

Ondansetron untuk Hiperemesis Gravidarum



Mual dan muntah adalah komplikasi kehamilan yang paling sering, terjadi hampir pada 80% kehamilan di USA. Lebih dari 59.000 wanita hamil dirawat di RS tiap tahun dengan hiperemesis gravidarum, bentuk yang berat dari mual muntah pada kehamilan.¹

Mual muntah dalam kehamilan yang tidak diterapi serta hiperemesis gravidarum menyebabkan peningkatan stres maternal dan menurunkan kualitas hidup, dan pada kasus yang sangat jarang adalah terjadinya *Wernicke's encephalopathy*, hiponatremia, malnutrisi, dan berbagai defisiensi vitamin lainnya. Mual dan muntah pada kehamilan dan hiperemesis gravidarum juga berhubungan dengan peningkatan risiko kelahiran preterm dan kecil untuk usia kehamilan. Beban finansial yang berhubungan dengan mual muntah dalam kehamilan serta hiperemesis gravidarum juga makin meningkat.¹

Mual dan muntah serta hiperemesis gravidarum umumnya terjadi selama trimester pertama, saat yang sensitif untuk paparan terhadap teratogen karena organogenesis terjadi pada embrio. Untuk terapi mual dan muntah ringan sampai sedang serta hiperemesis gravidarum, *American College of Obstetricians and Gynecologists*

merekomendasikan terapi nonfarmakologik termasuk pencegahan dengan multivitamin serta makan lebih sering dengan porsi lebih kecil. Penanganan awal mual dan muntah dalam kehamilan direkomendasikan untuk mencegah progresi menjadi hiperemesis gravidarum. Diperkirakan 10-15% wanita tidak merespons intervensi gaya hidup, *the American College of Obstetricians and Gynecologists* merekomendasikan *pyridoxine*

(vitamin B6) dan tambahan *doxylamine* jika perlu. Apabila gagal, digunakan ondansetron, namun data keamanannya masih belum lengkap (ondansetron diklasifikasikan oleh *Pregnancy Category B* oleh *U.S. Food and Drug Administration*).¹

Ondansetron merupakan antiemetik yang paling sering diresepkan selama kehamilan di USA dan merupakan peringkat kelima





medikasi oral yang paling sering dikonsumsi dalam kehamilan di *Sloane Epidemiologic Center Birth Defects Study*. Ondansetron memiliki efek samping sedasi yang lebih kecil dan antiemetik yang lebih superior dibandingkan alternatif lainnya. Sebagian besar wanita yang membutuhkan terapi untuk mual muntah dalam kehamilan beraktivitas yang dipengaruhi *drowsiness* atau *dizziness* (atau keduanya). Untuk terapi hiperemesis gravidarum, hampir separuh wanita mendapatkan terapi ondansetron intravena.¹

Beberapa studi menunjukkan hasil kontroversial mengenai keamanan ondansetron dalam kehamilan. Sebuah studi dilakukan untuk mengevaluasi apakah ondansetron atau kombinasi *doxylamine* dan *pyridoxine* lebih superior untuk terapi mual muntah dalam kehamilan. Studi ini merupakan studi tersamar ganda, acak, dengan kontrol pada wanita dengan mual muntah pada kehamilan yang diberi ondansetron plus plasebo atau 25 mg *pyridoxine* plus 12,5 mg *doxylamine* selama 5 hari. Keluaran primer adalah perbaikan mual yang dilaporkan dengan 100-mm *visual analog scale* (VAS). Keluaran sekunder adalah penurunan muntah pada VAS dan proporsi pasien yang melaporkan sedasi atau konstipasi selama regimen studi.²

Pada studi ini, 36 wanita (18 tiap kelompok) secara acak menerima ondansetron atau *pyridoxine* dan *doxylamine*, masing-masing 13 (72%) dan 17 (94%) menyelesaikan *follow up*. Tidak ada perbedaan bermakna mengenai demografi atau *baseline* nausea pada kelompok. Pasien yang menerima ondansetron lebih sering merasa perbaikan *baseline* nausea dibandingkan pada kelompok *pyridoxine* dan *doxylamine* selama terapi 5 hari (median skor VAS menurun 51 mm [*interquartile range* 37-64] dibandingkan dengan 20 mm [8-51]; $p=0,019$). Juga ditemukan pengguna ondansetron melaporkan muntah lebih sedikit, median VAS menurun 41 [*interquartile*



range 17-57] dibandingkan dengan 17 [-4 - 38]; $p=0,049$). Tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok dalam hal sedasi dan konstipasi. Studi ini menunjukkan bahwa ondansetron lebih superior dibandingkan kombinasi *pyridoxine* dan *doxylamine* pada terapi mual dan muntah dalam kehamilan.²

Sebuah *review* sistematis juga dilakukan untuk menilai risiko cacat lahir pada anak yang lahir dari wanita yang menggunakan ondansetron pada awal kehamilan untuk mual muntah pada kehamilan atau hiperemesis gravidarum. Data berasal dari *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *Scopus*, *Web of Science*, *Journals@Ovid Fulltext*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Google Scholar databases*. Studi akan masuk dalam *review* bila ditulis dalam bahasa Inggris, termasuk perbandingan populasi pasien yang tidak terpapar *ondansetron*, laporan data pada manusia, paparan *ondansetron* selama trimester pertama dan cacat lahir struktural sebagai keluaran.³ Dari 423 data, 8 yang masuk kriteria untuk *review*.

Data berbagai studi ini masih membingungkan; 3 studi terbesar menunjukkan tidak adanya

peningkatan cacat lahir secara keseluruhan (masing-masing: 36 malformasi, 1233 paparan dibandingkan dengan 141 malformasi, 4.932 tidak terpapar; 58/1.248 terpapar dibandingkan 31.357/895.770 tidak terpapar; dan 38/1.349 terpapar dibandingkan 43.620/1.500.085 tidak terpapar; dengan *odds ratios* [ORs] 1,12 [95% *confidence interval* [CI] 0,69-1,82]; 1,3 [95% CI 1,0-1,7], dan 0,95 [95% CI 0,72-1,26]), dua studi menunjukkan sedikit peningkatan risiko defek kardiak secara khusus (OR 2,0 [95% CI 1,3-3,1] dan 1,62 [95% CI 1,04-2,14]), temuan yang tidak direplikasi di studi lain. Hubungan konsisten (bila ada) tampaknya sebuah peningkatan kecil pada insidens abnormalitas kardiak, sebagian besar defek septum.⁴

Dari studi ini secara umum risiko cacat lahir berhubungan dengan paparan ondansetron tampaknya rendah. Mungkin terdapat peningkatan insidens abnormalitas kardiak pada neonatus yang terpapar ondansetron. Ondansetron untuk mual muntah pada kehamilan sebaiknya diberikan jika gejala tidak dapat dikontrol dengan baik oleh metode lainnya.³(AYN)

REFERENSI: ●

1. Siminerio LL, Bodnar LM, Venkataraman R, Caritis SN. Ondansetron use in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):873-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001375.
2. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):735-42. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479.
3. Carstairs SD. Ondansetron use in pregnancy and birth defects: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):878-83. doi: 10.1097/AOG.0000000000001388.