-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dan/tanpa bevacizumab atau • IP/IV paklitaksel dan cisplatin
<i>Mucinous carcinoma</i>	[Analog platinum] (1A-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dan/tanpa bevacizumab atau • 5-fluorourasil, leukovorin, dan oksaliplatin dengan/tanpa bevacizumab atau • Kapesitabin dan oksaliplatin dan/tanpa bevacizumab
<i>Low-grade serous</i>	[Analog platinum] (1A-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dan/tanpa bevacizumab atau • Terapi hormon (aromatase inhibitor: anastrozol, letrozol, exemestan, leuprorelin asetat, tamoksifen)
<i>Grade 1 endometrioid</i>	[Analog platinum] (1A-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Analog platinum dengan/tanpa bevacizumab atau • Terapi hormon

4. Imunoterapi

Imunoterapi merupakan jenis pengobatan yang merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan sel kanker. Prinsip pengobatan imunoterapi yaitu menggunakan respon imun spesifik tumor untuk mengenali

protein abnormal atau antigen tumor yang diekspresikan oleh sel kanker. Di Indonesia, penggunaan imunoterapi masih terbatas dan hanya pembrolizumab tersedia saat ini terbukti mampu keberlangsungan hidup pasien dan efek samping yang tidak seberat kemoterapi.⁵⁰

2.2 Mual muntah

2.2.1 Pengertian

Mual dapat diartikan sebagai perasaan tidak nyaman perut bagian epigastrium dan/atau tenggorokan yang dapat bersamaan dengan muntah. Muntah dapat diartikan sebagai pengeluaran isi lambung secara fisik melalui mulut yang disebabkan oleh refleks motorik.⁵¹ Mual muntah pasca kemoterapi merupakan istilah yang menggambarkan keluhan mual dan/atau muntah yang berhubungan dengan penggunaan kemoterapi.⁵²

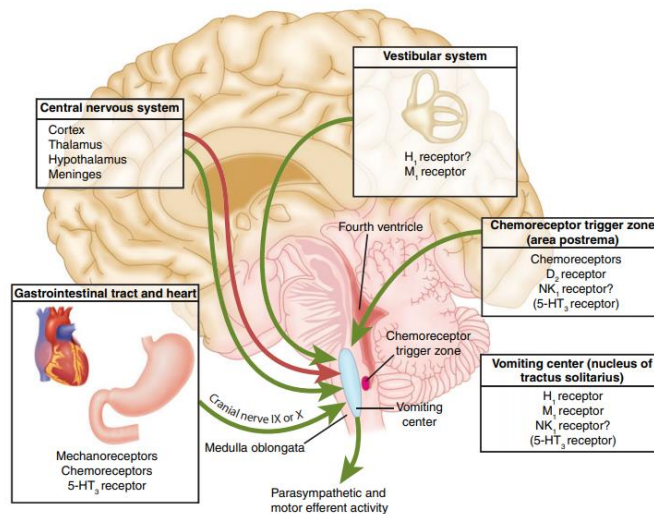
Mual dan muntah pasca kemoterapi merupakan efek samping yang sering dirasakan pasien selama menjalani terapi kanker. Meskipun kemajuan dalam mengendalikan mual muntah telah berkembang, mual muntah tetap menjadi masalah banyak pasien. Oleh karena itu, sangatlah penting bagi seorang klinisi untuk mempertimbangkan strategi dalam menghindari efek mual muntah pasca kemoterapi untuk mempertahankan tujuan terapi serta kualitas hidup pasien.⁵²

2.2.2 Mekanisme

Mekanisme mual muntah merupakan mekanisme yang melibatkan sistem saraf tepi dan pusat untuk mengaktifkan pusat muntah (*Vomiting Center*) yang berada di medula oblongata.⁵² Adapun 3 komponen yang terlibat dalam mengaktifkan pusat mual muntah meliputi *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), nervus vagus pada traktus gastrointestinal, dan neurotransmitter.⁵³ Mual muntah pasca kemoterapi juga melibatkan reseptor seperti *5-hidroxytriptamin* (5-HT₃), neurokinin-1 (NK-1), dopamin D₂, dan lain-lain sebagai target utama sebagian besar terapi antiemetik dalam mencegah mual muntah pasca kemoterapi.⁵⁴

Stimulus terjadi ketika agen kemoterapi dirangsang memengaruhi 2 area yaitu aferen nervus vagus dan rangsangan dari pusat. Kerusakan sel enterokromafin akibat agen kemoterapi menyebabkan pelepasan mediator 5-HT₃, neurokinin-1 (NK-1) dan kolesitokinin-1 dengan mediator 5-HT₃ sebagai neurotransmitter utama. Neurotransmitter tersebut kemudian berikatan pada reseptor nervus vagus

aferen dan mengaktifkan pusat muntah yang menyebabkan stimulasi faring ataupun distensi lambung/duodenum.⁵² Adapun jalur kedua dari mekanisme mual muntah melibatkan CTZ yang terletak di dalam area postrema. Letak CTZ di luar sawar darah otak dan bersentuhan dengan cairan serebrospinal memungkinkan aktivasi mual muntah obat kemoterapi. Substansi P yang terletak pada sel saraf sebagai respons dari kerusakan jaringan kemudian berikatan dengan NK-1 reseptor di CTZ sehingga menyebabkan respon emesis.⁵³



Gambar 2.1 Patofisiologi mual muntah akibat kemoterapi⁴⁸

Adapun jalur lain di sistem pusat dengan mekanisme respons terhadap nyeri, gangguan vestibular, faktor emosi serta stimulus kimia seperti obat non-kemoterapi, terapi radiasi, efek metabolik kanker, gangguan pengosongan lambung, dan penyebab lainnya melalui penyaluran kolinergik atau histamin menuju ke pusat muntah untuk merangsang respon mual muntah pada pasien yang menjalani pengobatan.⁵² Hal ini dapat dipicu oleh rangsangan persepsi, suara, bau pengobatan maupun penyedia layanan kesehatan yang kemudian menjadi mual bahkan muntah ketika memvisualisasikan tersebut.¹⁵

Stimulus yang telah diteruskan ke pusat muntah, kemudian merangsang tubuh untuk melakukan refleks muntah yang dibagi atas 3 siklus. Siklus pertama yaitu pra-ejeksi berupa sensasi mual dengan relaksasi lambung dan peristaltik. Selanjutnya, fase muntah ditandai dengan kontraksi otot perut yang intens dan pernapasan sulit sebelum muntah. Fase terakhir yaitu fase ejeksi yang ditandai

dengan kontraksi kuat otot perut dan relaksasi sfingter esofagus bagian atas sehingga mengakibatkan muntah.⁵⁵

Pasien yang menjalani terapi kemoterapi juga dapat mengalami keluhan mual tanpa muntah, tetapi patofisiologi mual sampai saat ini masih kurang dipahami. Sensasi subjektif dari mual yang dirasakan di perut merupakan hal yang sulit untuk digambarkan dan biasanya dirasakan seperti berada di perut serta sebelum muntah. Reseptor dopaminergik, histamin, dan muskarinik mungkin terlibat dalam mekanisme mual itu sendiri.⁵³

2.2.3 Klasifikasi Mual Muntah Pasca Kemoterapi

Berdasarkan *onset* kejadian, mual dan muntah yang dipicu oleh kemoterapi dapat diklasifikasikan berdasarkan *onset*.⁵³

1. CINV *onset* akut

Berlangsung pada waktu <24 jam setelah penggunaan kemoterapi. Hal ini disebabkan akibat pelepasan 5-HT₃ dari sel enterokromafin traktus gastrointestinal.

2. CINV *onset* Lambat

Terjadi pada waktu >24 jam dan dapat menetap hingga 2-3 minggu setelah penggunaan kemoterapi. Hal ini disebabkan akibat pelepasan substansi P, gangguan sawar darah otak dan gangguan motilitas gastrointestinal.

3. Antisipatori CINV

Pasien yang pernah mengalami mual muntah sebelum siklus baru kemoterapi akibat respons dari stimuli indrawi (penglihatan, pendengaran, dan penciuman) dapat dikategorikan ke dalam antisipatori CINV. Kondisi ini biasa terjadi setelah 3-4x menjalani pengobatan kemoterapi.

4. *Breakthrough* CINV

Berlangsung dalam kurun waktu 5 hari sejak penggunaan kemoterapi awal. Meskipun telah menerima profilaksis antiemetik, pasien masih memiliki keluhan mual muntah. Antiemetik tambahan sangat diperlukan untuk mengatasi pasien yang mengalami *Breakthrough* CINV.

5. *Refractory* CINV

Istilah ini digunakan pada pasien yang menjalani kemoterapi, tetapi masih mengalami mual muntah serta tidak respons terhadap profilaksis antiemetik dan antiemetik tambahan walaupun telah mengikuti pedoman tatalaksana emesis.

Berdasarkan tingkat keparahan mual dan muntah, Adapun klasifikasi dari *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5* dalam tabel 2.3 sebagai berikut.⁵⁶

Tabel 2.3 Terminologi mual muntah berdasarkan CTCAE versi 5.0.⁵⁶

Derajat	Mual	Muntah
Grade 1	Kehilangan nafsu makan tanpa perubahan kebiasaan makan	Tidak diperlukan intervensi
Grade 2	Asupan oral menurun tanpa penurunan berat badan yang signifikan, dehidrasi atau malnutrisi	Hidrasi IV rawat jalan; diindikasikan intervensi medis
Grade 3	Asupan oral atau cairan tidak adekuat, cairan IV; pemberian makanan melalui selang atau <i>Total Parenteral Nutrition (TPN)</i> serta rawat inap diindikasikan	Pemberian makanan melalui selang atau TPN serta rawat inap diindikasikan
Grade 4	-	Mengancam jiwa
Grade 5	-	Kematian

2.2.4 Obat Kemoterapi yang Bersifat Emetogenik

Emetogenik dapat diartikan sebagai kemampuan obat kemoterapi menyebabkan pasien tersebut mual dan muntah tanpa diberikan profilaksis antiemetik.⁵⁷ Dalam pengobatan kanker, setiap pengobatan tentu memiliki karakteristik dan faktor risiko untuk kemungkinan mual dan muntah. Terdapat 4 tingkatan dari obat emetogenik berdasarkan risiko penyebab mual dan muntah pasca kemoterapi seperti yang tertera pada tabel 2.4 sebagai berikut.⁵⁸

Tabel 2.4 Kategori potensial emetogenik obat antikanker.⁵⁸

Risiko Emetogenik Agen Kemoterapi	Contoh obat yang umum digunakan
Risiko minimal (Frekuensi < 10%)	Bevacizumab, bleomisin, vinorelbin, vinkristin, trastuzumab, cetuximab
Risiko rendah (Frekuensi 10-30%)	Gemsitabin, fluorourasil, dosetaksel, etoposid, pemetreksed, paklitaksel
Risiko moderat (Frekuensi 30-90%)	Irinotekan, oksaliplatin, doksorubisin <60 mg/m ² , karboplatin, temozolomid
Risiko tinggi (Frekuensi >90%)	Cisplatin, dakarbazin, doksorubisin ≥60 mg/m ² atau epirubisin >90 mg/m ² serta kombinasi obat lain dengan antrasiklin ataupun siklofosamid

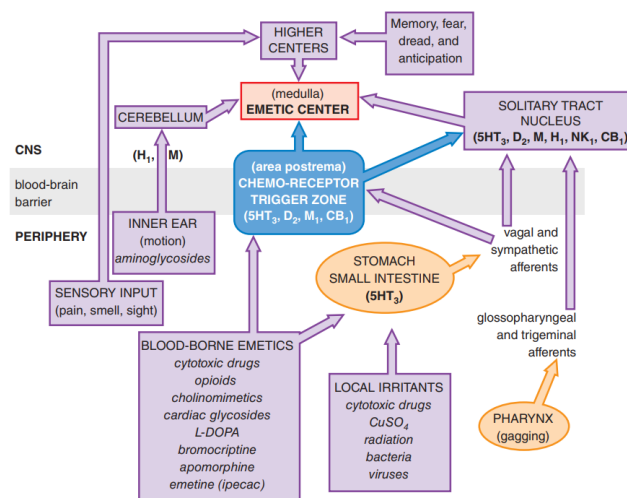
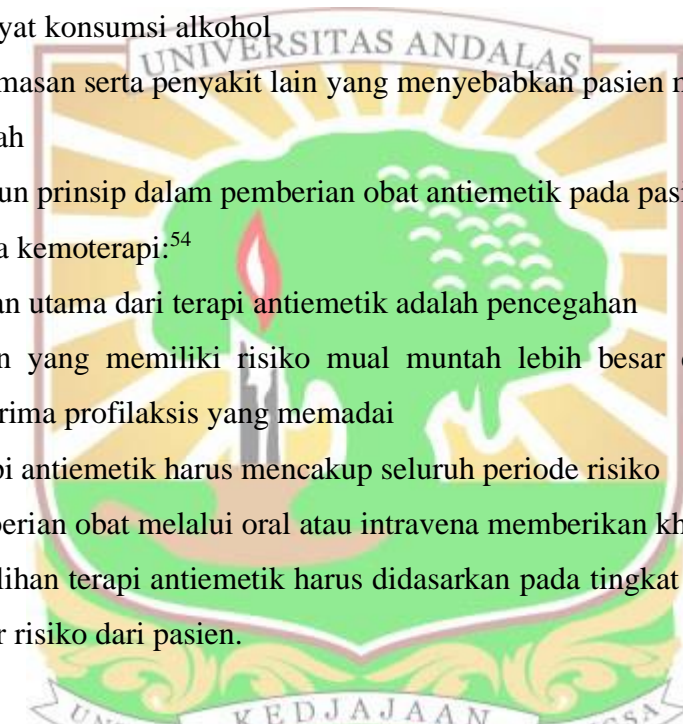
2.2.5 Terapi Mual Muntah Pasca Kemoterapi

Dalam mengatasi keluhan pasien berupa mual muntah, pasien akan diresepkan obat antiemetik. Efikasi pemberian obat anti mual muntah sangatlah bergantung pada waktu pemberian obat, dosis obat, cara pemberian obat terhadap kejadian mual muntah.⁵³ Oleh karena itu, pertimbangan risiko kegagalan dalam memberikan profilaksis antiemetik berupa:⁵³

1. Pasien berusia < 6 tahun atau > 50 tahun
2. Perempuan
3. Riwayat mual muntah akibat siklus kemoterapi sebelumnya
4. Riwayat konsumsi alkohol
5. Kecemasan serta penyakit lain yang menyebabkan pasien mengalami mual muntah

Adapun prinsip dalam pemberian obat antiemetik pada pasien mual muntah pasca kemoterapi:⁵⁴

1. Tujuan utama dari terapi antiemetik adalah pencegahan
2. Pasien yang memiliki risiko mual muntah lebih besar dari 10% harus menerima profilaksis yang memadai
3. Terapi antiemetik harus mencakup seluruh periode risiko
4. Pemberian obat melalui oral atau intravena memberikan khasiat yang sama
5. Pemilihan terapi antiemetik harus didasarkan pada tingkat emetogenik dan faktor risiko dari pasien.



Gambar 2.2 Gambaran Mekanisme Obat Antiemetik⁴⁹

Antiemetik yang biasanya digunakan pada kemoterapi kanker sesuai dengan mekanisme gambar 2.2 sebagai berikut:

1. Antihistamin

Antagonis reseptor histamin (H1) merupakan obat yang dapat menghambat reseptor H1 di inti vestibular dan batang otak. Obat generasi pertama seperti prometazin dan difenhidramin memiliki aktivitas antiemetik yang lemah sehingga perlu dilakukan kombinasi. Adapun efek samping dari obat di atas meliputi: sedasi, mulut kering, mengantuk, pandangan kabur, dan gejala ekstrapiramidal seperti distonia.⁵⁵

2. Antagonis dopamin reseptor

Antagonis dopamin reseptor selain memiliki fungsi sebagai antipsikotik, juga memiliki potensi menginhibisi reseptor D2 pada *Chemoreceptor trigger zone* (CTZ) sehingga menjadikan obat golongan ini memiliki efek antiemetik. Secara umum, terdapat 3 jenis obat yang memiliki peranan sebagai antiemetik:

1. Fenotiazin

Obat seperti proklorperazin dan klorpromazin merupakan obat anti mual muntah yang sering digunakan pada anak dan dewasa. Meskipun peningkatan dosis menyebabkan peningkatan aktivitas antiemetik, efek samping berupa hipotensi dan kegelisahan membatasi dosis penggunaan fenotiazin. Obat ini tidak cukup efektif dalam mengatasi emesis akibat kemoterapi, tetapi aktivitas antihistamin dan antikolinergik obat tersebut dapat bermanfaat dalam tatalaksana lain misalnya mabuk perjalanan.⁴⁹

2. Benzamida

Pemberian antiemetik benzamida dapat berguna untuk mengobati gangguan motorik gastrointestinal dan mengatasi CINV *onset* lambat. Agen benzamida prokinetik adalah antiemetik yang cukup berguna, tetapi bukan lagi obat pilihan untuk mengatasi CINV akut dikarenakan efikasi dan profil efek samping berupa peningkatan risiko jatuh pada lansia, perpanjangan interval QT serta distonia dengan gejala ekstrapiramidal.⁴⁹ Oleh karena itu, indikasi untuk profilaksis CINV umumnya dengan risiko emetogenik rendah dan CINV *onset* lambat

sampai *breakthrough*.¹⁵ Untuk mencegah dan mengobati mual dan muntah, metoklopramid dapat diberikan dalam dosis yang relatif tinggi 10-20 mg per oral atau intravena setiap 6 jam. Dosis lazim untuk trimetobenzamid adalah 300 mg per oral atau 200 mg dengan injeksi intramuskular.⁴⁸

3. Olanzapin

Olanzapin merupakan atipikal (generasi kedua) antipsikotik yang mampu menghambat reseptor dopamin (D1-D4), reseptor 5-HT (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ and 5-HT₆), reseptor α 1-adrenergik, reseptor muskarinik, dan reseptor histamin (H1). Hasil dari studi klinis menunjukkan bahwa olanzapin dikombinasikan dengan deksametason, antagonis reseptor 5-HT₃, dan antagonis NK-1 lebih efektif untuk pencegahan CINV pada pasien yang menerima obat kemoterapi cisplatin maupun siklofosfamid-doksorubisin. Efek samping dari obat tersebut meliputi sedasi, pusing, kelelahan, penambahan berat badan, mulut kering, konstipasi, dislipidemia, dan peningkatan risiko diabetes melitus (bila digunakan lebih dari 6 bulan).¹⁵

3. Setron (antagonis reseptor 5-HT₃)

Antagonis selektif reseptor 5-HT₃ memiliki mekanisme utama berupa blokade reseptor 5-HT₃ perifer dan sebagian sentral. Efek antiemetik obat golongan ini terbatas pada muntah akibat stimulasi vagus sedangkan rangsangan muntah lain seperti mabuk perjalanan kurang dapat diatasi. Antagonis reseptor 5-HT₃ adalah obat primer untuk mencegah mual dan muntah pasca kemoterapi akut. Jika digunakan sendiri, obat-obat ini tidak atau sedikit memperlihatkan efikasi pada CINV tipe lambat. Obat golongan ini paling efektif jika diberikan sebagai dosis tunggal dengan penyuntikan intravena 30 menit sebelum pemberian kemoterapi dengan dosis sebagai berikut: ondansetron 8 mg, granisetron, 1 mg, dolasetron 100 mg, atau palonosetron 0,25 mg. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah nyeri kepala, pusing bergoyang, dan konstipasi. Keempat obat di atas menyebabkan pemanjangan interval QT yang kecil, tetapi secara statistik cukup signifikan, pada pemberian dolasetron.⁴⁸

4. Kanabinoid

Dronabinol adalah $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol (THC), bahan kimia psikoaktif utama dalam mariyuana. Dronabinol secara medis digunakan sebagai perangsang nafsu makan dan antiemetik, tetapi mekanisme kedua efek ini masih belum diketahui. Karena ketersediaan obat-obat lain yang lebih efektif, dronabinol kini jarang digunakan untuk mencegah mual dan muntah akibat kemoterapi.⁴⁸

5. Kortikosteroid

Mekanisme kortikosteroid sampai saat ini tidak diketahui secara pasti memblokir prostaglandin dan menurunkan ekspresi 5-HT_3 sehingga menginhibisi nukleus traktus solitarius.^{15,55} Meskipun sejumlah kortikosteroid pernah digunakan, tetapi jenis kortikosteroid yang sering dipakai adalah deksametason dengan dosis pemberian 8-20 mg intravena sebelum kemoterapi, dilanjutkan dengan 8 mg/hari selama 2-4 hari.⁴⁸ Penggunaan jangka panjang dan kronis kortikosteroid dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti diabetes melitus, depresi, insomnia, kecemasan, euforia, osteoporosis, kelemahan otot, ulkus peptikum, natrium, dan retensi air.⁵⁵

6. Benzodiazepin

Benzodiazepin seperti lorazepam dan alprazolam kurang efektif digunakan sebagai obat antiemetik dikarenakan potensi antiemetik yang rendah. Potensi antiemetik golongan benzodiazepin disebabkan oleh sifatnya sebagai obat penenang, amnesia dan anti kecemasan yang dapat membantu dalam mengurangi antisipatori CINV.⁴⁷

7. Antagonis reseptor neurokinin

Antagonis reseptor neurokinin (NK-1) memiliki sifat antiemetik melalui mekanisme blokade sentral di area postrema. Aprepitant (suatu sediaan oral) adalah antagonis reseptor NK-1 yang sangat selektif menembus sawar darah-otak dan menempati reseptor NK-1 di otak. Obat ini tidak memiliki afinitas terhadap reseptor serotonin, dopamin, atau kortikosteroid sehingga dapat dikombinasikan. Fosaprepitan adalah formulasi intravena yang diubah menjadi aprepitan dalam 30 menit setelah infus.⁴⁸ Penggunaan jangka panjang aprepitan dapat menyebabkan pusing, kebingungan,

kehilangan nafsu makan, mulut kering, retensi urin, dispnea, takikardia, dispepsia, penurunan berat badan, anoreksia, konstipasi atau diare, dan mata cekung.⁵⁵

Secara umum, obat golongan antihistamin, setron, kortikosteroid, dan antagonis dopamin reseptor merupakan obat yang terdaftar di formularium nasional.⁵⁹ Adapun rekomendasi penggunaan terapi antiemetik di Asia Tenggara berdasarkan NCCN yang tertera dalam tabel 2.5 sebagai berikut:⁶⁰

Tabel 2.5 Rekomendasi penggunaan antiemetik di Asia Tenggara oleh NCCN⁶⁰

Risiko Emetogenik	Dosis hari pertama (sebelum terapi)	Dosis 2-4 hari
Risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametason 12 mg PO/IV • Antagonis reseptor 5-HT₃(pilih 1) - Ondansetron 16-24 mg PO atau 8-16 mg IV - Palonosetron 0,25 IV • Olanzapine 5-10 PO (pertimbangkan dalam penggunaan) 	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametason 8 mg peroral/IV dalam 2-4 hari.
Risiko sedang	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonis reseptor 5-HT₃ (pilih 1) - Granisetron 2 mg PO/1 mg IV - Ondansetron 16-24 mg PO atau 8-16 mg IV - Palonosetron 0,25 mg IV • Deksametason 12 peroral atau IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametason 8 PO/IV atau • Antagonis reseptor 5-HT₃ dalam 2-3 hari - Ondansetron 8 mg peroral 2x perhari/16 mg PO - Dolasetron 100 mg PO
Risiko rendah	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametason 8-12 mg peroral/IV atau • Metoklopramid 10-20 mg PO/IV atau • Proklorperazine 10 mg PO/IV atau • Antagonis reseptor 5-HT₃ (1) - Dolasetron 100 mg PO - Granisetron 1-2 mg (total dosis) per oral - Ondansetron 8-16 per oral 	Tidak diberikan
Risiko minimal	Tidak diberikan	Tidak diberikan

2.3 Evaluasi Penggunaan Obat

Evaluasi penggunaan obat merupakan sistem penilaian obat yang terstruktur, metodologis, dan berbasis kriteria yang menilai pemasaran, pendistribusian, peresepan serta penggunaan obat sehingga dapat mendukung penggunaan obat yang rasional.⁶¹ Istilah penggunaan obat yang rasional terdiri dari beberapa aspek meliputi kriteria:⁶²

a. Tepat indikasi

Tepat indikasi adalah adanya kesesuaian pemberian obat yang diresepkan dengan mempertimbangkan diagnosis dokter dan indikasi klinis.

b. Tepat obat

Tepat obat adalah keputusan pemilihan obat pada pasien dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan, rasionalitas, dan harga.

c. Tepat dosis rejimen

Tepat dosis rejimen adalah ketepatan *range* terapi dalam pemberian obat berdasarkan dosis, rute, waktu, frekuensi dan lama pemberian.

d. Tepat pasien

Tepat pasien adalah kesesuaian tenaga kesehatan dalam meresepkan obat dengan melihat kondisi saat itu sehingga tidak menimbulkan kontraindikasi. Hal yang dapat ditinjau seperti usia, kehamilan, riwayat alergi, penyakit komplikasi, dan faktor genetik.

Jika salah satu dari kriteria pengobatan obat yang rasional tidak terpenuhi maka penggunaan obat dapat dikatakan irasional. Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan tantangan yang paling sering dijumpai di negara berkembang. Banyak hal yang dapat menyebabkan masalah ini mulai dari faktor pasien, dokter serta petugas farmasi dan kerap berkaitan dengan kurangnya pengetahuan tentang obat, promosi obat yang tidak etis maupun kebiasaan dokter dalam meresepkan obat yang tidak tepat.⁶³ Pengobatan kanker ovarium yang cukup kompleks dan berkepanjangan disertai komorbid pasien tentu memiliki risiko kesalahan pengobatan dengan konsekuensi peningkatan morbiditas maupun mortalitas apabila efek obat yang diharapkan tidak sesuai.⁶⁴ Dalam pelayanan medis, kesalahan peresepan baik dari proses peresepan, pembacaan resep, penyiapan serta penyerahan obat merupakan hal yang dapat dicegah dengan penerapan sistem

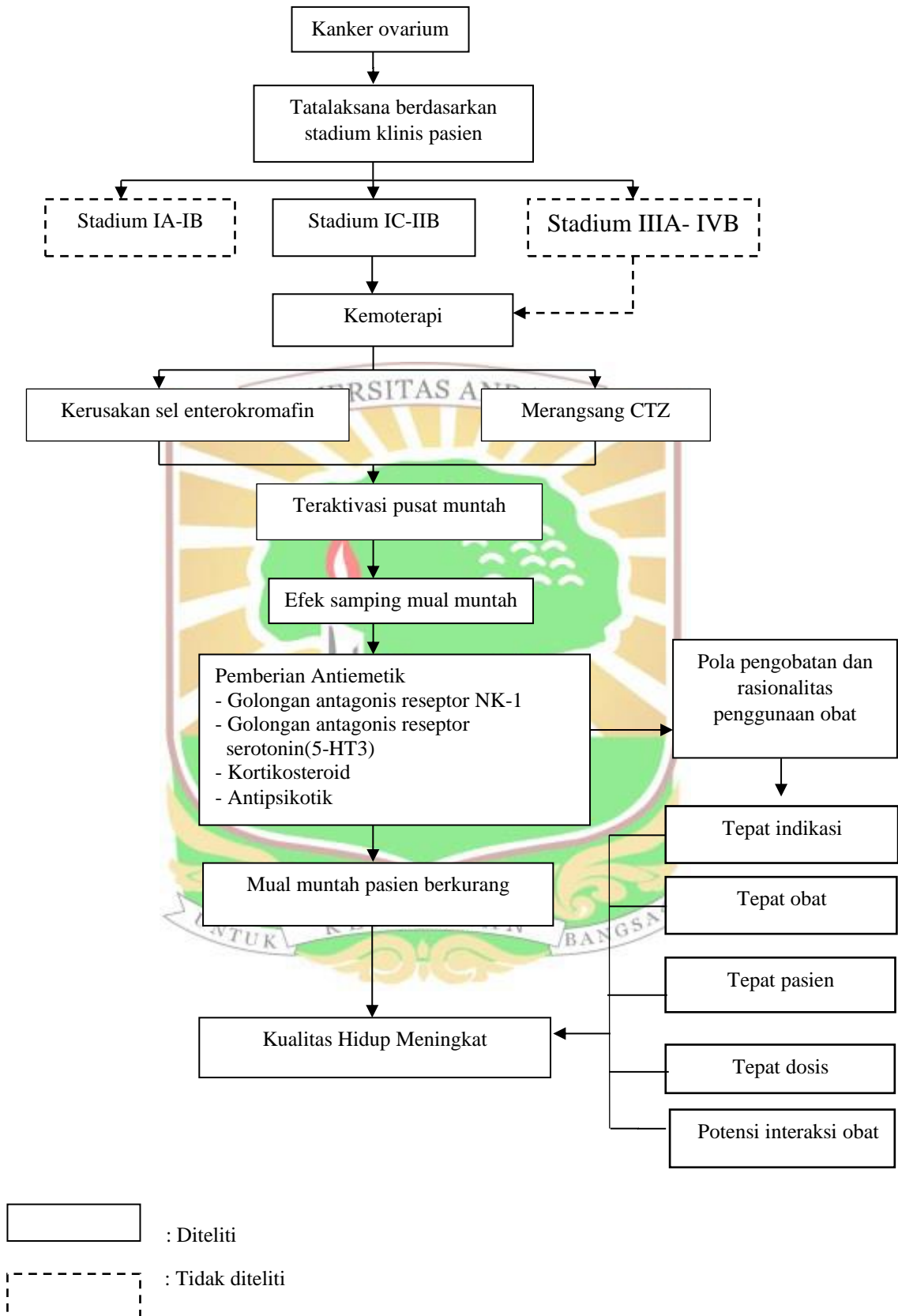
pelaporan dan dilanjutkan dengan perbaikan untuk mencegah kesalahan yang terjadi tidak terulang kembali.⁶⁴

Drug Related Problems (DRPs) atau masalah terkait obat dapat didefinisikan sebagai suatu kondisi terkait penerapan terapi obat yang menyebabkan atau berpotensi mengganggu pencapaian efek terapi optimal. DRPs memerlukan keterlibatan multidisiplin dalam mengidentifikasi masalah terkait potensi pengobatan, penemuan solusi serta pencegahan potensi interaksi obat yang tidak diinginkan⁶⁵

Secara garis besar klasifikasi DRPs berdasarkan pilihan obat, dosis, efek samping, reaksi obat, interaksi obat, dan penggunaan obat yang tidak tepat.⁶⁶ Interaksi obat merupakan penggunaan lebih dari atau sama dengan dua jenis obat secara bersamaan yang dapat mengakibatkan perubahan efek terapeutik dari suatu obat sehingga memengaruhi efektifitas ataupun toksisitas terapi. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dibagi menjadi interaksi mayor (membahayakan pasien), moderat (dapat menyebabkan perubahan klinis pasien) dan minor (tidak terlalu mengganggu sehingga tidak memerlukan terapi tambahan).⁶⁵

Pasien kanker sering mengalami interaksi obat dikarenakan menggunakan beberapa obat secara bersamaan. Banyak obat kanker yang dimetabolisme melalui enzim hepar sehingga potensi interaksi metabolik berupa induksi atau inhibisi enzim hepar dapat terjadi. Interaksi obat yang terjadi dapat berlangsung hingga 2-3 minggu meskipun pasien sudah tidak mengonsumsi obat tersebut.⁶⁷ Interaksi cisplatin dengan agen kemoterapi ataupun antiemetik perlu menjadi pertimbangan baik dalam mengurangi efek trombositopenia ataupun efek neurotoksik yang lebih tinggi. Penggunaan ondansetron sebagai profilaksis antiemetik pasca kemoterapi perlu dipertimbangkan pada pasien yang berisiko dan menggunakan obat yang dapat meningkatkan risiko pemanjangan QT interval.^{47,48}

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian dalam penelitian ini adalah penelitian deskriptif evaluatif yang bersifat retrospektif.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Desember 2023 hingga Maret 2024.

3.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP Dr. M Djamil Padang pada tahun 2020-2022.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian adalah pasien kanker ovarium pasca kemoterapi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

- a. Rekam medik pasien kanker ovarium stadium IC-IIB yang menjalankan kemoterapi
- b. Rekam medik pasien kanker ovarium yang mendapatkan kemoterapi tiga siklus

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- a. Rekam medik pasien kanker ovarium yang tidak lengkap

3.3.2.3 Besar Sampel

Menurut Hardani (2020), rumus untuk menentukan besaran sampel penelitian deskriptif kategorik dengan penggambaran berdasarkan klasifikasi tertentu yaitu:⁶⁸

$$n = \frac{Z\alpha^2 pq}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,1 \times 0,9}{(0,1)^2} = 34,5 \approx 35$$

Keterangan :

N = jumlah sampel

Z α = derivat baku alfa (5% = 1,96)

p = populasi kategori variabel yang diteliti (20%)⁶⁹

q = $1-p = 0,8$

d = presisi (10% = 0,1)

Jadi besaran sampel yaitu 35 rekam medik

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*, yaitu semua objek yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi dipilih menjadi sampel.

3.4 Definisi Operasional

a. Usia

Definisi : Umur pasien yang dihitung dari tanggal lahir sampai pasien terdiagnosis kanker ovarium.⁶⁹

Alat ukur : Rekam medis

Cara ukur : Melihat catatan rekam medik pasien

Hasil ukur : 1. Remaja (13-17 tahun)
2. Dewasa awal (18-40 tahun)
3. Dewasa menengah (41-60 tahun)
4. Lansia (>60 tahun)

Skala ukur : Interval

b. Tingkat Pendidikan

Definisi : Kondisi jenjang pendidikan yang dimiliki oleh seseorang melalui pendidikan formal.⁷⁰

Alat ukur : Rekam medis

Cara ukur : Observasi data rekam medis penderita kanker ovarium

Hasil ukur : 1. Tidak sekolah
2. SD
3. SLTP
4. SLTU
5. Perguruan tinggi

Skala ukur : Nominal

c. Jenis Pekerjaan

Definisi : Aktivitas utama yang dilakukan manusia untuk memenuhi kebutuhan hidupnya.⁷⁰

Alat ukur : Rekam Medis

Cara ukur : Observasi data rekam medis penderita kanker ovarium

Hasil ukur : 1. Ibu Rumah Tangga

2. PNS

3. Guru

4. Petani

5. Swasta

6. Pekerjaan lain

7. Tidak bekerja

Skala ukur : Nominal

d. Faktor Risiko

Definisi : Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium.³⁵

Alat ukur : Rekam medis

Cara ukur : Data rekam medis penderita kanker ovarium

Hasil ukur : 1. Usia >50 tahun

2. Usia *menarche* > 12 tahun

3. Tidak ada riwayat kontrasepsi

4. Obesitas (IMT>30)

5. Paritas ≤ 2

Skala ukur : Nominal

e. Jenis obat kemoterapi yang diresepkan

Definisi : Obat kemoterapi yang digunakan pada pasien kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Alat ukur : Rekam medis

Cara ukur : Observasi data rekam medis penderita kanker ovarium

Hasil ukur : 1. Paklitaksel-Cisplatin

2. Paklitaksel-Karboplatin

3. Dosetaksel-Cisplatin

4. Dosetaksel-Karboplatin

5. Selain keempat diatas

Skala ukur : Nominal

f. Jenis obat antiemetik yang diresepkan

Definisi : Obat antiemetik yang digunakan pada pasien kanker ovarium baik pra-kemoterapi dan pasca kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Alat ukur : Rekam medis

Cara ukur : Observasi data rekam medis penderita kanker ovarium

Hasil ukur : 1. Ondansentron

2. Deksametason

3. Metoklopramid

4. Domperidon

5. Selain dari empat diatas

Skala ukur : Nominal

g. Kesesuaian indikasi dengan obat yang digunakan

Definisi : Kesesuaian obat antiemetik yang diberikan dengan indikasi pemberian obat kemoterapi

Alat ukur : Rekam medik pasien

Cara ukur : Melihat data rekam medik pasien

Hasil ukur : 1. Sesuai

2. Kurang sesuai

Skala ukur : Ordinal

h. Kesesuaian obat antiemetik yang digunakan

Definisi : Kesesuaian dosis obat antiemetik yang diresepkan dengan indikasi pemberian obat kemoterapi

Alat ukur : Rekam medik

Cara ukur : Melihat data rekam medik pasien

Hasil ukur : 1. Sesuai

2. Kurang sesuai

Skala ukur : Ordinal

i. Kesesuaian dosis antiemetik yang digunakan

Definisi : Kesesuaian dosis obat antiemetik yang diresepkan dengan indikasi pemberian obat kemoterapi

Alat ukur : Rekam medik

Cara ukur : Melihat data rekam medik pasien

Hasil ukur : 1. Sesuai
2. Tidak sesuai

Skala ukur : Ordinal

j. Kesesuaian pasien dengan obat antiemetik yang digunakan

Definisi : Kesesuaian pasien kanker ovarium dengan obat antiemetik sesuai dengan kondisi kesehatan pasien

Alat ukur : Rekam medik

Cara ukur : Melihat data rekam medik pasien

Hasil ukur : 1. Sesuai
2. Tidak sesuai

Skala ukur : Ordinal

k. Potensi interaksi obat dengan obat antiemetik yang digunakan

Definisi : Potensi aksi suatu obat diubah atau dipengaruhi oleh obat lain yang bersamaan.²³

Alat ukur : Rekam medik

Cara ukur : Melihat data rekam medik pasien

Hasil ukur : Tingkat signifikan interaksi obat

1. Ringan (minor)
2. Sedang (moderat)
3. Berat (mayor)

Skala ukur : Ordinal

3.5 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini adalah data rekam medik penderita kanker ovarium di bagian rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022.

3.6 Prosedur Pengambilan, Pengumpulan dan Analisis Data

3.6.1 Tahap Persiapan

Prosedur pengumpulan data dilakukan melalui data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien kanker ovarium di bagian rekam medis tahun 2020—2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diperlukan persiapan untuk mendapatkan perizinan pencatatan rekam medis dari pihak RSUP

Dr. M. Djamil Padang melalui rekomendasi tertulis dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

3.6.2 Cara Pengolahan Data

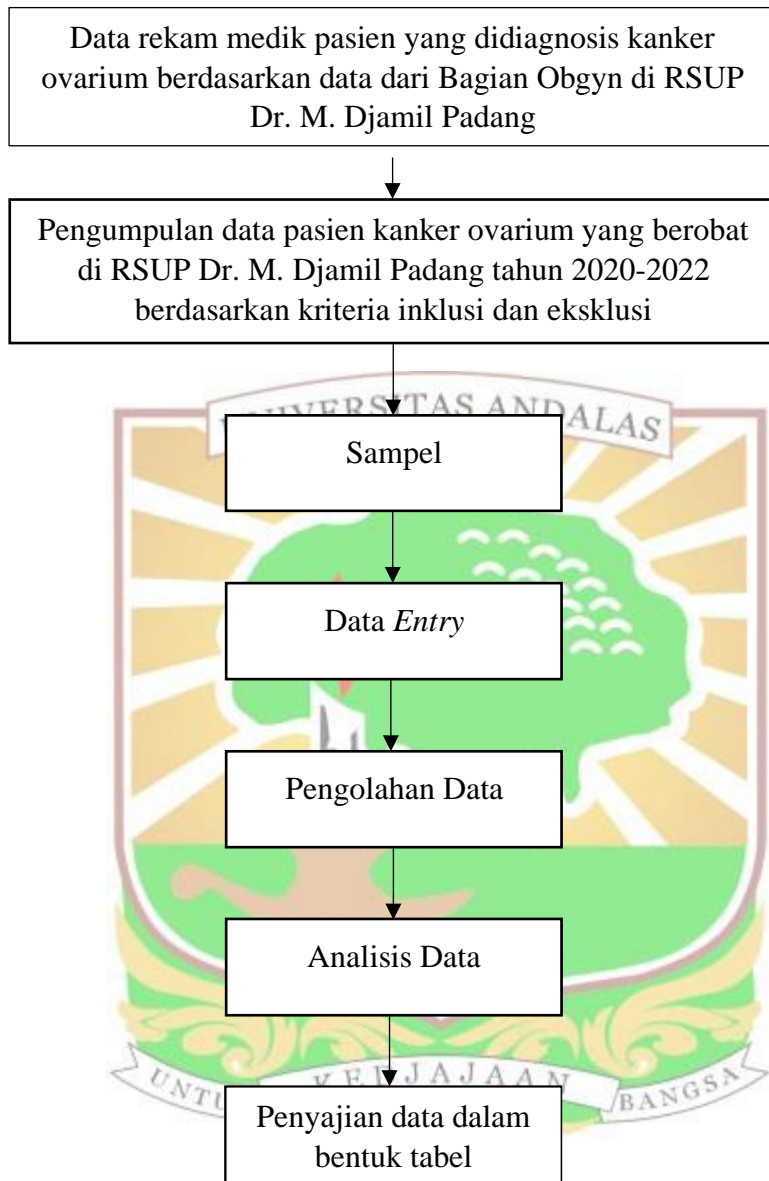
Langkah-langkah pengolahan data yang dilakukan adalah:

1. *Editing*, adalah proses pemeriksaan kembali kelengkapan dan kejelasan data rekam medik.
2. *Coding*, adalah data yang dikumpulkan diberi kode berupa angka untuk setiap variabel dengan tujuan untuk memudahkan dan mempercepat saat memasukkan data.
3. *Entry*, adalah mengolah data dengan memasukan data yang diperoleh dari rekam medik ke komputer
4. *Cleaning*, adalah proses pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan untuk memastikan data yang dimasukkan telah bersih dari kesalahan dan ketidaklengkapan data.

3.6.2 Analisis Data

Penelitian ini menggunakan analisis univariat yang bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik dan distribusi frekuensi dari setiap variabel. Dalam penelitian ini analisis univariat dilakukan pada variabel penelitian yang meliputi usia, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, faktor risiko, jenis kemoterapi yang diberikan, jenis obat antiemetik yang digunakan, kesesuaian indikasi, obat, dosis, dan pasien dengan obat antiemetik yang digunakan serta potensi interaksi obat pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi. Data tersebut akan dianalisis menggunakan *software* pengolah data *Statistical Package for Social Science* (SPSS) dan akan disajikan dalam bentuk tabel dengan penjelasan berupa narasi.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *retrospektif* tentang evaluasi penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi yang menjalani rawat inap dan/atau rawat jalan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2020–2022. Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 14 Desember 2023 – 31 Januari 2024 dengan jumlah populasi sebanyak 340. Sampel yang memenuhi inklusi pada penelitian ini berjumlah 45 sampel. Berdasarkan data, didapatkan hasil penelitian sebagai berikut.

4.1 Karakteristik Pasien Kanker Ovarium

Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Karakteristik	n (orang)	%
Usia		
13-18 (Remaja)	1	2,2
18-40 (Dewasa awal)	12	26,7
41-60 (Dewasa menengah)	22	48,9
>60 (Lansia)	10	22,2
Tingkat Pendidikan		
SLTP	5	11,1
SLTU	34	75,6
Akademi	6	13,3
Jenis Pekerjaan		
Guru	1	2,2
Ibu Rumah Tangga	25	55,6
Petani	1	2,2
PNS	8	17,8
Swasta	5	11,1
Lain-lain	4	8,9
Tidak bekerja	1	2,2
Faktor Risiko		
Tidak ada riwayat kontrasepsi	40	88,9
Paritas ≤ 2	29	64,4
Usia >50 tahun	22	48,9
Usia <i>menarche</i> <12 tahun	5	11,1
Obesitas (IMT >30)	1	2,2

Pada tabel 4.1 didapatkan karakteristik pasien kanker ovarium pada penelitian ini berdasarkan kelompok usia sebagian besar berusia 41-60 tahun dengan jumlah 22 orang (48,9%). Sampel penelitian ini juga menunjukkan bahwa

tingkat pendidikan pasien yang paling banyak ditemukan adalah SLTU yaitu sebanyak 34 orang (75,6%). Berdasarkan jenis pekerjaan, lebih dari separuh pasien (56,6%) bekerja sebagai ibu rumah tangga. Urutan faktor risiko mulai dari yang terbanyak pada penelitian ini yaitu tidak ada riwayat kontrasepsi sebesar 88,9%, disusul dengan paritas ≤ 2 sebesar 64,4%, kemudian usia >50 tahun sebesar 48,9%, usia *menarche* <12 tahun sebesar 11,1% dan obesitas hanya sebesar 2,2%.

4.2 Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang iresepkan

Tabel 4.2 Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang Diresepkan pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Nama Obat	Jumlah persiklus			%
Kemoterapi 1-2-3 Siklus				
Paklitaksel-Karboplatin	19	19	19	42,2
Paklitaksel-Cisplatin	12	12	12	26,7
Dosetaksel-Karboplatin	8	8	8	17,8
Dosetaksel-Cisplatin	5	5	5	11,1
Bleomisin-Cisplatin-Etoposid	1	1	1	2,2
Antiemetik Pra-kemo 1-2-3 Siklus				
Deksametason-Difenhidramin -Ondansetron-Ranitidin	32	32	32	71,1
Deksametason-Ondansetron-Ranitidin	8	8	8	17,8
Deksametason-Difenhidramin-Ranitidin	2	2	2	4,4
Deksametason-Difenhidramin-Ondansetron	2	2	2	4,4
Deksametason-Metoklopramid	1	1	1	2,2
Antiemetik Pasca kemo 1-2-3 Siklus				
Metoklopramid-Ranitidin	33	33	35	74,8
Domperidon-Ranitidin	6	8	7	15,6
Ranitidin	2	0	1	2,2
Metilprednisolon-Ranitidin	2	0	0	1,5
Ondansetron	1	1	0	1,5
Domperidon	1	0	0	0,7
Ondansetron-Ranitidin	0	2	0	1,5
Metilprednisolon	0	1	1	1,5
Domperidon-Metilprednisolon-Ranitidin	0	0	1	0,7

Data pada tabel 4.2 dapat dilihat bahwa obat kemoterapi terbanyak yang diresepkan pada pasien yang menjalani pengobatan kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2020-2022 berupa kombinasi paklitaksel-karboplatin sebesar 42,2% dalam bentuk injeksi, disusul dengan paklitaksel-cisplatin sebanyak 26,7%. Jenis obat antiemetik pra-kemoterapi yang paling sering digunakan pasien kemoterapi kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang yaitu kombinasi

deksametason-difenhidramin-ondansetron-ranitidin dalam bentuk injeksi sebanyak 32 pasien (71,1%). Mayoritas subjek dalam penelitian ini juga menggunakan obat antiemetik pasca-kemoterapi berupa kombinasi metoklopramid-ranitidin sediaan oral masing-masing siklus sebanyak 33, 33 dan 35 kali (74,8%).

4.3 Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pasca Kemoterapi

Tabel 4.3 Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pada Pasien Kanker Ovarium Pasca Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Indikator Rasionalitas	Jumlah	%
Indikasi		
Sesuai	42	93,3
Kurang sesuai	3	6,7
Obat		
Sesuai	28	62,2
Kurang sesuai	17	37,8
Dosis		
Sesuai	41	91,1
Kurang sesuai	4	8,9
Pasien		
Sesuai	44	97,8
Kurang sesuai	1	2,2
Potensi Interaksi Obat		
Minor	0	0
Moderat	1	2,2
Mayor	0	0

Berdasarkan tabel 4.3 didapatkan rasionalitas penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi berupa kesesuaian indikasi penggunaan obat antiemetik sebesar 93,3%, kesesuaian penggunaan obat antiemetik sebesar 62,2%, kesesuaian dosis obat antiemetik sebesar 91,1%, kesesuaian pasien dengan obat antiemetik sebesar 97,8% serta potensi interaksi obat sebesar 2,2%.

BAB 5

PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Pasien Kanker Ovarium yang Menjalani Kemoterapi

Karakteristik subjek penelitian yang diteliti dalam variabel ini adalah usia, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, dan faktor risiko. Hasil pada penelitian ini, dari 45 pasien kanker ovarium Januari 2020 hingga Desember 2022, sebanyak 48,9% termasuk dalam kategori usia 41-60 tahun dan paling sedikit pada kelompok usia <18 tahun sebanyak 2,2%. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Marindawati (2023), yaitu pasien dengan rentang 41-60 tahun merupakan insiden terjadinya kanker ovarium terbanyak sekitar 58,2%.³⁹ Adapun penelitian yang dilakukan oleh Agusweni pada tahun 2020 menjelaskan bahwa mayoritas pasien kanker ovarium merupakan pasien berusia dewasa menengah (41-60 tahun) dengan persentase kasus 58%.⁶⁹

Kanker ovarium dikenal sebagai *silent killer* karena pada stadium awal penyakit ini tidak menunjukkan gejala klinis yang spesifik.⁴⁰ Penelitian yang dilakukan Dhitayoni menjelaskan bahwa insiden peningkatan risiko kanker ovarium terjadi cepat sesudah berusia 40 tahun dan memuncak pada usia 50-60 tahun.⁶⁹ Hal ini berkaitan dengan waktu didiagnosis kanker ovarium berkisar 19 hari sampai dengan 4,7 tahun dengan rata-rata dokter mampu mendiagnosis setelah kanker ovarium telah berlangsung selama 69 hari. Dari segi prognosis, pasien berusia >60 tahun memiliki angka keberlangsungan hidup selama 5 tahun sebesar 35,3% dan jika didiagnosis stadium awal perbandingan usia <30 tahun, 30-60 tahun, >60 tahun memiliki perbandingan yang berbeda yaitu 89,7%, 88,8% dan 74,5%.⁷¹ Selain itu, proses ovulasi berulang dari usia awal reproduksi yang menyebabkan iritasi pada sel permukaan ovarium juga mendukung teori ovulasi berkepanjangan.³⁰

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa sebagian besar pasien merupakan pasien dengan tingkat pendidikan SLTU sebanyak 34 orang (75,6%). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Nurmaliza tahun 2023 di Rumah Sakit Pirngadi Medan, yaitu pasien dengan tingkat pendidikan SLTA (52,1%) merupakan kelompok kasus terbanyak dalam penelitian.⁷² Hasil berbeda ditemukan oleh Agusweni mengenai faktor risiko insiden kanker ovarium di RSUD

Arifin Achmad Provinsi Riau menunjukkan bahwa pasien dengan latar belakang terbanyak berturut-turut adalah SD (29,5%), SLTA (27,3%), SLTP (22,7%), dan tidak tamat SD (9,1%).⁶⁹

Banyak hal yang dapat dihubungkan antara tingkat pendidikan dengan kejadian kanker mulai dari ketidaktahuan tentang skrining kesehatan serta kurangnya edukasi, kesadaran, dan pendapatan untuk menjalankan gaya hidup sehat ditinjau dari kebiasaan merokok, aktivitas fisik maupun makanan. Seseorang dengan tingkat pendidikan yang tinggi lebih cenderung menyerap informasi kesehatan yang terkini dibandingkan seseorang dengan tingkat pendidikan rendah.⁷³ Secara umum, tingkat pendidikan dapat diasosiasikan dengan fungsi kognitif dan literasi kesehatan yang memengaruhi seseorang akan sikap peduli akan kesehatan.⁷⁴

Tingkat pendidikan semakin tinggi dinilai dapat lebih mengenal keluhan yang mereka rasakan baik dari membaca ataupun tidak diberikan pemahaman.⁷⁴ Berdasarkan teori sebelumnya, hanya 20% wanita yang terdiagnosis kanker ovarium pada stadium awal.⁴⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Purwoko pada tahun 2018 menunjukkan bahwa tingkat pendidikan memiliki hubungan yang bermakna dengan tingkat pengetahuan mengenai kanker ovarium, tetapi sebagian besar subjek dengan tingkat pendidikan SLTP atau SLTA masih minim pengetahuan mengenai kanker ovarium.⁷⁵ Tidak jauh berbeda dikemukakan oleh Shin (2021) menyimpulkan bahwa meskipun mayoritas responden memiliki tingkat pendidikan SLTU, tingkat pemahaman mengenai kanker ovarium masih relatif rendah kecuali pada pasien dengan keluarga yang didiagnosis kanker.⁷⁶ Secara umum, tingkat pendidikan perempuan terbanyak di Indonesia adalah SLTA/ sederajat.⁷⁰ Berbagai faktor selain tingkat pendidikan seperti faktor demografi, status ekonomi, kesadaran pasien dalam pengobatan ataupun skrining kesehatan dapat memengaruhi pasien untuk melakukan pengobatan kanker ovarium.⁷⁷

Karakteristik pasien kanker ovarium berdasarkan jenis pekerjaan dalam penelitian ini didapatkan bahwa pasien dengan profesi ibu rumah tangga lebih banyak dibandingkan profesi lain, yaitu sebanyak 55,6%. Dalam penelitian Dewi (2023), distribusi terbanyak berdasarkan pekerjaan pada pasien kanker ovarium adalah kelompok ibu rumah tangga sebanyak 67 penderita (56,3%).⁷⁸ Yudi pada

tahun 2023 melakukan penelitian dengan variabel yang sama menunjukkan bahwa 81,3% pasien kanker ovarium merupakan ibu rumah tangga.⁷⁹

Profesi sebagai ibu rumah tangga merupakan profesi yang berperan penting dalam pengasuh keluarga di hampir setiap masyarakat dan mengalami kesulitan psikologis yang serius berhubungan dengan peran tersebut. Ibu rumah tangga saat ini merupakan peran yang berat dan wajib dilakukan oleh semua perempuan baik mereka bekerja atau tidak.⁸⁰ Menurut asumsi Agusweni, kesibukan seorang ibu rumah tangga dapat menyebabkan seorang menjadi kurang peduli akan kesehatannya dan kurang mendapatkan pengetahuan mengenai kesehatan.⁶⁹ Penelitian dari Purwoko memiliki pendapat yang berbeda bahwa kesibukan ibu rumah tangga meskipun tidak sering bepergian ke luar, interaksi masyarakat baik melalui media sosial atau media massa dapat menyebabkan seseorang memiliki pengetahuan baik daripada ibu yang bekerja begitupun sebaliknya.⁷⁵ Sebuah penelitian juga menekankan bahwa wanita yang pekerjaan membaca dan meningkatkan ilmu pengetahuan tetap berisiko menderita kanker ovarium meskipun mereka paham dengan penyakit tersebut.⁷⁵ Penelitian yang dilakukan Purwoko menyimpulkan bahwa tingkat pengetahuan mengenai kanker ovarium tidak dipengaruhi oleh pekerjaan, tetapi faktor seperti pekerjaan dengan sedikit aktivitas fisik, paparan asap rokok, bedak talk dan paparan lingkungan seperti asbes, pestisida, dan zat kimia dari produk salon ataupun industri manufaktur dapat memengaruhi risiko kanker ovarium itu sendiri.^{75,81}

Faktor risiko dalam penelitian ini meliputi usia, usia *menarche*, pemakaian kontrasepsi, obesitas, dan paritas. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa pasien dengan usia <50 tahun memiliki prevalensi lebih banyak dibanding pasien berusia >50 tahun dengan masing-masing persentase 51,1% dan 48,9%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Marindawati (2023) di RSUD Cengkareng Jakarta Barat bahwa penderita kanker ovarium paling banyak dijumpai pada kelompok usia <50 tahun sebanyak 23 dari 43 pasien (53,4%).³⁹ Penelitian lain oleh Nababan (2021) di RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes Kota Kupang juga menemukan pasien ≤50 memiliki prevalensi terbanyak sekitar 64,3% dibanding pasien berusia >50 tahun.³⁶ Penelitian yang

dilakukan oleh Hsieh (2019) pada pasien kanker ovarium stadium awal juga menunjukkan bahwa 53,5% pasien terdiagnosis kanker ovarium berusia ≤ 50 tahun.

Kanker ovarium diasosiasikan sebagai kanker pada wanita usia tua dengan median usia penderita berusia 60 dan 65 tahun serta didiagnosis stadium lanjut pada kebanyakan negara. Insiden kanker ovarium meningkat seiring dengan penambahan usia karena faktor imunitas yang lemah dan paparan toksin yang berkepanjangan.³² Hubungan usia dengan kejadian kanker ovarium dapat dikaitkan dengan teori hipotesis ovulasi berkepanjangan. Teori ini menjelaskan bahwa kerusakan epitel ovarium terjadi akibat ovulasi yang berkelanjutan seiring dengan bertambahnya usia yang berakibat pada potensi terjadinya invaginasi OSE sebagai tempat berkembangnya kanker epitelial ovarium.³

Kanker ovarium pada umumnya didiagnosis pada usia 50-79 tahun, meskipun kanker ovarium dapat terjadi pada semua usia dengan histopatologi yang berbeda. Lebih dari 90% kasus kanker ovarium merupakan sporadik dan terjadi pada populasi umum.⁸² Paparan lingkungan seperti pestisida, herbisida, bedak talc dan kontaminasi nitrat pada makanan ataupun minuman dapat meningkatkan risiko kanker ovarium.⁸³ Penelitian yang dilakukan oleh Upadhyay pada tahun 2022 menunjukkan bahwa median penderita kanker ovarium stadium awal adalah 47 tahun dan berbeda dengan median di negara barat ataupun di dunia.⁸

Penelitian ini juga menemukan bahwa 5 dari 45 pasien (11,1%) kanker ovarium mengalami *menarche* dini yaitu usia < 12 tahun. Hasil ini didukung oleh Tandarto (2020) bahwa 19 pasien (95%) yang terdiagnosis kanker ovarium tidak mengalami *menarche* ketika berusia < 12 tahun.⁸⁴ Hasil penelitian lainnya juga turut mendukung temuan ini, seperti Simamora pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa hanya 9 dari 40 pasien (22,5%) mengalami *menarche* berusia dibawah 12 tahun.⁸⁵

Penelitian ini mungkin dapat dihubungkan dengan teori ovulasi berkepanjangan yang menjelaskan bahwa usia *menarche* meningkatkan risiko kanker ovarium pada usia dini karena siklus ovulasi yang lebih panjang dapat menimbulkan proinflamasi berkepanjangan pada ovarium.³ Efek progesteron yang dimiliki perempuan *menarche* dini cenderung meningkatkan risiko kerusakan genetik yang lebih awal dibanding perempuan *menarche* usia lebih tua.⁸⁵ Selain itu,

perempuan *menarche* usia lebih tua memiliki kadar androgen yang lebih banyak terbukti mampu merangsang sintesis DNA dan menurunkan kematian sel pada sel ovarium.⁸⁶

Pada penelitian ini, sebanyak 44 pasien (97,8%) memiliki massa indeks tubuh normal. Sebuah penelitian oleh Handoko tahun 2023 pada pasien kanker ovarium menunjukkan bahwa 23 pasien (52,2%) memiliki indeks massa tubuh normal.³³ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Aqilla pada tahun 2021 menjelaskan bahwa sebagian besar pasien kanker ovarium memiliki indeks massa tubuh yang normal (57,1%).⁸⁷

Obesitas merupakan salah satu mekanisme yang dapat meningkatkan risiko kanker mulai dari disregulasi hormon seks endogen, pro-inflamasi, dan resistensi insulin.⁸⁸ Jaringan lemak memiliki peranan cukup penting sebagai reservoir pada hormon steroid. Aromatase yang terdapat di sel lemak dan kanker ovarium dapat berperan untuk mengonversikan testosteron/androgen menjadi estradiol yang menyebabkan hormon estrogen meningkat pada pasien obesitas. Hormon estrogen yang meningkat dapat memiliki efek proliferasi pada sel kanker ovarium.⁸⁹

Perempuan menopause pada umumnya memiliki kadar estrogen yang menurun drastis sehingga estrogen akan diproduksi pada jaringan lemak. Peningkatan estrogen yang dihasilkan dari jaringan lemak menyebabkan ketidakstabilan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) sehingga memicu penurunan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) pada wanita subur. Penurunan kadar LH menyebabkan penurunan kadar progesteron sehingga berdampak pada berkurangnya pertumbuhan dan apoptosis sel kanker ovarium. Hal ini juga menjelaskan bahwa kanker ovarium dapat meningkatkan risiko *mucinous* kanker ovarium karena ekspresi reseptor progesteron yang menurun pada *mucinous* ovarium sel kanker.⁹⁰

Selain itu, peningkatan adipositokin yang diproduksi oleh jaringan lemak berupa interleukin-5 (IL-5), IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, leptin, protein c reaktif, *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) terlihat pada pasien obesitas. Adipositokin yang dihasilkan akan mendorong invasi dan metastasis sel kanker, resistensi insulin serta diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk.⁸⁸

Pengelompokan berdasarkan penggunaan alat kontrasepsi didapatkan sebanyak 40 pasien (88,9%) tidak memakai alat kontrasepsi dan hanya 5 pasien (11,1%) yang menggunakan alat kontrasepsi. Alat kontrasepsi yang digunakan adalah kontrasepsi hormonal berupa pil dan suntik. Hasil penelitian sejalan didapatkan pada penelitian Fatimah (2023) menunjukkan mayoritas penderita kanker ovarium tidak memakai alat kontrasepsi sebanyak 57 dari 71 pasien (80,3%).³⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Nababan pada tahun 2021 juga menunjukkan bahwa 35 dari 42 pasien (83,3%) tidak menggunakan kontrasepsi.³⁶

Penggunaan kontrasepsi dinilai mampu memberikan efek protektif terhadap kanker ovarium epitel tipe musin dan serosa.⁹¹ Penggunaan kontrasepsi yang hanya mengandung progesteron tidak memiliki efek yang lebih signifikan terhadap penurunan risiko penyakit kanker ovarium dibandingkan kombinasi estrogen dan progesteron. Secara umum, penggunaan kontrasepsi hormonal meningkatkan efek perlindungan kanker ovarium terutama pada pengguna jangka panjang dengan persentase sekitar 20% setiap 5 tahun, tetapi tidak spesifik formulasi kontrasepsi oral yang digunakan.⁹¹

Hipotesis manfaat progesteron masih diperdebatkan mengingat kadar androgen/progesteron yang tinggi pada wanita obesitas dan menopause diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker ovarium. Sebaliknya, kontrasepsi kombinasi yang mengandung estrogen dinilai memiliki dampak kemopreventif pada kanker ovarium. Penggunaan kombinasi progesteron dan estrogen dinilai secara statistik lebih tinggi dalam pencegahan kanker ovarium dibanding penggunaan estrogen tunggal. Efek progesteron melalui reseptor progesteron dinilai mampu mengurangi migrasi dan invasi dari sel kanker ovarium. Efek ini juga didukung oleh fakta bahwa paritas meningkat dikaitkan dengan peningkatan kadar progesteron sehingga mengurangi risiko kanker ovarium.⁹¹

Penggunaan kontrasepsi estrogen/progesteron dosis rendah juga dinilai efektif dalam menekan ovulasi meskipun mekanisme perlindungan terhadap kanker ovarium masih belum jelas.³⁷ Studi *in vivo* menunjukkan bahwa kadar estradiol (E2) dan estron yang rendah dapat merangsang proliferasi sel kanker meskipun telah diberikan terapi sulih hormon pada pasien menopause.⁹² Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa keseimbangan hormonal dapat berperan dalam

perkembangan kanker ovarium, tetapi banyak jalur yang dapat terlibat dalam proses ini dan menjadi target terapi kedepannya.⁹¹

Paritas pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien dengan paritas >2 yakni sebanyak 16 orang dan paritas ≤ 2 paritas yakni 29 orang (64,4%). Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Fatimah (2023) yaitu mayoritas penderita kanker ovarium merupakan paritas ≤ 2 (71,8%).³⁵ Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Wenang tahun 2020 di Rumah Sakit Pendidikan Muhammadiyah Yogyakarta diperoleh pasien dengan ≤ 2 (74,3%) merupakan pasien yang lazim dijumpai pada pasien kanker ovarium.⁹³

Secara teori, paritas wanita lebih dari 2 mampu menurunkan risiko 26% lebih rendah dibandingkan wanita nulipara serta setiap kelahiran diasosiasikan dengan penurunan risiko 6% per kelahiran. Kehamilan secara umum dianggap sebagai penurunan faktor risiko kanker ovarium baik kehamilan cukup bulan ataupun tidak sempurna. Kehamilan mampu bersifat protektif terhadap semua subtype histologis mulai dari tumor epitel, stroma dan germinal, tetapi penurunan tidak konsisten pada tipe *borderline*. Umur kehamilan pertama atau terakhir tidak secara signifikan memengaruhi risiko kanker ovarium.³¹

Kehamilan dan menyusui dapat menurunkan risiko kanker ovarium dengan mencegah ovulasi berkepanjangan yang dapat memicu faktor pro-inflamasi melalui mekanisme modifikasi sistem hormonal atau membunuh sel pra-kanker ovarium. Penyembuhan tidak sempurna pada proses inflamasi pada epitel ovarium saat ovulasi dapat memicu proses transformasi sel sel epitel menjadi neoplastik. Hal ini dapat dihubungkan dengan hipotesis ovulasi berkepanjangan dan menjelaskan bahwa wanita memiliki paritas > 2 kali dapat menurunkan risiko kanker ovarium.⁶⁹

5.2 Jenis Obat Kemoterapi dan Antiemetik yang diresepkan

Berdasarkan penggunaan obat kemoterapi yang diresepkan pada pasien kanker ovarium di RSUP Dr. M, Djamil Padang, sebanyak 20 orang (42,2%) mendapatkan obat kemoterapi kombinasi paklitaksel dan karboplatin. Terdapat satu pasien diberikan obat kemoterapi berupa kombinasi bleomisin-cisplatin-etoposid merupakan pasien kanker ovarium dengan jenis histopatologi disgermioma. Penelitian yang dilakukan oleh Sutarmanto (2020) menunjukkan bahwa kombinasi paklitaksel dan karboplatin merupakan obat kemoterapi yang paling sering

digunakan pada pasien kanker ovarium di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.²³ Penelitian mengenai analisis biaya riil dan kesesuaian dengan tarif INA-CBGs pada pasien kanker ovarium RS di Kota Surakarta tahun 2018 menunjukkan bahwa kombinasi terapi kemoterapi yang paling sering digunakan pada penyakit kanker adalah karboplatin dan paklitaksel kemudian disusul oleh cisplatin dan paklitaksel.⁹⁴

Paklitaksel merupakan golongan takson yang berasal dari tanaman *Pacific yew* (*Taxus brevifolia*) dan *European yew* (*Taxus baccata*). Obat golongan ini bekerja dengan mendorong perakitan mikrotubulus, meningkatkan aktivitas dimer tubulin, dan menstabilkan mikrotubulus sel kanker. Peningkatan stabilitas mikrotubulus dengan adanya paklitaksel menyebabkan terhentinya siklus sel pada akhir fase G2 yang menyebabkan terhambatnya mitosis sel kanker.⁹⁵ Paklitaksel saat ini dinilai sebagai kemoterapi yang paling baik dalam pengobatan kanker ovarium. Kombinasi penggunaan paklitaksel dengan karboplatin merupakan rekomendasi utama untuk pasien kanker ovarium yang akan menjalankan kemoterapi. Sebaliknya, penggunaan karboplatin dan paklitaksel dapat meningkatkan risiko mual muntah pada pasien sehingga sangat disarankan dalam pemilihan obat antiemetik yang tepat untuk mengurangi keluhan yang dirasakan pasien. Penggunaan karboplatin memiliki efek samping lebih rendah dan hasil yang setara dengan cisplatin menyebabkan penggunaan karboplatin lebih direkomendasikan.⁹⁵

Efek paklitaksel yang mengganggu pembentukan mikrotubulus memberikan efek samping berupa terganggunya fungsi dan proliferasi sel normal termasuk sel neuron akibat dari disfungsi mikrotubulus pada ganglia akar dorsal, akson, dan sel schwann sehingga memicu neuropati perifer.⁴⁹ Selain itu, efek golongan takson juga dapat menginduksi perubahan epitel gastrointestinal sehingga menyebabkan efek samping berupa mual, muntah, stomatitis, dan diare.⁴⁷

Hasil penelitian mengenai penggunaan obat antiemetik didapatkan bahwa dari 45 pasien kanker ovarium didapatkan sebanyak 71,1% pasien mendapatkan pramedikasi obat antiemetik berupa kombinasi deksametason-difenhidramin-ondansetron-ranitidin. Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Sutarmanto menunjukkan bahwa kombinasi obat antiemetik pra-kemoterapi yang digunakan pada pasien kanker ovarium adalah kombinasi deksametason 20 mg, difenhidramin

20 mg IM, ranitidin 20 mg IV dan ondansetron 16 mg IV.²³ Penggunaan antiemetik pra-kemoterapi pada penelitian ini umumnya telah mengikuti standar operasional yang telah diterapkan oleh RSUP Dr. M. Djamil Padang seperti yang tertera pada tabel 5.1 dan 5.2.

Tabel 5.1 Contoh Standar Operasional (SOP) Penggunaan Obat Pra-kemoterapi pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Jam	Jenis obat, dosis dan cara pemberian	Keterangan
07:30-08:00	Dexametason 20 mg IV, Difenhidramin 50 mg IV, Ranitidin 50 mg IV	30 menit sebelum kemoterapi

Tabel 5.2 Contoh Standar Operasional (SOP) Penggunaan Obat Kemoterapi pada Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Jam	Jenis obat, dosis dan cara pemberian	Keterangan
08:00-11:00	Paclitaxel 250 mg dalam 500 cc dextrose 5%	Diberikan selama 3 jam
11:00-13:00	Infus NaCl 0,9% 1000 ml	Tetes cepat dalam 2 jam
13:00-16:00	Ondansetron 10 mg IV Karboplatin 550 mg dalam 500 cc NaCl 0,9%	Diberikan selama 3 jam
16:00-17:00	NaCl 0,9% 50 cc	Tetes cepat selama 1 jam

Pemberian kombinasi bleomisin-cisplatin-etoposid merupakan obat kemoterapi yang paling umum digunakan pada pasien kanker ovarium tipe *sex cord stromal*.⁵⁸ Kombinasi kemoterapi yang pertama kali digunakan adalah kombinasi vinkristin-aktinomisin d-siklofosamid, tetapi lebih dari 50% pasien stadium lanjut meninggal sehingga kombinasi ini mulai ditinggalkan. Selain itu, penggantian vinblastin ke etoposid menunjukkan efektivitas yang sama dengan efek samping lebih rendah. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penggunaan karboplatin kurang efektif dibandingkan cisplatin untuk kanker ovarium non epitel tertentu. Saat ini penggunaan kombinasi paklitaxel-cisplatin dalam uji klinis fase 2 dinilai memiliki efek yang sama, tetapi memiliki efek samping yang lebih rendah sehingga perlu dilakukan studi lebih lanjut.^{96,97} Kanker ovarium tipe *sex cord stromal* dikenal dengan kemoresisten dan tingkat kekambuhan yang tinggi diduga karena memiliki kelainan kromosom dan tidak memiliki ketidakstabilan genom yang luas.⁹⁶

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa 73,3% pasien kanker ovarium pasca kemoterapi diberikan obat kemoterapi berupa kombinasi metoklopramid-ranitidin. Beberapa penelitian lain oleh Kusumawardani (2021) dan Sutarmanto (2020) menunjukkan bahwa jenis obat yang paling sering digunakan dalam mengatasi mual muntah setelah kemoterapi adalah ondansetron.^{23,98} Berdasarkan penelitian yang ada, tidak ada perbedaan obat antiemetik yang diberikan pada pasien yang menerima obat kemoterapi dengan risiko emetogenik moderat dan tinggi.

Deksametason merupakan obat golongan kortikosteroid yang dapat berfungsi sebagai antiinflamasi, immunosupresan dan antiemetik. Mekanisme deksametason secara pasti masih belum diketahui. Mekanisme yang paling memungkinkan yaitu melibatkan sistem saraf pusat untuk menghambat sintesis prostaglandin sebagai antiinflamasi dan menyebabkan penurunan pelepasan opiat endogen ataupun dapat menghambat sistem saraf pusat dalam melepaskan serotonin.^{48,55}

Ondansetron merupakan antagonis reseptor serotonin sentral pada area postrema di ventrikel empat. Selain itu, efek utama ondansetron juga mampu memblokir reseptor serotonin perifer melalui nervus vagus sehingga mekanisme ondansetron lebih dominan pada CINV *onset* akut. Hal ini juga mengingat waktu paruh pada ondansetron yang relatif pendek sekitar 3-4 jam setelah pemberian.⁴⁸

Domperidon merupakan antagonis reseptor dopamin-2 dan dopamin-3 perifer yang dapat bekerja dalam menurunkan keluhan mual muntah. Domperidon juga memiliki efek sebagai agen prokinetik dengan meningkatkan motilitas saluran pencernaan atas serta meningkatkan tekanan sfingter esofagus bagian bawah melalui mekanisme pemblokiran reseptor dopamin yang berada pada antrum dan duodenum. Tidak seperti metoklopramid, domperidon tidak dapat berinteraksi dengan reseptor dopamin-1 sehingga dinilai memiliki efek samping yang lebih minimal.⁹⁹

Sedikit berbeda dengan domperidon, metoklopramid merupakan obat yang bekerja sebagai antagonis dopamin-2 reseptor sentral dan perifer pada CTZ. Selain itu, metoklopramid juga dikenal memiliki efek antagonis serotonin reseptor dan agonis 5HT₄ reseptor jika diberikan dosis tinggi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metoklopramid 10 mg kurang efektif dalam mengatasi CINV

onset akut dibandingkan golongan setron, tetapi pemberian 25 mg dapat efektif meskipun meningkatkan efek samping berupa distonia.⁶⁷

Difenhidramin merupakan obat antikolinergik generasi pertama yang bekerja pada reseptor H1 untuk mengobati reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang diperantarai oleh IgE. Difenhidramin memiliki efek antiemetik lemah dikarenakan kemampuan obat tersebut dalam memblokir reseptor H1 pada area postrema dan pusat muntah di nukleus vestibular. Difenhidramin saat ini digunakan sebagai profilaksis adjuvan terhadap efek samping dan hipersensitivitas dari penggunaan kemoterapi.¹⁰⁰

Ranitidin merupakan obat golongan antagonis H-2 reseptor yang bekerja dengan menghambat sekresi lambung yang dihasilkan oleh sel parietal sehingga tidak dapat dikategorikan sebagai obat antiemetik.⁴⁷ Penggunaan obat kemoterapi dapat memengaruhi aktivitas saraf otonom sehingga dapat meningkatkan asam lambung baik dengan merangsang nervus vagus yang menstimulasi sel parietal langsung ataupun tidak langsung melalui antral gastrin.¹⁰¹ Peningkatan asam lambung yang terjadi dapat menyebabkan pasien merasakan mual dan muntah. Penggunaan kombinasi deksametason-ondansetron-ranitidin sering digunakan untuk menghindari efek samping yang ditimbulkan akibat kemoterapi.¹⁰²

5.3 Rasionalitas Penggunaan Obat Antiemetik Pasca Kemoterapi

Data pada tabel 4.3 menjelaskan bahwa kesesuaian indikasi pasien mencapai 93,3% sedangkan 3 pasien (6,7%) kurang mendapatkan obat antiemetik yang sesuai dengan indikasi. Dalam penelitian ini, terdapat 3 pasien yang hanya diberikan ranitidin pasca dilakukan kemoterapi. Pemberian ranitidin tidak cukup digunakan untuk mengatasi mual muntah dikarenakan tidak ada mekanisme reseptor yang dapat menghambat CTZ. Penggunaan obat antiemetik pra-kemoterapi pasien kanker ovarium sudah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil sesuai dengan standar operasional, tetapi penggunaan obat antiemetik pasca kemoterapi belum memiliki panduan khusus dalam peresepan.

Secara umum, penggunaan obat antiemetik diberikan kepada pasien sebelum kemoterapi dan sesudah kemoterapi. Profilaksis antiemetik yang optimal dinilai dapat mengurangi risiko mual muntah akut hingga 10-20%.¹⁰³ Waktu ideal untuk diberikan premedikasi antiemetik adalah 15 menit-2 jam sebelum dilakukan

kemoterapi.¹⁰⁴ Selain pemberian obat antiemetik, pasien disarankan untuk melakukan edukasi yang tepat untuk hasil pengobatan yang lebih optimal.¹⁰⁵ Pasien yang diprediksi akan risiko CINV *onset* lambat sangat disarankan untuk diberikan antiemetik sampai dengan 2-3 hari setelah dilakukan kemoterapi.¹⁰⁶

Data pada tabel 4.3 juga menunjukkan bahwa kesesuaian obat pada penelitian ini mencapai 62,2% dengan 17 pasien dari 45 pasien (37,8%) kurang mendapatkan obat antiemetik pasca kemoterapi yang sesuai. Pada penelitian ini, pasien mendapatkan obat antiemetik pasca kemoterapi berupa metoklopramid, domperidon atau ondansetron dan tidak diberikan deksametason ketika diberikan obat kemoterapi cisplatin. Sampel dalam penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat satu pasien yang mendapatkan kemoterapi cisplatin memiliki riwayat hipertensi dan tidak diberikan obat deksametason oral pasca kemoterapi, tetapi tidak dikategorikan sebagai ketidaksesuaian obat. Pemilihan obat cisplatin sebagai obat kemoterapi dengan risiko emetogenik tinggi perlu mempertimbangkan pemberian deksametason sebagai obat antiemetik pasca kemoterapi. Penelitian yang dilakukan oleh Kusumawardani juga menunjukkan bahwa dari 157 pasien yang menjalankan kemoterapi, obat antiemetik pasca kemoterapi yang diberikan secara berurutan adalah ondansetron 97 pasien, difenhidramin 31 pasien, deksametason 27 pasien, serta domperidon dan metoklopramid masing masing 1 pasien.⁹⁸

Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan oleh Tamura, sekitar 49,4% pasien mengalami CINV *onset* lambat pada penggunaan obat kemoterapi dengan risiko emetogenik tinggi dan 41,7% pada pasien dengan risiko emetogenik moderat sedangkan reaksi CINV *onset* akut hanya terjadi sekitar 5-20% pada pasien yang telah diberikan obat antiemetik. Deksametason memiliki waktu paruh yang panjang sekitar 36-72 jam serta dinilai efektif dalam mengatasi CINV *onset* akut dan lambat.¹⁰⁷ Berdasarkan panduan NCCN, pemberian deksametason dibutuhkan selama 2-4 hari pemberian untuk mengatasi CINV *onset* lambat. Pemberian ondansetron sebagai CINV *onset* lambat tidak memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan deksametason, tetapi deksametason memiliki efek samping yang perlu dipertimbangkan.⁶⁰ Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ariyani (2022) mengenai kemoterapi pada kanker payudara menunjukkan bahwa terdapat

76,7% subjek penelitian masih mengalami mual, meskipun telah diberikan obat ondansetron 8 mg tablet selama 6 siklus terapi baik sebelum dan sesudah kemoterapi.¹⁰⁸

Pemberian deksametason umumnya dianggap aman dalam pemakaian asalkan tidak lebih dari 3-5 hari, tetapi penggunaan deksametason juga memiliki efek samping seperti insomnia, agitasi, ruam kulit dalam waktu seminggu setelah dilakukan kemoterapi. Selain itu, pemberian deksametason memiliki efek samping yang jauh lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan kemoterapi dengan risiko emetogenik moderat seperti karboplatin. Panduan yang diterbitkan oleh Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) mengenai penggunaan antiemetik pada pasien dengan kemoterapi karboplatin juga tidak menganjurkan penggunaan deksametason setelah hari pertama digunakan yang memiliki perbedaan dengan panduan NCCN.^{58,60} Dapat ditarik kesimpulan bahwa pasien dengan kemoterapi karboplatin tanpa deksametason sebagai obat antiemetik pasca kemoterapi tidak dikategorikan sebagai pasien dengan ketidaksesuaian obat.

Adapun kontraindikasi pemakaian berkepanjangan pada pasien dengan riwayat hipertensi, diabetes ataupun ulkus peptikum menjadi pertimbangan klinisi dalam pemberian deksametason.¹⁰⁷ Pasien dengan riwayat hipertensi pada penelitian ini dinilai tepat tidak diberikan deksametason, tetapi tidak menurunkan risiko CINV *onset* lambat sehingga panduan NCCN menyarankan untuk menggunakan deksametason hanya 1 hari pemakaian dan menggantikan obat deksametason dengan obat antiemetik lain seperti olanzapin ataupun aprepitan.⁵⁸ Sebaliknya, konsensus obat antiemetik di Asia Tenggara (2017) menjelaskan bahwa masih perlu dilakukan studi lebih lanjut terkait penggunaan olanzapin dalam mencegah CINV.⁶⁰ Selain itu, penggunaan aprepitan sebagai obat antiemetik masih belum tersedia di Indonesia serta tidak direkomendasikan jika digunakan dalam waktu 2-3 hari pasca kemoterapi apabila hari pertama kemoterapi tidak digunakan.^{58,60} Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa pasien dengan riwayat hipertensi yang tidak mendapatkan deksametason 2-3 hari pasca kemoterapi cisplatin tidak dikategorikan dalam pasien kurang mendapatkan obat antiemetik yang sesuai.

Berdasarkan panduan formularium nasional, olanzapin bukan merupakan kategori obat antiemetik. Panduan formularium nasional juga menjelaskan bahwa penggunaan deksametason sebagai obat antiemetik hanya diberikan dalam bentuk injeksi serta diberikan hanya untuk menyertai terapi antineoplastik.⁵⁹ Semua pasien dalam penelitian ini merupakan pasien BPJS, sehingga peneliti berasumsi bahwa pasien tidak diberikan deksametason ataupun olanzapin dikarenakan mengikuti regulasi dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan itu sendiri. Selain itu penggunaan obat deksametason oral tidak diberikan pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang mengingat obat golongan kortikosteroid juga sering diresepkan dokter di rumah sakit sebagai terapi berbagai jenis penyakit.⁴⁷

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa metoklopramid merupakan antiemetik pasca kemoterapi terbanyak digunakan. Berdasarkan panduan NCCN, metoklopramid meskipun memiliki harga yang lebih murah dibandingkan aprepitan, efikasi penggunaan metoklopramid belum diakui untuk digunakan pada Asia Pasifik.⁶⁰ Pemberian metoklopramid sebesar 10 mg di RSUP Dr. M. Djamil sudah tepat memenuhi standar yang direkomendasikan oleh NCCN.⁶⁰

Data hasil penelitian tabel 4.3 menunjukkan bahwa kesesuaian dosis obat antiemetik yang digunakan adalah 88,9% dan hanya 5 pasien (11,1%) kurang sesuai dalam mendapatkan dosis pengobatan. Pasien hanya diberikan ondansetron oral 12 mg/hari selama 3 hari pasca kemoterapi. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Sutarmanto menunjukkan bahwa pemberian ondansetron di RSUD Dr. Moewardi Surakarta sebesar 8 mg/12 jam untuk menangani CINV *onset* lambat.²³ Berdasarkan penelitian NCCN, dosis pemberian ondansetron oral pada pasien adalah 16 – 24 mg per oral.

Pemberian obat tepat dosis terbukti dapat memberikan efek pengobatan yang optimal bagi pasien serta mengurangi terjadinya *medical error*.⁶⁴ Pada pasien dengan gangguan ginjal, pemberian dosis ondansetron juga tidak perlu adanya penyesuaian.⁴⁸ Penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektif diberikan pada pasien yang mendapatkan 4 mg ondansetron oral dan 8 mg. Pemberian ondansetron sebaiknya ditambahkan apabila pasien tersebut masih mengalami mual muntah.⁵⁸

Data hasil penelitian tabel 4.3 juga terlihat bahwa kesesuaian pasien dalam penelitian ini mencapai 97,8% dan hanya 1 pasien (2,2%) mendapatkan antiemetik yang kurang sesuai dengan kondisi pasien. Pasien dengan diagnosis sekunder berupa gangguan faal hati pada kemoterapi ke-2 mendapatkan ranitidin sebagai obat antiemetik pasca kemoterapi. Meskipun pengurangan dosis ranitidin tidak diperlukan, kecenderungan peningkatan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dapat terjadi dikarenakan sebagian besar metabolisme ranitidin berada di hepar.¹⁰⁹

Penggunaan ondansetron dan metoklopramid memiliki potensi menyebabkan pemanjangan interval QT pada pasien. Pemakaian metoklopramid dan ondansetron perlu dihindari pada pasien dengan gangguan jantung dan ginjal, tetapi dalam penelitian ini tidak terdapat pasien dengan kondisi tersebut.⁴⁸

Data hasil olahan pada tabel 4.3 terlihat bahwa terdapat 1 pasien (2,2%) dengan potensi interaksi obat moderat. Potensi interaksi obat yang terjadi pasien tersebut adalah pemberian deksametason pra-kemoterapi dengan amlodipin pasca kemoterapi. Penggunaan deksametason dosis tinggi berupa 20 mg pada pasien tersebut dapat menurunkan efek amlodipin dalam menurunkan tekanan darah. Pertimbangan klinisi dalam penggunaan deksametason jangka panjang atau dosis tinggi diharapkan untuk rutin memeriksa tekanan darah, kadar elektrolit, dan berat badan ataupun menyesuaikan dosis antara kedua obat tersebut.¹¹⁰

5.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu penelitian ini bersifat retrospektif sehingga tidak dapat mengkaji secara komprehensif penggunaan obat sesudah kemoterapi dikarenakan umumnya pasien langsung pulang. Selain itu, penelitian ini tidak dapat mengkaji efektivitas penggunaan antiemetik selama 6 siklus lengkap. Peneliti juga belum menemukan adanya protokol mengenai pemakaian obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil.

BAB 6

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan:

1. Karakteristik pasien kanker ovarium terbanyak berada pada kelompok usia 41-60 tahun dengan tingkat pendidikan pasien SLTU, jenis pekerjaan ibu rumah tangga serta faktor risiko tidak menggunakan kontrasepsi.
2. Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan pada pasien kanker ovarium adalah kombinasi paklitaxel-karboplatin sedangkan obat antiemetik pra-kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi deksametason-domperidon-ondansetron-ranitidin dan pasca kemoterapi adalah kombinasi metoklopramid-ranitidin.
3. Rasionalitas penggunaan obat antiemetik pada pasien kanker ovarium pasca kemoterapi mulai dari kesesuaian indikasi, kesesuaian obat, kesesuaian dosis, kesesuaian pasien, dan potensi interaksi obat sebagian besar sudah sesuai.

6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengkaji secara komprehensif penggunaan obat antiemetik pasca kemoterapi.
2. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat meneliti efektivitas penggunaan obat antiemetik selama 6 siklus secara prospektif.
3. Bagi institusi kesehatan, terutama RSUP Dr. M. Djamil Padang disarankan untuk membuat protokol obat antiemetik pasca kemoterapi agar mempermudah pemilihan obat antiemetik pasca kemoterapi lebih terukur.
4. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengkaji penggunaan kombinasi obat antiemetik maupun dengan berbagai metode non farmakologi dalam menangani mual muntah pasca kemoterapi yang dialami pasien secara efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paul D. The systemic hallmarks of cancer. *J Cancer Metastasis Treat*. 2020 Aug 28;6:29.
2. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct 15;29(11):6497–500.
3. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr;11:287–99.
4. The Global Cancer Observatory (Globocan). Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>
5. The Global Cancer Observatory (Globocan). Estimated number of new cases in 2020, all ages (excl. NMSC) [Internet]. *Cancer Today*. 2020 [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
6. Nabilla M. Hubungan skor risk malignancy index dengan stadium kanker ovarium tipe epitel di RSUP Dr. Djamil Padang [Skripsi]. [Padang]: Universitas Andalas; 2021.
7. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):151–6.
8. Upadhyay A, Garg V, Mathur S, Singh Malik P, Bhatla N, Kumar S, et al. Early-Stage epithelial ovarian cancer: predictors of survival. *Gynecol Oncol Rep*. 2022 Dec;44:101083.
9. Oktovina M. Penggunaan sitostatika pada pasien kanker dewasa di ruang kemoterapi RSUP Fatmawati periode bulan Januari sampai Juni tahun 2020. *Jurnal Farmasi Klinik Base Practice*. 2022 Dec 10;1(1):14–28.
10. Altun i, Sonkaya A. The most common side effects experienced by patients were receiving first cycle of chemotherapy. *Iran J Public Health*. 2018 Aug;47(8):1218–9.
11. Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Agarwal S, Nag S, Patil P, et al. Expert consensus on effective management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an Indian perspective. *Front Oncol*. 2020 Mar 27;10.
12. J. Wickham PRR. Nausea and vomiting not related to cancer therapy: intractable problem or clinical challenge? *J Adv Pract Oncol*. 2020 Jul 1;11(5).

13. Komatsu H, Oishi T, Sato S, Osaku D, Sawada M, Kudoh A, et al. Evaluating chemotherapy-induced nausea and vomiting and food intake in patients with gynecologic cancer. *Anticancer Res.* 2019 Aug 31;39(8):4555–60.
14. Farlex. Emetogenic [Internet]. The Free Dictionary. 2023 [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/emetogenic>
15. Leksuwankun S, Wonganan P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Thai Journal of Pharmacology.* 2020 Dec 19;42(2):23–36.
16. National Cancer Institute at National Institutes of Health. Nausea and vomiting related to cancer treatment (pdq®) – health professional version [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 5]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-hp-pdq#section_5.4
17. Al-Salloum HF, AL-Harbi HE, Abdelazeem A. Effectiveness of antiemetic in reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients; an oncology center experience. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2022 Dec 14;
18. Oldak S, Ioannou S, Kamath P, Huang M, George S, Slomovitz B, et al. Polypharmacy in patients with ovarian cancer. *Oncologist.* 2019 Sep 1;24(9):1201–8.
19. Mekonnen BD, Ayalew MZ, Tegegn AA. Rational drug use evaluation based on world health organization core drug use indicators in Ethiopia: a systematic review. *Drug Healthc Patient Saf.* 2021 Jul;13:159–70.
20. Fakhriani. Perbandingan respon kemoterapi platinum pada kanker ovarium epitelial tipe serosum dengan musinosum di RSUP Dr. M. Djamil Padang [Skripsi]. Universitas Andalas; 2021.
21. Ningsih NC. Perbedaan tingkat ansietas dan dukungan keluarga pasien kanker serviks dengan pasien kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020 [Skripsi]. Universitas Andalas; 2021.
22. Sepriani M. Asuhan keperawatan pada ny. a (30 tahun) dengan kanker ovarium stadium ii b + anemia sedang dan penerapan *evidence based nursing practice* relaksasi nafas dalam dan distraksi dengan latihan lima jari di ruangan ginekologi onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang [Skripsi]. Universitas Andalas; 2019.
23. Sutarmanto E. Identifikasi *adverse drug reaction* dan efektivitas penanganan mual-muntah pada pasien kanker ovarium di RSUD Dr. Moewardi Surakarta [Tesis]. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2020.
24. McKinley M, O’Loughlin V, Pennefather-O’Brien E. *Human anatomy.* 6th ed. Vol. 6. New York: McGraw Hill; 2020.

25. Hallas-Potts A, Dawson JC, Herrington CS. Ovarian cancer cell lines derived from non-serous carcinomas migrate and invade more aggressively than those derived from high-grade serous carcinomas. *Sci Rep.* 2019 Apr 2;9(1):5515.
26. Dinneen K, Arora R. Molecular testing in ovarian tumours: challenges from the pathologist's perspective. *Diagnostics.* 2023 Jun 15;13(12):2072.
27. Hayashi T, Konishi I. Molecular histopathology for establishing diagnostic method and clinical therapy for ovarian carcinoma. *J Clin Med Res.* 2023 Feb;15(2):68–75.
28. Zamwar UM, Anjankar AP. Aetiology, epidemiology, histopathology, classification, detailed evaluation, and treatment of ovarian cancer. *Cureus.* 2022 Oct 21;14(10):e30561.
29. Kurnit K, Westin SN, Salani R. Epithelial ovarian cancer. In: Creasman WT, Mannel RS, Mutch DG, Tewari K, editors. *Disaia and Creasman Clinical Gynecology Oncology.* 10th ed. Elsevier; 2023. p. 255–61.
30. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association.* 2019 Mar 1;20(1):47–54.
31. Zayyan MS. Risk factors for ovarian cancer. In: *Tumor Progression and Metastasis.* IntechOpen; 2020. p. 1–27.
32. Ali AT, Al-ani O, Al-ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Menopausal Review.* 2023 Feb;22(2):93–104.
33. Handoko AL, Jayadi T, Putra ERK, Kusumosih TAR. Hubungan antara obesitas dengan kanker ovarium di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Jurnal Kedokteran Meditek.* 2023 Jan 14;29(1):27–33.
34. Zhong W, Wang X, Wang Y, Sun G, Zhang J, Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: the important role of IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 23;14:1093257.
35. St.Fatimah StF, Latief S, Syahrudin FI, Nulanda M, Mokhtar S. Faktor risiko penderita kanker ovarium di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Wal'afiat Hospital Journal.* 2023 Jun 27;4(1):46–56.
36. Nababan EHF, Sihotang J, Sasputra IN, Damanik EMB. Faktor risiko kanker ovarium jenis epitelial Di RSUD Prof. Dr.W.Z Johannes Kota Kupang Nusa Tenggara Timur tahun 2016-2019. *Cendana Medical Journal (CMJ).* 2021 Nov 1;9(2):198–206.
37. Xia YY, Kotsopoulos J. Beyond the pill: contraception and the prevention of hereditary ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022 Dec 6;20(1):21.

38. Tashiro H, Imamura Y, Motohara T, Sakaguchi I, Katabuchi H. Morphological and molecular pathogenesis of epithelial ovarian tumors. In: Katabuchi H, editor. *Frontiers in Ovarian Science*. Singapore: Springer; 2017. p. 37–56.
39. Marindawati M, Ferdiana F, Sugiarto S, Nadhif A. Analisis karakteristik kliniko-histopatologi pasien kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Daerah Cengkareng Jakarta Barat tahun 2016-2021. *Muhammadiyah Journal of Midwifery*. 2023 Jun 28;4(1):1.
40. Harsono AB. Kanker ovarium: “*the silent killer*”. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2020 Mar;3(1).
41. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 11;12(12):3730.
42. Vlasak P, Bouda J, Kostun J, Berezovskiy D, Zikan M, Weinberger V, et al. Diagnostic reliability, accuracy and safety of ultrasound-guided biopsy and ascites puncture in primarily inoperable ovarian tumours. *Anticancer Res*. 2020 Jun 2;40(6):3527–34.
43. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022 Sep 8;33:100629.
44. Flores-Balcázar CH, Urías-Arce DM. Radiotherapy in women with epithelial ovarian cancer: historical role, current advances, and indications. *Chin Clin Oncol*. 2020 Aug;9(4):49–49.
45. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer version 2.2023. 2023 Jan.
46. Swift BE, Covens A, Mintsopoulos V, Parra-Herran C, Bernardini MQ, Nofech-Mozes S, et al. The effect of complete surgical staging and adjuvant chemotherapy on survival in stage I, grade 1 and 2 endometrioid ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022 Apr 4;32(4):525–31.
47. Whalen K. *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. 7th ed. Radhakrishnan R, Feild C, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
48. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. 15th ed. North America: Mc Graw Education; 2018.
49. Brunton LL, Knollmann BC. *Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw Hill; 2022.
50. Lawrenti H. Perkembangan imunoterapi untuk kanker. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2018;45(8):616–22.

51. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care*. 2017 Sep;23(14 Suppl):S259–65.
52. Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26.
53. Di Liso E. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: *Suggestions for Addressing Clinical and Non-Clinical Issues in Palliative Care*. IntechOpen; 2021.
54. Majem M, de las Peñas R, Virizueta JA, Cabezón-Gutiérrez L, Cruz P, Lopez-Castro R, et al. SEOM clinical guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2021). *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Apr 26;24(4):712–23.
55. Ibrahim N, E. Mansour Y, Sulieman A. Antiemetic medications: agents, current research, and future directions. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2019 Apr;4(3):7–14.
56. U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
57. Al-Salloum HF, AL-Harbi HE, Abdelazeem A. Effectiveness of antiemetic in reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients; An oncology center experience. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2022 Dec 14;107815522211186.
58. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice in oncology: antiemesis version 1.2023. 2023 Apr.
59. Keputusan Menteri Kesehatan RI. Keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/Menkes/659/2017 tentang formularium nasional. Jakarta; 2017.
60. Chan A, Abdullah MM, Ishak WZBW, Ong-Cornel AB, Villalon AH, Kanesvaran R. Applicability of the National Comprehensive Cancer Network/Multinational Association of Supportive Care in cancer guidelines for prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Southeast Asia: a consensus statement. *J Glob Oncol*. 2017 Dec;3(6):801–13.
61. Tefera BB, Getachew M, Kebede B. Evaluation of drug prescription pattern using World Health Organization prescribing indicators in public health facilities found in Ethiopia: systematic reviews and meta-analysis. *J Pharm Policy Pract*. 2021 Dec 19;14(1):31.

62. Fidinillah M. Evaluasi penggunaan obat antiemetika pada pasien kanker serviks di RSUP Dr. Moewardi Surakarta tahun 2018 [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2018.
63. Tassew SG, Abraha HN, Gidey K, Gebre AK. Assessment of drug use pattern using WHO core drug use indicators in selected general hospitals: a cross-sectional study in Tigray region, Ethiopia. *BMJ Open*. 2021 Oct 27;11(10).
64. Rawal KB, Mateti UV, Shetty V, Shastry CS, Unnikrishnan MK, Shetty S, et al. Development of evidence-based indicators for the detection of drug-related problems among ovarian cancer patients. *Front Pharmacol*. 2023 Jun 30;14.
65. Hanutami B, Lestari K. Identifikasi interaksi antar obat pada resep di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung. *Jurnal Farmaka*. 2019 Aug 6;17(2):57–64.
66. Adiana S, Maulina D. Klasifikasi permasalahan terkait obat (Drug Related Problem/DRPs): review. *Indonesian Journal of Health Science*. 2022 Jul 18;2(2):54–8.
67. Umar RM. Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients. *Journal of Oncological Sciences*. 2018 Dec;4(3):142–6.
68. Hardani, Auliya NH, Andriani H, Fardani RA, Ustiawaty J, Utami EF, et al. Buku metode penelitian kualitatif & kuantitatif. 1st ed. Abadi H, editor. Yogyakarta: CV. Pustaka Ilmu Group Yogyakarta; 2020. 359–377 p.
69. Agusweni T, Dewi YI, Erwin E. Gambaran faktor risiko insiden kanker ovarium di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *Jurnal Ners Indonesia*. 2020 Sep 30;11(1):36.
70. Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak. Profil perempuan Indonesia 2022. 2022 Apr 3;
71. Lawson-Michod KA, Watt MH, Grieshober L, Green SE, Karabegovic L, Derzon S, et al. Pathways to ovarian cancer diagnosis: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2022 Nov 4;22(1):430.
72. Nurmaliza L, Lubis RC. Menarche dini dan gangguan menstruasi pada wanita terhadap kejadian kanker ovarium. *Jurnal Ilmiah Kohesi*. 2023 Jan 18;7(1):61–4.
73. Saki S, Ali NR, Saki SS, AlRabeea ZS, AlRemeithi FN, Carrick FR, et al. Barriers to healthcare seeking, beliefs about ovarian cancer and the role of socio-economic position. a cross-sectional multilevel study in Dubai, a multicultural society. *J Public Health Res*. 2021 Jun 24;10(3):jphr.2021.2073.

74. Raghupathi V, Raghupathi W. The influence of education on health: an empirical assessment of OECD countries for the period 1995–2015. *Archives of Public Health*. 2020 Dec 6;78(1):20.
75. Purwoko M. Hubungan tingkat pendidikan dan pekerjaan dengan tingkat pengetahuan mengenai kanker ovarium pada wanita. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2018;18(2):45–8.
76. Shin W, Jeong G, Son Y, Seo SS, Kang S, Park SY, et al. The knowledge and attitude of patients diagnosed with epithelial ovarian cancer towards genetic testing. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 26;18(5):2312.
77. Rizvi Z, Sharma KC, Kunder V, Abreu A. Barriers of care to ovarian cancer: a scoping review. *Cureus*. 2023 Jun 12;
78. Dewi TP, Indriyani F, Nasution RF. Hubungan usia dengan patologi anatomi pada kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin periode September 2020- September 2022. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2023 Mar;23(1):16–23.
79. Mulyana Hidayat Y, Febe Febriani E, Budi Harsono A, N. A. Winarno G, Kurniadi A. Karakteristik karsinoma ovarium pra-menopause dengan kadar CA 125 \leq 200 U/mL di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dari tahun 2019–2021. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2023 Jul 17;6(2):263–70.
80. Kaplan V. Mental health states of housewives: an evaluation in terms of self-perception and codependency. *Int J Ment Health Addict*. 2023 Feb 6;21(1):666–83.
81. Friesen MC, Beane Freeman LE. Identifying occupational risk factors for cancer in women: a need for further action. *Occup Environ Med*. 2023 Sep;80(9):522–3.
82. Gwacham NI, Ahmad S. Introduction to gynecologic cancers: emphasis on pathogenesis, incidence, and diagnosis. In: *Overcoming Drug Resistance in Gynecologic Cancers*. 1st ed. Elsevier; 2021. p. 1–22.
83. Dakeng S, Porntadavity S, Patmasiriwat P. BRCA1 and TP53 mutations in ovarian cancer: molecular genetic insights and updated situations in Thailand. *Genomics and Genetics*. 2018 Dec 28;11(3):26–35.
84. Tandarto M, Ginting E, Nuryanto MK. Hubungan usia menarche dengan kejadian kanker ovarium. *Husada Mahakam: Jurnal Kesehatan*. 2020 Jun 4;10(1):71–7.
85. Simamora RPA, Hanriko R, Sari RDP. Hubungan usia, jumlah paritas, dan usia menarche terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2015-2016. *Medical Journal of Lampung University*. 2018 Mar;7(2):7–13.

86. Chung WM, Chen L, Chang WC, Su SY, Hung YC, Ma WL. Androgen/Androgen receptor signaling in ovarian cancer: molecular regulation and therapeutic potentials. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 20;22(14):7748.
87. Aqilla S, Harsono AB, Agustina H. Gambaran klinis dan histopatologi kanker ovarium di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2019-2020. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2022 Mar 28;5(1):127–35.
88. Khanlarkhani N, Azizi E, Amidi F, Khodarahmian M, Salehi E, Pazhohan A, et al. Metabolic risk factors of ovarian cancer: a review. *JBRA Assist Reprod*. 2021 Apr 17;17(26):335–47.
89. Oh H, Wild RA, Manson JE, Bea JW, Shadyab AH, Pfeiffer RM, et al. Obesity, height, and serum androgen metabolism among postmenopausal women in the women's health initiative observational study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2021 Nov 1;30(11):2018–29.
90. Ellwanger B, Schöler-Toprak S, Jochem C, Leitzmann MF, Baurecht H. Anthropometric factors and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep*. 2022 Nov 5;5(11).
91. Avramenko AS, Flanagan JM. An epigenetic hypothesis for ovarian cancer prevention by oral contraceptive pill use. *Clin Epigenetics*. 2023 Oct 18;15(1):165.
92. Koziel MJ, Piastowska-Ciesielska AW. Estrogens, estrogen receptors and tumor microenvironment in ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 28;24(19):14673.
93. Wenang S, Dhiya AN A, Pratiwi WA, Lelle RJ, Haier J. Risk factors of ovarian cancer in PKU Muhammadiyah Teaching Hospital Yogyakarta. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2020 Jul;20(2):62–6.
94. Oktafiani E. Analisis biaya riil dan kesesuaian dengan tarif INA-CBGs pada pasien kanker ovarium Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2018. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2020 Nov 30;17(2):156–65.
95. Sousa-Pimenta M, Estevinho LM, Szopa A, Basit M, Khan K, Armaghan M, et al. Chemotherapeutic properties and side-effects associated with the clinical practice of terpene alkaloids: paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. *Front Pharmacol*. 2023 May 9;14.
96. Punneshetty S, Sebastian A, Thomas V, Daniel S, Briskala P, Singh A, et al. Malignant metastatic steroid cell tumor nos: a rare presentation of a subtype of sex cord stromal tumor. *Gynecol Oncol Rep*. 2023 Apr;46:101169.
97. Li J, Li J, Jiang W. Oncological prognosis and fertility outcomes of different surgical extents for malignant ovarian sex-cord stromal tumors: a narrative review. *Cancer Manag Res*. 2022 Feb;14:697–717.


98. Kusumawardani EEY. Evaluasi penatalaksanaan mual muntah pasca kemoterapi pada pasien kanker serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang periode 2019 [Skripsi]. [Semarang]: Universitas Islam Sultan Agung; 2021.
99. Shaveta S, Diksha C, Puneet S, Upendra JK. Short review on domperidone tablet. *Journal of Applied Pharmaceutical Research* . 2017 Mar;5(1):14–9.
100. Fauziah Hasdin, Dinda Monika, Bambang Subakti. Review article: mechanisms and efficacy of using diphenhydramine as a chemotherapy premedication. *J Pharm Negat Results*. 2022 Oct 13;13(6):2268–76.
101. Simbolon PDH, Nafianti S, Sianturi P, Lubis B, Lelo A. The addition of omeprazole to ondansetron for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. *Paediatr Indones*. 2018 Mar 20;58(1):42–7.
102. Firdaus NZ, Susilowati S. Evaluasi penggunaan kemoterapi pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2022. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. 2023 Dec 28;20(2):155–66.
103. Herrstedt J, Lindberg S, Petersen PC. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the older patient: optimizing outcomes. *Drugs Aging*. 2022 Jan 9;39(1):1–21.
104. Rahmadi M, Kharismawati ID, Purwanto H, Harini I, Suharjono S, Alderman C. Analysis of antiemetic premedication administration timing on nausea and vomiting incidence among breast cancer patients receiving chemotherapy. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2020 Dec 10;9(4):298.
105. Warr D. Bringing it all together in the treatment of CINV: application of current knowledge into routine clinical practice. *Supportive Care in Cancer*. 2018 Mar 19;26(1):29–33.
106. Merrow M, King N. Optimizing antiemetic therapy for children undergoing chemotherapy. *J Pediatr Nurs*. 2022 Jul 24;66:136–42.
107. Gu YL, Xie J ming, Ren J, Cao H, Wei J rong, Chen C, et al. Dexamethasone-sparing regimen is an effective and safe alternative in overall antiemetic protection. *Medicine*. 2019 Sep 27;98(39):e17364.
108. Ariyani AF, Purmayanti A, Kirtishanti A. Efektivitas ondansetron sebagai profilaksis mual dan muntah pada pasien kanker payudara stadium 3 pasca kemoterapi. *Journal of Islamic Pharmacy*. 2022 Jun;7(1):41–5.
109. Efmisa AK, Armenia A, Almasdy D. Penggunaan obat hepatotoksik pada pasien sirosis hati: review artikel. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2023 Jun 26;6(2):766–71.

110. Rahayuningsih N, Nurfatwa M, Idacahyati K. An overview of potential drug interactions in patients with cesarean section at RSUD Dr. Soekardjo Tasikmalaya. *J Phys Conf Ser.* 2019 Jul 1;1179(1):012124.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : DP.04.03/D.XVI.XI/598/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Xavier Novdi Tansyah Putra
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
Name of the Institution

Dengan Judul :
Title

**" Evaluasi Penggunaan Obat Antimetabolit pada Pasien Kanker Ovarium Pasca Kemoterapi
Di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020 - 2022"**

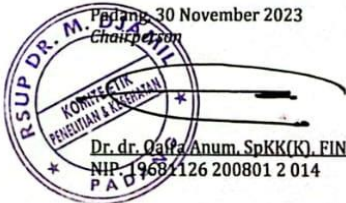
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu November 2023 sampai dengan November 2024

This declaration of ethics applies during the period November 2023 until November 2024

Padang, 30 November 2023
Chairman



Dr. dr. Qafza Anum, SpKK(K), FINSDV FAADV
NIP. 19681126 200801 2 014

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
DIREKTORAT SDM, PENDIDIKAN DAN UMUM
KELOMPOK SUBSTANSI PENDIDIKAN & PENELITIAN
Jalan Perintis Kemerdekaan Padang -25127 Telp. (0751) 32371, 810253, 810254, ext 245
Email : diklat.mdjamil@yahoo.com

NOTA DINAS

Nomor: DP.03.01/XVI.1.3.2/2023/XII/2023

Yth. : ① Ka. Instalasi Laboratorium Sentral (PA)
2. Ka. Instalasi Rekam Medis

Dari : Asisten Manajer Penelitian
Hal : Izin Melakukan Penelitian
Tanggal : 07 Desember 2023

Sehubungan dengan surat Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan FK Universitas Andalas Nomor. B-6625/UN16.02.WD1/PP/Prodi.Kedokteran/2023 tanggal 21 November 2023 perihal tersebut di atas, bersama ini kami kirimkan peneliti:

Nama : Xavier Novdi Tansyah Putra
NIM/BP : 2010313006
Institusi : S1 Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Untuk melakukan penelitian di Instalasi yang Bapak/Ibu pimpin dalam rangka pembuatan karya tulis/skripsi/tesis dengan judul :

"Evaluasi Penggunaan Obat Antiemetik pada Pasien Kanker Ovarium Pasca Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020-2022 "

Demikianlah kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Ns. Alfitri, M.Kep. Sp.MB

Note : Mohon disampaikan kembali apabila yang bersangkutan telah selesai pengambilan data penelitian

Lampiran 3. Hasil Turnitin

Skripsi Xavier Novdi Tansyah Putra

ORIGINALITY REPORT

5% SIMILARITY INDEX	4% INTERNET SOURCES	2% PUBLICATIONS	6% STUDENT PAPERS
-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Student Paper	2%
2	scholar.unand.ac.id Internet Source	2%
3	Submitted to Ho Chi Minh University of Technology and Education Student Paper	1%
4	whj.umi.ac.id Internet Source	1%

Exclude quotes On
Exclude bibliography Off

Exclude matches < 1%