Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 13, No. 2, 2008, halaman 59 - 65
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Telaah Pustaka
Farmakogenetik Antiemetik
Antagonis Reseptor 5-Hidroksitriptamin 3 dalam Onkologi

Pharmacogenetic OF 5 Hydroxytriptamine 3B IN Oncology-
A review

Dyah Aryani Perwitasari
Fakultas Farmasi Universitas, Ahmad Dahlan Yogyakarta

Diterima tanggal : 11 Juli 2008 disetujui : 12 September 2008

Abstract

Nausea and vomiting are the most distressful side effects of cytotoxic drugs in cancer patients. Anti-emetics, such as 5 Hydroxytriptamine 3 reseptor antagonist (5 HT3), dopamine antagonist and neurokinin 1 antagonist are commonly used to reduce these side effects. However, the efficacy of current antiemetics about 70%-80% in cancer patients treated with high emetogenic cytotoxic drugs. One of the potential factors explaining this suboptimal response is variability in genes encoding enzymes and proteins which play a role in metabolism, transport and receptors related to anti-emetic drugs, beside other risk factors.

This review presents the genetic variation of the 5- HT3 receptor, CYP2D6 and ATP Binding Casette sub-family B member 1 (ABCB1). Moreover, pharmacogenetic studies exploring associations between genetic variation related to these anti-emetics and efficacy are reviewed. We did the review with keywords of (5-HT[tw] AND 3B[tw]) OR ("Receptors, Serotonin, 5-HT3"[Mesh] AND 3b[tw]) OR 5HT3B OR 5HT-3B OR 5-HT3B OR 5-HT-3B OR 5-HT-3B OR (serotonin AND 3B[tw]) OR HTR3B) AND (polymorphism OR polymorphisms OR pharmacogenetic OR pharmacogenetics OR pharmacogen* OR pharmacogenomic OR pharmacogenomics OR genetics OR genetic OR genetic* OR genomic OR genomics OR genom*) in the US National Library of Medicine (PubMed). There were seventy-one articles, with six articles about pharmacogenetic of antagonists receptor 5-HT3 in oncology.

It is concluded that genetic variations in the gene encoding the 5HT3B receptor, 5 HT3C receptor, cytochrome P450 2D6 and ABCB1 transporter are related to failure of response to 5- hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in cancer patients. Pharmacogenetics has the potential impact to improve the pharmacotherapy of anti-emetics in cancer patients.

Keywords : anti-emetics, pharmacogenetics, cancer

Pendahuluan

Mual dan muntah pada pasien kanker dapat merupakan gejala dari penyakit kanker atau efek samping dari pengobatan kanker. Mual muntah dapat mempengaruhi status nutrisi, asupan makanan dan pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien (Ballatori and Roila, 2003). Mual muntah akibat kemoterapi (MMK) merupakan efek samping yang paling ditakuti oleh pasien kanker baik yang mendapat kemoterapi ataupun radioterapi (Schnell, 2003). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh antiemetik yang tidak efektif dalam mencegah mual muntah. Efikasi antiemetik dalam mencegah mual muntah berkisar sekitar 70%-80% pada pasien yang medapat kemoterapi dengan emetogenik berat (Wit dkk, 2005).

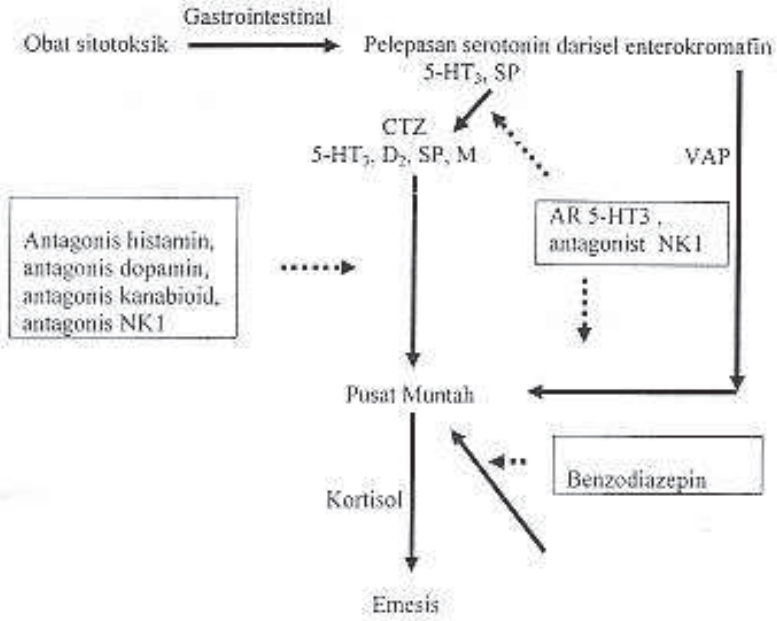
Salah satu hal yang berpengaruh terhadap respon obat adalah variasi individu dalam biotransformasi obat. Polimorfisme gen yang berperan serta dalam biotransformasi obat merupakan prediktor dalam efektivitas terapi antiemetik selain factor risiko jenis kelamin, usia dan emetogenik dari obat sitotoksik (Kaiser dkk, 2004).

Berdasarkan potensial emetogenik, obat sitotoksik dibagi menjadi 4 kategori, yaitu 1] emetogenik berat (mual muntah dialami oleh >90% pasien), 2] emetogenik sedang (mual muntah dialami oleh 30%-90% pasien), 3] emetogenik ringan (mual muntah dialami oleh 10%-30% pasien, 4] emetogenik minimal (mual muntah dialami oleh <10% pasien). Potensi emetogenik dari beberapa obat sitotoksik dapat dilihat pada tabel 1 (Anonim, 2006)

Tabel 1.Potensi emetogenik dari obat sitotoksik (Anonim, 2006)

Potensial emetogenik	Obat sitotoksik	Dosis
Berat	Cisplatin Siklofosfamid Dakarbazin Mekloretamin Karmustin Streptozotosin	>1500 mg/m^2
Sedang	Siklofosfamid Karboplatin Doksorubisin Sitarabin Oksalipalatin Ifosfamid Daunorubisin Epirubisin Idarubisin Irinotekan	<1500 mg/m^2 > 1000 mg/m^2
Ringan	Paclitaksel Docetaksel Mitoksantrone Topotekan Etoposid Pemetreksed Metotreksat Mitomisin Gemsitabin Sitarabin 5 Fluorourasil Bortezomib Cetuksimab Trastuzumab	 > 1000 mg/m^2
Minimal	Bleomicin Busulfan 2-Chlorodeoxksiadenosin Fludarabin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Bevacizumab	

Obat sitotoksik dapat menimbulkan mual muntah melalui beberapa mekanisme, yaitu:1] pusat muntah, 2] *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), 3] syaraf aferen vagus yang berasal dari gastrointestinal menuju area postrema. CTZ. CTZ sangat sensitif terhadap stimulus kimia dan merupakan target utama dari antiemetik. Obat sitotoksik akan mengaktifkan syaraf aferen vagus dan menghasilkan input sensori yang akan mengaktifkan otot perut, diafragma, lambung dan esophagus untuk menimbulkan muntah. Mekanisme dari obat sitotoksik dalam menimbulkan muntah dapat dilihat pada gambar 1(Rubenstein dkk, 2006).



5-HT_3: 5 Hidrokstriptamin, D_2 : dopamin, SP : Substansi P, H : Histamin,
M : Muskarinik, *CTZ : chemoreceptor trigger zone, VAP :vagal afferent pathway.*
AR 5-HT3 : Antagonis reseptor 5 HT3
Jalur muntah :
Mekanisme aksi obat :

Gambar 1. Aktivasi jalur muntah oleh obat sitotoksik (Rubenstein, 2006)

Neurotransmiter yang berperan dalam mual muntah adalah dopamine, serotonin dan senyawa P. Reseptor dopamine, serotonin dan senyawa P terletak di dorsal vagus, area postrema dan gastrointestinal. Antiemetik yang digunakan dalam terapi MMK adalah antagonis reseptor 5 HT3 (AR5HT3), antagonis dopamine dan antagonis neurokinin. AR5HT3 terikat secara selektif dan kompetitif dengan reseptornya, sehingga dapat mencegah input sensori ke pusat muntah dan CTZ. Aktivitas antiemetik dari AR5HT3 dapat tercapai dengan menghambat reseptor 5HT3A dan 5HT3B baik yang terletak di sentral maupun perifer. Obat yang termasuk golongan AR5HT3 adalah ondansetron, dolasetron, granisetron, palanosetron dan tropisetron (Lohr, 2008;Wit dkk, 2005).

Sitokrom P 450 adalah enzim yang mempunyai peran dominant dalam metabolisme obat. Isoenzim yang ditemukan dalam sitokrom P 450 adalah 1A2, 2C8, 2C9/10, 2C19, 2D6 dan 3A4. CYP3A4 merupakan isoenzim yang paling dominan terekspresi pada hati manusia. Penelitian menunjukkan bahwa haplotipe dari CYP3A4 turut berperan dalam respon pasien terhadap klopidogrel (Angiolillo dkk, 2006), sedangkan polimorfisme CYP1A2 menimbulkan toksisitas leflunamid pada pasien arthritis rematik (Myrand dkk, 2008).

Sekitar 20-25% obat mengalami metabolisme utama oleh CYP2D6 (Zanger dkk, 2004). Aktivitas CYP2D6 dapat terbagi menjadi 4 kategori yaitu 1] pemetabolisme lambat ,2] pemetabolisme sedang, 3] pemetabolisme cepat dan 4] pemetabolisme sangat cepat. Sekitar 5-10% ras kaukasia adalah pemetabolisme lambat, 2% adalah pemetabolisme sangat cepat dan sebagian besar adalah pemetabolisme cepat. Sekitar 2% ras Asia adalah pemetabolisme lambat dan lebih dari 50% adalah pemetabolisme cepat (Kok Yuen Ho dkk, 2006;Ward, dkk, 2008). Penduduk Jepang, China dan Malaysia sebagian besar mengalami penurunan fungsi pemetabolisme karena munculnya CYP2D6*10 dalam presentase yang cukup besar (40%), karena CYPP2D6*10 mempunyai aktivitas sebagai pemetabolisme sedang. Penelitian dengan subjek orang China menyatakan bahwa tidak ada subjek penelitian dengan genotipe yang mempunyai aktivitas pemetabolisme lambat (Bradford dkk, 2002; Teh dkk,2001; Qin dkk, 2008; Ismail dkk, 2003).

Dolasetron dan tropisetron, sebagian besar dimetabolisme oleh CYP2D6, sedangkan granisetron sebagian besar dimetabolisme oleh CYP3A dan CYP1A1. CYP3A4 mempunyai peran dominant dalam metabolisme ondansetron, sedangkan sebagian dari ondansetron dimetabolisme oleh CYP2D6 . Sekitar 50% palonosetron dimetabolisme oleh CYP2D6, dan sisanya dimetabolisme oleh CYP3A dan CYP1A2 (Kaiser dkk, 2002). Polimorfisme gen pada isoenzim sitokrom P450 ini kemungkinan akan mempengaruhi efikasi dari AR5HT3 (Blower dkk, 2002; Kok Yuen Ho dkk, 2006)

Golongan AR5HT3 berikatan secara selektif dengan subtipe reseptornya, sehingga menimbulkan perbedaan farmakodinamik yang berakhir pada perbedaan efikasi. Afinitas ikatan dariAR5HT3 berkisar antara 8.07 untuk ondansetron sampai 10.4 untuk palanosetron. Granisetron mempunyai afinitas ikatan yang lebih besar 4000-40.000 kali daripada golongan AR5HT3 yang lain. Ondansetron mempunyai afinitas ikatan 250-500 lebih besar dari pada golongan AR5HT3 lain. Granisetron tidak mempunyai afinitas ikatan dengan reseptor 5HT1, reseptor adrenergic α-1 dan reseptor m-opioid, sedangkan ondansetron juga mempunyai afinitas ikatan dengan 5-HT1B, 5HT1C, reseptor adrenergic α-1 dan reseptor m-opioid (Kok Yuen Ho dkk, 2006)

Penemuan subtipe reseptor 5HT3A,B,C,D dan E pada manusia membuat mekanisme mual muntah semakin kompleks. Reseptor 5HT3A, 5HT3B dan 5HT3C terekspresi di system syaraf pusat dan perifer, sedangkan 5HT3D dan 5HT3E terekspresi secara eksklusif di gastrointestinal. Dalam hal ini reseptor 5HT3A dan 5HT3B lebih banyak terlibat dalam patofisiologi mual muntah (Kok Yuen Ho dkk, 2006; Niesler dkk, 2008).

Tujuan dari telaah pustaka ini adalah mengetahui sejauh mana polimorfisme isoenzim pemetabolisme obat, reseptor sebagai target obat dan protein transporter dapat mempengaruhi efikasi antiemetik dalam mengatasi MMK pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi.

Metode Penelitian

Telaah pustaka dilakukan melalui US National Library of Medicine (PubMed) dengan menggunakan kata kunci (5-HT[tw] AND 3B[tw]) OR ("Receptors, Serotonin, 5-HT3"[Mesh] AND 3b[tw]) OR 5HT3B OR 5HT-3B OR 5-HT3B OR 5-HT-3B OR 5-HT-3B OR (serotonin AND 3B[tw]) OR HTR3B) AND (polymorphism OR polymorphisms OR pharmacogenetic OR pharmacogenetics OR pharmacogen* OR pharmacogenomic OR pharmacogenomics OR genetics OR genetic OR genetic* OR genomic OR genomics OR genom*). dan diperoleh 71 artikel dengan 6 artikel yang meneliti mengenai farmakogenetik golongan RA5HT3 sebagai antiemetik pada pasien kanker.

Hasil dan Pembahasan

Sejumlah 6 artikel mengenai farmakogenetik AR5HT3 diperoleh dari 71 artikel dengan kata kunci tersebut (tabel 2)

Tremblay dkk melakukan penelitian pada pasien kanker (n=242) yang mendapat sitotoksik dengan emetogenik sedang sampai berat. Antiemetik yang diberikan adalah tropisetron atau ondansetron. Pasien homozigot dengan delesi _AAG pada gen reseptor 5-HT3B mengalami mual muntah yang berlebihan. Pasien dengan variasi gen ini dan juga pasien yang termasuk dalam pemetabolisme sangat cepat memperlihatkan intensitas mual muntah yang tinggi Namun jumlah pasien dengan variasi gen ini rendah (Tremblay dkk, 2003).

Penelitian mengenai polimorfisme pada reseptor 5HT3A terhadap 242 pasien kanker dengan sitotoksik pada berbagai derajat emetogenik memperlihatkan hasil bahwa variasi gen pada reseptor 5HT3A bukan merupakan prediktor dalam terapi antiemetik. Namun peneliti masih menyarankan untuk mempertimbangkan faktor risiko lain seperti usia, jenis kelamin dan polimorfisme CYP2D6 sebagai prediktor terapi entiemetik (Kaiser dkk, 2004).

Penelitian mengenai reseptor 5HT3C pada 70 pasien kanker yang mendapat dolasetron atau ondansetron menyimpulkan bahwa polimorfisme pada reseptor 5HT3C bukan merupakan prediktor untuk terapi antiemetik, karena struktur reseptor 5HT3C yang belum jelas (Ward dkk, 2008). Fasching dkk (2008) melakukan penelitian pada 120 pasien kanker yang mendapat kombinasi ondansetron-deksametason sebelum terapi dengan antrasiklin. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Polimorfisme pada reseptor 5HT3C dapat digunakan sebagai prediktor dalam terapi antiemetik. Namun hasil penelitian ini belum dapat diaplikasikan dalam pelayanan karena jumlah sample yang terbatas dan belum ada informasi mengenai karakterisasi polimorfisme pada tingkat protein.

Tabel 2. Penelitian Farmakogenetik pada AR5HT3 dalam onkologi

AR5HT3	Gen	Luaran	N	Hasil
Ondansetron atau Tropisetron Tremblay dkk (2003)	Reseptor 5HT3B	Mual muntah pada obat sitotoksik dengan emetogenik berat	286	Polimorfisme gen reseptor 5HT3B merupakan prediktor dalam terapi antiemetik dengan delesi pada AAG
Tropisetron Kaiser dkk (2004)	Reseptor 5HT3A	Mual muntah pada obat sitotoksik dengan emetogenik berat	242	Polimorfisme gen reseptor 5HT3A receptor bukan merupakan prediktor dalam terapi antiemetik
Ondansetron Candiotti dkk (2005)	CYP2D6	Mual muntah setelah operasi	250	Insidensi muntah pada pemetabolisme lambat 8%, pemetabolisme cepat 5%, dan pemetabolisme sangat cepat 45%
Tropisetron, Granisetron, Ondansetron. Babaoglu dkk (2005)	ABCB 1 (MDR 1)	Mual muntah pada obat sitotoksik dengan emetogenik berat	216	Respon terhadap antiemetik lebih tinggi pada pasien dengan genotipe TT dibandingkan pasien dengan genotipe TC atau CC.
Ondansetron Fasching dkk (2008)	Reseptor 5HT3C	Mual muntah pada obat sitotoksik dengan emetogenik sedang	120	Varian gen dengan genotipe K163N mengalami muntah lebih signifikan (50,0%)
Dolasetron atau Tropisetron Ward dkk (2008)	Reseptor 5HT3C	Mual muntah pada obat sitotoksik dengan emetogenik berat	70	Reseptor 5HT3C bukan merupakan prediktor terapi antiemetik

Polimorfisme pada gen CYP2D6 dapat menimbulkan efek yang signifikan. Respon antiemetik terhadap mual muntah tergantung kepada aktivitas isoenzim ini. Pasien yang mendapat tropisetron dengan pemetabolisme sangat cepat mengalami mual muntah yang lebih signifikan dibandingkan pasien dengan pemetabolisme cepat atau lambat. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena tropisetron sebagian besar dimetabolisme oleh CYP2D6. Kegagalan terapi terhadap ondansetron juga terjadi pada pasien yang mengalami mual muntah setelah operasi. Pasien pemetabolisme sangat cepat mengalami mual muntah yang lebih signifikan (Kok Yuen Ho dkk, 2006).

Penelitian yang dilakukan pada pasien kanker (n=216) yang mendapat sitotoksik dengan emetogenik tingkat sedang sampai berat dan mendapat profilaksi tropisetron (5 mg) , ondansetron (8 mg), atau granisetron (3 mg) secara intravena. Efek mual muntah diamati selama 5 hari setelah pemberian sitotoksik. Pasien homozigot pada gen ABCB1 allel 3435T mempunyai respon terhadap antiemetik yang lebih baik disbanding pasien yang heterozigot atau pasien homozigot allel 3435C. Perbedaan ini cukup signifikan pada pasien yang mendapat terapi granisetron. Sedangkan perbedaan respon emesis tidak signifikan pada kelompok yang mendapat tropisetron atau ondansetron. Hal ini berbeda dengan teori karena ondansetron yang mengunakan ABCB1 sebagai transporter. Pasien dengan genotype TT ternyata mempunyai konsentrasi reseptor 5HT3A yang cukup tinggi di otak . Hal ini kemungkinan berhubungan dengan efikasi granisetron karena peningkatan efektivitas dari transporter ABCB1 (Kok Yuen Ho dkk, 2006; Ward dkk, 2008; Babaoglu dkk, 2005)

Kesimpulan

Penelitian mengenai polimorfisme reseptor 5HT3, isoenzim CYP2D6 dan transporter ABCB1 yang berhubungan dengan efikasi antiemetik dalam onkologi sangat terbatas. Polimorfisme pada reseptor 5HT3B, reseptor 5HT3C, isoenzim CYP2D6 dan transporter ABCB1 dapat digunakan sebagai prediktor mual muntah dalam terapi AR5HT3. Namun untuk mengaplikasikan hal ini dalam pelayanan masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan jumlah sampel yang lebih besar dan faktor risiko lain.

Daftar Pustaka

Anonim 2006, The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of the Supportive Care of Cancer, Prevention of chemotherapy and radiotherapy induced emesis: result of 2004 Perugia International Antiemetic Consencus Conference. *Ann of Onc* ;17:20-28

Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, U Cavallari, Trabetti E, Sabaté M, Hemández R, Moreno R, Escaned E, Alfonso F, Bañuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C, 2006, Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* ;26;1895-1900

Balatori, E , Roila F., 2003, Impact of Nausea and Vomitting on Quality of Life in Cancer Patients during Chemotherapy, *Health Qual Life Out*, ;1 :46; p 1-11.

Babaoglu MO, Bayar B, Aynacioglu AS, Kerb R, Abali H, Celik I, Bozkurt A.,2005, Association of the *ABCB1 3435C_T* polymorphism with antiemetic efficacy of 5 hydroxytryptamine type 3 antagonists, *Clin Pharmacol Ther* ; 78: 619-26

Blower PR.,2002, 5-HT3 receptor antagonists and the cytochrome P450 system: Clinical Imlications. *Cancer J* ; 8; 5: 405-16

Bradford LD. ,2002, CYP2D6 allele frequency in european caucasian, asian, african and their descendants. *Pharmacogenomics* ; 3:2:, 229-243

Fasching PA, Kollmannsberger B, Strissel PL, Niesler B, Engel J, Kreis H, Lux MP, Weihbrecht S, Lausen B, Bani MR, Beckmann MW, Strick R, 2008, Polymorphisms in the novel serotonin receptor subunit gene *HTR3C* show different risks for acute chemotherapy-induced vomiting after anthracycline chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*; 134:1079–86

Ismail R, The LK, Amir J, Lopez CG, 2003, Genetic polymorphism of CYP2D6 in Chinese subjects in Malaysia, *J Clin Pharm Ther*, 28;279–284

Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, Possinger K, Roots I, Brockmoller J.,2002, Patient-tailored anti-emetic treatment with 5-Hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *Clin Oncol* ; 20:12: 2805-11

Kaiser R, Tremblay P, Sezer O, Possinger K, Roots I, Brockmoller J, 2004, Investigation of the association between 5-HT3A receptor gene polymorphism and efficiency of antiemetic treatment with 5-HT3 receptor antagonists, Pharmacogenetics; 14: 271-8

Kok-Yuen Ho,Tong J. Gan.,2006, Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Current Opin Anaesthesiol*; 19: 606-11

Lohr L, 2008, Chemotherapy-Induced Nausea Vomiting, *Cancer J*,14;85-93

Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng R-Y, Teng C-H, Hee B, Garrett M, Kikkawa H, Lin C-Y, Eddy SM, Dostalik J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang I-J, Shin S-G, Bleavins MR, Williams JA, Paulauskis JD, Wilner KD., 2008, Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation japanese populations: Comparison with korean, chinese, and caucasian populations. *Clinical Pharmacol Ther* ; 84: 3

Niesler B, Kappeler J, Hammer C, Rappold G.,2008, Serotonin Type 3 Receptor Genes : HTR3A,B,C,D,E. *Pharmacogenomic* ;9:5; 502-504

Qin S, Shen L, Zhang A, Xie J, Shen W, Chen L, Tang J, Xiong Y, Yang L, Shi Y, Feng G He, L, Xing Q. Systematic polymorphism analysis of the CYP2D6 gene in four different geographical Han populations in mainland China, *Genomics* 92:152–158

Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM.,2006, New approaches to chemotherapy induced nausea and vomiting: From neurology to clinical investigations. *Cancer J 2006*, 12;341-347

Schnell FM.,2003, Chemotherapy induced nausea and vomiting : the importance of acute emetic control. *The Oncologist* ;8:187-198

Teh LK, ismail R, Yusoffa R, Hussein A, Isa MN, Rahman ARA, 2001. Heterogeneity of the CYP2D6 gene among Malays in Malaysia. *J Clin Phar Ther* ; 26: 205-211

Tremblay P, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, Roots I, Brockmoller J.,2003. Variations in the 5-Hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* ; 21:1:2147-55

Ward MB, Kotasek D, McKinnon RA., 2008, Investigation of HTR3C mutations for association with 5HT3 receptor antagonist anti-emetic efficacy. *Pharmacogenomic* ; 108:1027-33

Wit R, Aapro M Blower PR., 2005, Is there a pharmacological basis for differences in 5-HT3-receptor antagonist efficacy in refractory patients. *Cancer Chemother Pharmacol* ;6: 231–38

Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M., 2004, Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Arch Pharmacol* ;369 : 23–37