

Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Following Ondansetron Intravenous Administration: A Case Report

Erick Hoetama

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita

Ondansetron is selective serotonin 5-HT₃ receptor antagonist. It is widely used as the drug of choice for preventing nausea and vomiting associated with chemotherapy and post-surgery. This drug become more popular because it's superior efficacy and minimal side effect. Although cardiovascular adverse effect caused by ondansetron administration is rare, some cardiovascular events have been reported, from atrial fibrillation to fatal ventricular tachycardia. This case reports paroxysmal supraventricular tachycardia in male 23 years old following administration of 4 mg intravenous ondansetron.

(J Kardiol Indones. 2015;36:34-7)

Keywords : ondansetron, adverse effects, paroxysmal supraventricular tachycardia

Takikardia Supraventrikular Paroksismal pada Pemberian Ondansentron Intravena: Suatu Laporan Kasus

Erick Hoetama

Ondansentron adalah antagonis reseptor serotonin 5-HT₃ yang bersifat selektif. Ondansentron dipilih sebagai obat lini pertama pada penanganan kasus mual muntah pasca kemoterapi dan operasi, karena tingkat efikasinya tinggi dan efek samping yang ditimbulkan minimal. Efek samping kardiovaskular akibat pemberian ondansentron jarang terjadi, namun pada beberapa kasus dilaporkan adanya efek samping, seperti atrial fibrilasi hingga takikardia ventrikular. Pada kasus ini dilaporkan laki-laki 23 tahun mengalami takikardia supraventrikular paroksismal pasca pemberian 4 mg ondansentron intravena.

(J Kardiol Indones. 2015;36:34-7)

Kata kunci : ondansentron, efek samping, takikardia supraventrikular paroksismal

Introduksi

Ondansentron merupakan antagonis reseptor serotonin 5-HT₃ selektif yang sering digunakan untuk mencegah mual dan muntah pada pasien post-operasi, kemoterapi, dan radiasi. Ondansentron menghambat reseptor 5-HT₃ pada neuron vagal aferen yang menginervasi saluran gastrointestinal dan di pusat muntah.¹ Penggunaan ondansentron umumnya ditoleransi dengan baik karena efeknya yang poten dan jarang menimbulkan efek samping

yang bermakna. Efek samping kardiovaskular yang pernah dilaporkan, antara lain : takiaritmia (ventrikular takikardia, supraventrikular takikardia, atrial fibrilasi), bradikardia, AV blok, pemanjangan interval QT, hingga iskemia miokardial.²⁻⁴

Laporan Kasus

Seorang laki-laki berusia 23 tahun datang ke UGD Rumah Sakit Umum Daerah Ruteng dengan keluhan nyeri perut kanan bawah sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien kemudian didiagnosis sebagai apendisitis akut dan direncanakan untuk tindakan apendektomi. Pasien tidak mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya, tidak memiliki riwayat alergi sebelumnya, dan tidak sedang mengonsumsi obat-obatan apapun. Riwayat merokok,

Alamat Korespondensi

dr. Erick Hoetama, RSUD dr. Haji Marsidi Belitung. Tel. 081291005745. E-mail: erick.hoetama@gmail.com

dan konsumsi alkohol disangkal. Induksi anestesi menggunakan propofol 125 mg, ketamine 50 mg, dan vecuronium 0.5 mg. Anestesia dipertahankan dengan isoflurane *Minimum Alveolar Concentration* (MAC) 1%, oksigen 2 liter per menit, dan N₂O 3 liter per menit. Pasien lalu diberikan injeksi cefotaxime 2 gram sebelum insisi dilakukan. Operasi berlangsung kurang lebih satu jam. Setelah operasi pasien sadar dan tanda vitalnya adalah tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 82 kali per menit, pernapasan 16 kali per menit, dan suhu 37.2°C. Pada pasien lalu diberikan injeksi ondansentron 4 mg untuk mencegah keluhan mual dan muntah pasca operasi. Lima menit berselang pasien tiba-tiba mengeluh dadanya berdebar, dan terasa ingin pingsan. Keluhan nyeri dada, dan sesak napas disangkal. Tekanan darah 140/90 mmHg, nadi teraba sangat cepat, pernapasan 24 kali per menit, dan saturasi oksigen 95%. Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menunjukkan gambaran takikardia dengan kompleks QRS sempit, laju QRS nampak reguler dengan frekuensi 166 kali per menit. (**Gambar 1**). Pada pasien segera diberikan oksigen via nasal kanul dan dilakukan pemijatan nadi karotis selama 5 menit. Setelah 5 menit, frekuensi nadi menjadi 124 kali per menit. Karena adenosin tidak tersedia, dilakukan pemijatan nadi karotis pada sisi kontralateral dengan waktu yang sama. Frekuensi nadi tidak mengalami perubahan, namun pasien tidak lagi merasa jantungnya berdebar, dan keluhan ingin pingsan sudah tidak dirasakan lagi. Pasien diobservasi selama dua hari di ruang rawat inap. Selama observasi dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid, dan hasilnya dalam batas normal. Selanjutnya pasien dipulangkan tanpa adanya komplikasi apapun.

Diskusi

Reseptor 5-HT₃ terdapat paling banyak di area postrema, nukleus traktus solitarius, dan neuron aferen terminal dari nervus vagal. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, ondansentron bekerja selektif untuk menghambat reseptor 5-HT₃ tersebut, baik yang terletak di sentral maupun perifer. Penggunaan ondansentron umumnya terbatas pada penanganan kasus mual muntah pasca kemoterapi atau radiasi. Tingkat efikasinya yang tinggi, efek samping serta interaksi obat yang minimal membuat ondansentron menjadi obat lini pertama pada kasus tersebut.¹ Meskipun sangat jarang menimbulkan efek samping yang serius, terdapat beberapa laporan mengenai efek samping ondansentron pada sistem kardiovaskular. William *et al.* melaporkan timbulnya aritmia berupa bigemini dengan depresi segmen ST, dan sinus bradikardia yang diikuti irama junctional dengan denyut lolos ventrikel pada pasien yang diberikan 4 mg ondansentron intravena.⁵ Nagesha *et al.* melaporkan kasus atrial fibrilasi pasca pemberian ondansentron dengan dosis serupa.³ Pada dua laporan lain didapatkan kasus takikardia ventrikuler dan bradikardia simptomatik disertai henti napas dan kehilangan kesadaran setelah pemberian ondansentron.^{2,4} Disamping potensi aritmogeniknya, penggunaan ondansentron juga dilaporkan dapat mencetuskan episode angina terkait iskemia miokardial.³

Efek serotonin pada sistem kardiovaskular sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Efek yang ditimbulkan dapat berupa bradikardia, takikardia, hipotensi, hipertensi, vasokonstriksi,



Gambar 1. Gambaran elektrokardiogram pasien menunjukkan takikardia reguler dengan QRS sempit dan laju jantung 166 kali per menit. Pada sadapan II dan III nampak gelombang P retrograd. Pada sadapan V1 nampak pseudo r'.

maupun vasodilatasi. Seluruh efek tersebut berkaitan dengan empat tipe reseptor yang tersebar di sistem kardiovaskular, yaitu 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, dan 5-HT₄.⁶ Aktivasi reseptor 5-HT₃ berperan pada refleksi Bezold-Zarich, yakni refleksi otonom yang dapat menyebabkan bradikardia, hipotensi, dan apneu. Refleksi Bezold-Zarich sering dihubungkan dengan kejadian sinkop vasovagal. Aktivasi tiga reseptor lainnya, yakni 5-HT₁, 5-HT₂, dan 5-HT₄ sebaliknya dapat mencetuskan takikardia, dan hipertensi.³

Terdapat beberapa mekanisme yang menjelaskan bagaimana ondansentron dapat mencetuskan aritmia jantung.^{3,7} Mekanisme yang pertama berhubungan dengan perubahan pada elektrofisiologi normal jantung. Seperti yang sudah diketahui, kanal natrium (Na⁺) dan kalium (K⁺) berperan penting pada proses pembentukan aksi potensial di jantung, yakni fase depolarisasi dan repolarisasi. Fase depolarisasi ventrikel digambarkan sebagai kompleks QRS pada EKG. Fase repolarisasi terjadi akibat aktivasi dua jenis kanal K⁺, yaitu *rapid repolarising current* (I_{KR}) dan *slow repolarising current* (I_{KS}). Kedua kanal ini masing-masing menyebabkan fase repolarisasi cepat dan lambat, dan berperan penting pada pembentukan interval QT. Ondansentron menghambat kanal K⁺ tipe I_{KR} yang dikodekan oleh *human ether-a-go-go-related gene* (HERG), sehingga berakibat pada pemanjangan fase repolarisasi refrakter. Antagonis serotonin yang lain seperti granisetron, dolasetron, tropisetron, dan palonasetron memiliki efek pada kanal Na⁺ dan K⁺, sehingga dapat terjadi pelebaran kompleks QRS atau pemanjangan interval QT. Akibatnya dapat terjadi aritmia ventrikular. Mekanisme yang kedua berkaitan dengan efek antagonis selektif ondansentron pada reseptor 5-HT₃. Inhibisi reseptor 5-HT₃ mengakibatkan supresi pada refleksi Bezold-Zarich, sehingga berpotensi memicu terjadinya takiaritmia. Disamping itu, inhibisi reseptor 5-HT₃ bisa menyebabkan aktivasi berlebihan dari reseptor serotonin yang lain, yakni 5-HT₁, 5-HT₂, dan 5-HT₄, sehingga dapat terjadi takiaritmia dan hipertensi.⁷

Penyebab takikardia supraventrikular pada kasus ini kemungkinan besar disebabkan oleh pemberian ondansentron intravena. Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang yang normal, serta tidak adanya riwayat penyakit kardiovaskular maupun keluhan terkait sistem kardiovaskular sebelumnya menunjang hal ini. Obat-obatan lain yang digunakan seperti propofol, vecuronium, isoflurane dan cefotaxime tidak memiliki hubungan dengan takiaritmia yang dialami pasien.

Faktor perancu pada kasus ini adalah pemberian ketamine. Ketamine merupakan analgetik yang bersifat simpatomimetik dengan durasi kerja 1-2 jam. Pemberian ketamine dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, dan takikardia.⁸ Meskipun demikian, efek tersebut umumnya terjadi pada dua menit setelah pemberian dan berangsur menghilang dalam 15-20 menit. Di samping hal-hal yang telah disebutkan sebelumnya, penyebab lain seperti idopatik tidak dapat disingkirkan sepenuhnya.⁹

Sebagai kesimpulan, ondansentron sebagai antagonis selektif reseptor 5-HT₃ memiliki efek samping pada sistem kardiovaskular yang perlu diwaspadai. Efek yang ditimbulkan sangatlah beragam tergantung pada aktivitas serotonergik sistem saraf otonom masing-masing individu. Pengawasan EKG selama pemberian ondansentron intravena perlu dipertimbangkan.

Daftar Pustaka

1. Tyres MB, Freeman AJ. Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT₃ receptor antagonists. *Oncology* 1992;49(4):263-8.2.
2. Chandrakala R, Vijayashankara CN, Kumar KK, Sarala N. Ondansentron induced fatal ventricular tachycardia. *Indian J Pharmacol* 2008;40(4): 186-187.
3. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J. Atrial fibrillation after ondansentron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Can J Anaesth* 2003;50(3):229-31
4. Moazzam MS, Nasreen F, Bano S, Amir SH. Symptomatic sinus bradycardia: A rare adverse effect of intravenous ondansentron. *Saudi J Anaesth* 2011;5(1):96-97.
5. Baguley WA, Hay WT, Mackie KP, Cheney FW, Cullen BF. Cardiac Dysrhythmias Associated with the Intravenous Administration of Ondansentron and Metoclopramide. *Anesth Analg* 1997; 84:1380-1.
6. Saxena PR, Villalon CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(7):17-34.
7. Kuryshev YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonists class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:614-20.
8. Waxman K, Shoemaker WC, Lippman M. Cardiovascular Effects of Anesthetic Induction with Ketamine. *Anesth Analg* 1980;59:355-358.
9. Craven R, Alkhafaji R. Ketamine in Anaesthetic Practice. {cited: Desember 2014}. Available from : <http://www.fica.co.uk/article.aspx?articleid=100644>.