

## TERAPI MUAL MUNTAH PASCA KEMOTERAPI

Nindya Shinta R., Bakti Surarso

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit utama penyebab kematian di dunia saat ini. Kasus baru kanker di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 12.400 kasus setiap tahun, dengan perkiraan 2.300 kematian setiap tahun.<sup>1</sup> Sekitar enam persen atau 13.2 juta jiwa penduduk Indonesia menderita penyakit kanker dan memerlukan penanganan. Kanker merupakan penyebab mortalitas terbesar ketiga setelah penyakit jantung di Indonesia. Angka tersebut hampir sama dengan beberapa negara berkembang lainnya.<sup>2</sup>

Kanker merupakan penyakit yang berawal dari kerusakan materi genetika pada *deoxynucleic acid* (DNA). Kanker memiliki karakteristik yaitu adanya pertumbuhan sel abnormal dan tidak terkendali. Sel kanker bisa menyebar ke seluruh bagian tubuh lain. Kematian dapat terjadi apabila pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali ini dibiarkan serta tidak diobati.<sup>3</sup>

Modalitas pengobatan kanker yang tersedia saat ini adalah operatif, radioterapi, kemoterapi dan terapi target. Kemoterapi merupakan salah satu cara pengobatan kanker dengan menggunakan obat antikanker yang disebut sitostatika. Sitostatika dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh sel kanker. Kemoterapi dapat menjadi bentuk terapi definitif maupun adjuvan dari terapi radiasi atau operatif.<sup>4</sup>

Efek samping kemoterapi bervariasi dari ringan sampai berat, tergantung dari dosis dan regimen kemoterapi. Efek sitostatika terhadap sel normal yang aktif mitosis seperti sel darah, sel traktus gastrointestinal, kulit, rambut, dan organ reproduksi dapat menimbulkan efek samping. Efek samping yang dapat terjadi meliputi gejala

gastrointestinal berupa mual muntah, stomatitis, diare, dan konstipasi; mielosupresi berupa anemia, leukopenia, dan trombositopenia; *alopecia*; gangguan liver dan ginjal.<sup>5</sup>

Mual muntah merupakan efek samping yang menakutkan bagi penderita dan keluarga. Kondisi ini menyebabkan stres bagi penderita dan keluarga yang terkadang membuat penderita dan keluarga memilih menghentikan siklus terapi. Penghentian siklus terapi tersebut berpotensi meningkatkan progresivitas kanker dan mengurangi harapan hidup pasien.<sup>6</sup>

Penulisan referat ini bertujuan untuk menjelaskan definisi, patogenesis, klasifikasi dan terapi mual muntah pasca kemoterapi pasien dengan kanker.

### 1. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan zat atau obat yang berguna untuk membunuh sel kanker. Obat yang diberikan disebut sitostatika yang berarti penghambat proliferasi sel. Obat ini dapat diberikan secara sistemik maupun regional.<sup>7</sup>

Kemoterapi dapat diberikan sebagai obat tunggal maupun kombinasi beberapa obat, baik secara intravena atau per oral. Kemoterapi bertujuan untuk menghambat proliferasi dan menghancurkan sel kanker melalui berbagai macam mekanisme aksi.<sup>7,8</sup>

#### 1.1 Definisi

Istilah kemoterapi diperkenalkan oleh Paul Erlich, berasal dari bahasa Yunani yaitu *chymeia* atau *chymos* atau perasan buah dan *therapeia* atau pengobatan. Arti kemoterapi secara

umum yaitu pemberian senyawa kimia untuk mencegah dan mengobati suatu penyakit. Kemoterapi secara khusus bermakna yaitu pemberian zat kimia tertentu pada pasien kanker untuk membunuh atau menghambat proliferasi sel kanker. Kemoterapi mempunyai karakteristik yaitu antineoplastik dan sitostatika.<sup>7</sup>

Sitostatika adalah golongan obat yang dapat menghambat proliferasi atau membunuh sel kanker. Obat ini dapat digunakan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker.<sup>9</sup>

## 1.2 Tujuan Kemoterapi

Penggunaan sitostatika untuk kemoterapi bertujuan untuk mengurangi gejala kanker dan meningkatkan kualitas hidup dengan tingkat survival yang lebih lama. Tujuan pemberian kemoterapi dibagi menjadi tiga, yaitu penyembuhan, kontrol, dan paliatif.<sup>10</sup>

### 1.2.1 Penyembuhan

Pemberian kemoterapi ini bertujuan untuk menyembuhkan kanker. Pengobatan kemoterapi dengan tujuan ini biasanya jarang tercapai dikarenakan pasien membutuhkan waktu lama bagi pasien agar sembuh dari penyakit kanker.

### 1.2.2 Kontrol

Tujuan pemberian kemoterapi ini yaitu untuk mengontrol kanker. Kemoterapi yang diberikan memperkecil ukuran sel tumor dan atau menghambat proliferasi dan metastasis sel kanker.

### 1.2.3 Paliatif

Pemberian kemoterapi ini bertujuan untuk mengurangi gejala klinis yang ditimbulkan oleh kanker. Kemoterapi dengan tujuan ini digunakan bukan untuk mengobati penyakit kanker itu sendiri, tetapi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

## 1.3 Cara Pemberian Kemoterapi

Kemoterapi digunakan sebagai terapi definitif atau sebagai terapi adjuvan pada kanker terutama stadium lanjut. Kemoterapi diberikan

sebagai terapi definitif jika sitostatika diberikan tunggal tanpa disertai modalitas terapi lain. Kemoterapi sebagai terapi adjuvan dapat meningkatkan hasil terapi utama terutama pada stadium lanjut atau pada keadaan relap. Pemberian kemoterapi sebagai terapi adjuvan terbagi dalam tiga kategori, yaitu kemoterapi adjuvan, kemo terapi neoadjuvan, dan kemoterapi *concurrent*. Kemoterapi adjuvan yaitu pemberian kemoterapi diberikan setelah pasien dilakukan terapi definitif berupa radioterapi atau operatif. Tujuannya untuk mengatasi kemungkinan metastasis jauh dan meningkatkan kontrol lokal. Indikasi kemoterapi adjuvan yaitu bila setelah mendapat terapi definitif maksimal ternyata kanker masih ada yang dibuktikan dengan biopsi dan pada tumor dengan derajat keganasan tinggi.<sup>10,11</sup>

Kemoterapi neoadjuvan diberikan sebelum dilakukan terapi definitif. Tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvan untuk mengecilkan massa tumor sehingga menjadi lebih sensitif terhadap terapi definitif. Kemoterapi neoadjuvan banyak dipakai dalam penatalaksanaan kanker kepala dan leher. Pemberian kemoterapi neoadjuvan bertujuan untuk mengurangi massa tumor. Terapi operatif dan radioterapi akan memberi hasil yang lebih baik jika ukuran tumor lebih kecil. Kemoterapi *concurrent* yaitu apabila kemoterapi diberikan bersamaan dengan terapi definitif. Dosis kemoterapi yang diberikan biasanya lebih rendah dan berperan sebagai *radiosensitizer*.<sup>10,11</sup>

## 1.4 Klasifikasi

Pembagian sitostatika berdasarkan mekanisme kerja dan berdasarkan target siklus sel.

### 1.4.1 Berdasarkan mekanisme kerja

#### a. Antimetabolit

Obat ini menghambat biosintesis purin atau pirimidin. Sebagai contoh *metotrexate* (MTX) menghambat pembentukan folat tereduksi yang dibutuhkan untuk sintesis timidin.

#### b. Agen alkilator

Obat ini bekerja dengan cara mengganggu struktur atau fungsi molekul DNA. Contoh obat ini yaitu siklofosfamid yang dapat merubah struktur

DNA sehingga menghambat replikasi sel. Antibiotika seperti daktinomisin dan doksorubisin dapat mengikat nukleotida molekul DNA sehingga menghambat produksi *messenger ribonucleoacid* (mRNA).

c. Inhibitor mitosis

Obat tersebut menghambat mitosis sel dengan merusak filamen mikro pada kumparan mitosis. Salah satu jenis yaitu alkaloid vinka contohnya vinkristin dan vinblastin.<sup>7,12,13</sup>

#### 1.4.2 Berdasarkan target siklus sel

a. *Phase-specific drug*

Sitostatika ini efektif pada fase tertentu dari siklus sel. Obat yang bekerja pada fase *synthesis* (S) contohnya golongan antimetabolit yaitu sitarabin, fluourasil, gemitabin, *metotrexate*, tioguanin, dan fludarabin yang mengganggu sintesis DNA dan golongan topoisomerase I yaitu *topotecan* yang mengganggu fungsi DNA. Obat yang bekerja pada fase *growth-2* (G2) adalah golongan antibiotik seperti bleomisin, inhibitor topoisomerase II yaitu etoposid serta stabilator/polimerisator mikrotubulus yaitu *paclitaxel*. Obat yang bekerja pada fase *mitosis* (M) dengan cara mengganggu regresi kromosom adalah golongan alkaloid vinka yaitu vinblastin, vinkristin, vindesin dan vinorebin.

b. *Cell cycle-specific drug*

Sitostatika ini efektif pada sel yang berada pada siklus sel, namun tidak tergantung pada fasenya. Obat yang tidak tergantung fase sel adalah sebagian besar termasuk golongan alkilator seperti klorambusil, siklofosfamid, melfalan, busulfan, dakarbin dan idarubisin.

c. *Cell cycle-non spesific drug*

Sitostatika tersebut efektif baik saat sel berada pada siklus sel ataupun istirahat. Contoh obat tersebut yaitu golongan *nitrogen mustard* seperti meklorektamin dan golongan *nitrosurea* yaitu karmustin dan lomustin.<sup>11</sup>

#### 1.5 Efek Samping

Efek samping kemoterapi pada pasien dapat mempengaruhi secara biologis, fisik, psikologis, dan sosial. Faktor risiko dari individu misalnya umur, kondisi umum, jenis kelamin, faktor

patologi, faktor alergi, dan faktor genetik. Faktor risiko dari obat misalnya jenis obat, formulasi, kemurnian, dosis, dan frekuensi pemberian. Faktor risiko dari cara pemakaian obat yaitu misalnya pemakaian obat kombinasi.<sup>7,9</sup>

Efek samping kemoterapi sangat beragam tergantung dari tipe obat, dosis obat, serta lama terapi. Efek samping berat dapat timbul pada pasien pasca kemoterapi dan sering tidak dapat ditoleransi oleh pasien bahkan menimbulkan kematian. Efek samping mual muntah dapat menurunkan kualitas hidup pasien sehingga mengalami kesulitan dalam menjalankan aktivitas harian.<sup>7,9</sup>

Sitostatika tidak hanya menyerang sel tumor tapi juga sel normal yang membelah secara cepat seperti sel rambut, sumsum tulang, dan traktus gastrointestinal. Gangguan pembentukan sel darah di sumsum tulang menyebabkan terjadinya penurunan jumlah sel darah. Ini dapat menyebabkan berbagai gangguan seperti risiko infeksi, anemia, dan rentan pendarahan. Efek sitostatika pada pertumbuhan rambut yaitu menyebabkan *alopecia*. Gangguan sistem pencernaan yaitu adanya keluhan mulut kering dan terasa pahit, perubahan nafsu makan, mual muntah, diare, dan konstipasi. Beberapa sitostatika dapat menimbulkan efek pada kulit seperti kemerahan, gatal, mengelupas, kering, dan jerawat. Preparat *capecitabine* dan doksorubisin dapat menyebabkan iritasi pada telapak tangan dan kaki yang disebut dengan *hand-foot syndrome*.<sup>9,11,12</sup>

Efek sitostatika pada siklus menstruasi dan fertilitas yaitu perubahan siklus menstruasi, menopause dini dan infertilitas. Preparat *paclitaxel* dapat menyebabkan gangguan sistem saraf, dengan gejala seperti rasa nyeri, rasa terbakar dan sensitif terhadap dingin atau panas.

Doksorubisin dapat menyebabkan gangguan jantung terutama pada pemberian dosis tinggi dan durasi panjang. Efek samping sitostatika lain yaitu peningkatan risiko leukemia, gangguan memori dan konsentrasi, reaksi alergi, gangguan penglihatan dan pendengaran, kerusakan jaringan, serta gangguan ginjal dan liver.<sup>9,12</sup>

#### 2. Mual Muntah Pasca Kemoterapi

Mual muntah merupakan salah satu efek samping yang sering terjadi pada penggunaan

sitostatika. Mual muntah termasuk dalam efek samping dini karena sering terjadi dalam satu sampai dua puluh empat jam setelah pemberian sitostatika, meskipun juga dapat terjadi pada waktu lebih dari dua puluh empat jam. Risiko mual muntah dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti potensi emetogenik dan regimen sitostatika serta faktor spesifik dari pasien.<sup>15</sup>

Sitotastika terbagi menjadi empat kategori berdasarkan potensial menyebabkan mual muntah yaitu kategori emetogenik tinggi yaitu menimbulkan mual muntah lebih dari 90% pasien, kategori emetogenik sedang yaitu menimbulkan mual muntah pada 30–90% pasien, kategori emetogenik rendah yaitu menimbulkan mual muntah pada 10–30% pasien, dan kategori emetogenik minimal yaitu menimbulkan mual muntah kurang dari 10% pasien (Tabel 1).

Tabel 1. Kategori sitostatika berdasarkan potensi emetogenik.<sup>14</sup>

No	Potensi emetogenik	Sitotastika
1	Kuat	<i>Cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, mechlorethamine, carmustine, streptozotocin</i>
2	Sedang	<i>Cyclophosphamide, carboplatin, doxorubicin, cytarabine, oxaliplatin, ifosfamide, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, irinotecan</i>
3	Lemah	<i>Paclitaxel, docetaxel, mitoxantrone, topotecan, etoposide, pemetrexed, methotrexate, mitomycin, gemcitabine, cytarabine, 5-fluorouracil, bortezomib, cetuximab, trastuzumab</i>
4	Minimal	<i>Bleomycin, busulfan, 2-chlorodeoxyadenosine, fludarabine, vinblastine, vincristine, vinorelbine, bevacizumab</i>

Mual merupakan sensasi tidak nyaman yang dirasakan di tenggorok dan epigastrium yang dapat menyebabkan keluarnya isi lambung. Muntah merupakan keluarnya isi lambung melalui mulut yang disebabkan oleh refleks motorik. Mual muntah pasca kemoterapi atau *chemotherapy induced nausea and vomiting* (CINV) diklasifikasikan

menjadi akut, lambat dan antisipatori.<sup>15-17</sup>

*Chemotherapy induced nausea and vomiting* akut terjadi pada awal dua puluh empat jam pasca kemoterapi dengan puncak terjadi pada lima sampai enam jam setelah pemberian kemoterapi. *Chemotherapy induced nausea and vomiting* lambat terjadi setelah dua puluh empat jam dan dapat menetap selama lima sampai tujuh hari, umumnya terjadi pada pasien yang mendapat sitostatika cisplatin, karboplatin, siklofosfamid dan doksorubisin. *Chemotherapy induced nausea and vomiting* antisipatori jika didapatkan keluhan mual muntah sebelum kemoterapi diberikan. Keadaan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti gangguan pengecap, bau mulut, pikiran dan kecemasan. Mual muntah jenis ini menjadi lebih sulit dikontrol daripada jenis yang lain.<sup>15-17</sup>

## 2.1 Insidensi

*Chemotherapy induced nausea and vomiting* merupakan salah satu efek samping yang sering didapatkan pada pasien pasca kemoterapi. Sekitar 20 sampai 30 persen pasien mengalami mual muntah sebagai proses sekunder pemberian sitostatika. *Chemotherapy induced nausea and vomiting* antisipatori dilaporkan pada 20 sampai 30 persen pasien yang mendapatkan kemoterapi siklus pertama.<sup>16,17</sup>

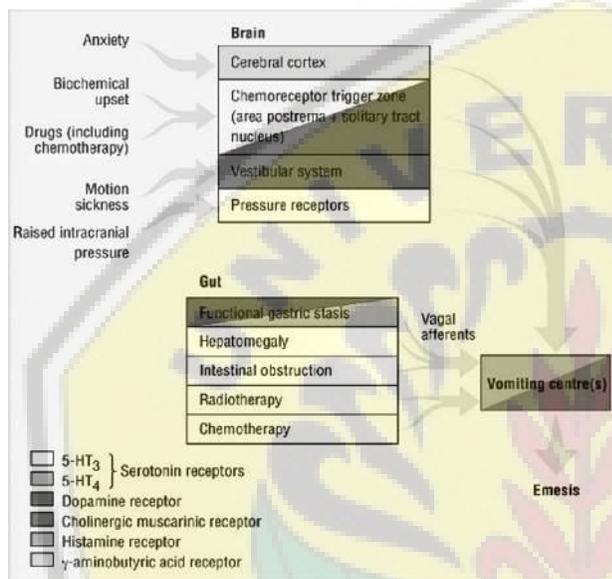
Mual akut dan lambat pasca kemoterapi pada suatu penelitian dilaporkan sebanyak 39 persen dan 68 persen dari 2077 sampel. Muntah akut dan lambat pasca kemoterapi dilaporkan sebanyak 12 persen dan 23 persen dari total sampel tersebut.<sup>6</sup>

## 2.2 Patofisiologi

*Chemotherapy induced nausea and vomiting* terjadi karena sitostatika dapat mempengaruhi fungsi neuroanatomi, neurotransmitter dan reseptor pada *vomiting center*

(VC). Struktur ini meliputi neuron pada medula oblongata, *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) pada area postrema di dasar ventrikel empat otak, aferen nervus vagus dan sel enterokromafin pada traktus gastrointestinal.<sup>16,17</sup>

Neurotransmitter yang berperan dalam CINV yaitu serotonin atau *5-hydroxytryptamin* (5-HT), substansi P (SP) dan dopamin. Reseptor yang terkait dengan serotonin dan substansi P dalam merangsang mual muntah adalah *5-hydroxytryptamine* (5-HT<sub>3</sub>) dan *neurokinin-1* (NK-1).<sup>16,17</sup>



Gambar 1. Sitostatika merangsang CTZ dan VC melalui reseptor 5-HT<sub>3</sub> sehingga menyebabkan keluhan mual muntah.<sup>17</sup>

Sitostatika bersifat toksik bagi sel enterokromafin yang melapisi mukosa traktus gastrointestinal. Kerusakan sel tersebut mengaktifkan radikal bebas yang menyebabkan sel enterokromafin melepaskan serotonin dalam jumlah banyak. Serotonin kemudian berikatan dengan reseptor 5-HT<sub>3</sub> yang terdapat pada serat aferen nervus vagus yang berdekatan dengan sel enterokromafin tersebut. Ikatan tersebut memberikan informasi pada otak sehingga terjadi respon muntah pada CINV akut sekaligus mensensitisasi nervus vagus terhadap substansi P yang dilepas oleh sel enterokromafin yang berperan pada CINV lambat. (Gambar 1)

Substansi P terdistribusi luas pada sistem saraf pusat maupun perifer, berikatan dengan reseptor NK-1. Reseptor tersebut terdapat pada usus dan area postrema. Pelepasan substansi P yang dirangsang oleh sitostatika akan berikatan dengan reseptor NK-1 dan memberi sinyal kepada serat aferen nervus vagus untuk diteruskan ke CTZ dan VC. Rangsangan substansi P terhadap nervus vagus menyebabkan CINV lambat.<sup>17</sup>

Pelepasan dopamin juga berperan dalam proses mual muntah. Pemberian antagonis reseptor dopamin contohnya prometasin dan metoklopromid menunjukkan hasil efektif dalam terapi CINV, walaupun mekanisme tersebut belum sepenuhnya jelas. Beberapa penelitian juga menemukan agen yang berperan dalam proses mual muntah yaitu *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan reseptor histamin serta muskarinik.<sup>16,17</sup>

### 2.3 Terapi

Faktor yang perlu diperhatikan dalam mengobati CINV yaitu harapan pasien terhadap pengobatan, onset mual muntah yang timbul, dan resistensi terhadap terapi anti emetik. Penanganan CINV melalui pendekatan komprehensif yang diberikan kepada pasien dengan kanker untuk mengurangi efek samping kemoterapi.<sup>16</sup>

#### 2.3.1 Preparat anti emetik

Preparat anti emetik sebagai terapi CINV meliputi preparat antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>, NK-1, antagonis dopamin, kortikosteroid, benzodiazepin, dan antihistamin. Antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> merupakan anti emetik untuk CINV akut pada pasien yang mendapatkan regimen sitostatika dengan potensi emetogenik sedang sampai tinggi. Contoh preparat ini yaitu dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron dan palonosetron. Preparat ini diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan mengalami metabolisme primer di hepar. Metabolit aktif preparat ini dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450.

Tabel 2. Pedoman pemberian anti emetik berdasar NCCN.<sup>6</sup>

Kemoterapi	Anti emetik
CINV akut	
Risiko tinggi	Antagonis 5HT3 + deksametason + <i>aprepitant</i>
Risiko sedang	Antagonis 5HT3 + deksametason + <i>aprepitant</i>
Risiko rendah	Deksametason atau metoklopramid atau <i>prochlorperazine</i>
Risiko minimal	Tidak diberikan
CINV lambat	
Risiko tinggi	Deksametason (hari 2-4) + <i>aprepitant</i> (hari 2-3) + lorazepam
Risiko sedang	Deksametason (hari 2-4) + <i>aprepitant</i> (hari 2-3) atau antagonis 5HT3 (hari 2-4) + lorazepam
Risiko rendah dan minimal	Tidak diberikan

Palonosetron merupakan preparat antagonis 5-HT3 generasi kedua yang mempunyai waktu paruh panjang yaitu sekitar 40 jam, 10 kali lebih panjang daripada generasi pertama. Palonosetron mempunyai sifat afinitas dan selektivitas sangat tinggi terhadap reseptor 5-HT3. Palonosetron dosis tunggal yaitu 0.25 mg intravena dapat mencegah CINV akut yang disebabkan oleh pemberian kemoterapi emetogenik tinggi. Preparat antagonis reseptor 5-HT3 generasi pertama yaitu ondansetron, granisetron, dan dolasetron.<sup>15</sup>

Pemberian anti emetik pada CINV berdasarkan pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2007. Pedoman ini berdasarkan jenis dan faktor risiko CINV yang terjadi (Tabel 2).

*The European Society of Medical Oncology* (ESMO) dan *the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) membuat pedoman pemberian anti emetik pada CINV di Konferensi Konsensus Anti Emetik di Perugia pada tahun 2009. Pedoman tersebut berdasarkan potensi emetogenik sitostatika yang diberikan kepada pasien (Tabel 3).

*Aprepitant* dan *fosaprepitant* merupakan antagonis kompetitif selektif reseptor NK-1 poten. *Aprepitant* diberikan selama tiga hari dengan dosis anjuran 125 mg per oral satu jam sebelum kemoterapi hari pertama dilanjutkan 80 mg pada hari kedua dan ketiga. *Fosaprepitant* merupakan golongan *pro-drug* *aprepitant* dalam bentuk injeksi dengan dosis 115 mg dalam 15 menit dan dapat disubstitusikan dengan *aprepitant* 30 menit sebelum kemoterapi hari pertama saja. *Netupitant* merupakan preparat antagonis reseptor NK-1 dengan aktivitas anti emetik panjang dengan dosis tunggal. *Netupitant* secara kompetitif dan kuat berikatan dan mengblok aktivitas reseptor NK-1 pada sistem saraf pusat. Preparat ini mempunyai peran bermakna dalam terapi CINV lambat dan lebih baik dalam mengontrol mual dibandingkan *aprepitant*.

Tabel 3. Pedoman terapi CINV berdasarkan MASCC dan ESMO.<sup>19</sup>

Potensi emetogenik	Konsensus	Derajat konsensus	Rekomendasi
Tinggi	H 1: antagonis 5-HT3 + DEX + <i>aprepitan</i> H 2-3: DEX + <i>aprepitant</i> H 4: DEX	Tinggi/sedang	II/A
Sedang	H 1: antagonis 5-HT3 + DEX + <i>aprepitan</i> H 2-3: <i>aprepitan</i>	Tinggi/tinggi	I/A
Lemah	H 1: DEX atau antagonis 5-HT3 atau antagonis reseptor dopamin H 2-3: profilaksis tidak rutin	Sedang/sedang Rendah/sedang	II/B III,IV/D
Minimal	H 1: profilaksis tidak rutin H 2-3: profilaksis tidak rutin	Rendah/tinggi	V/D

Benzodiazepin seperti lorazepam berkaitan dengan efek sedasi, penurunan kecemasan, dan depresi VC. Karbamazepin merupakan preparat anti konvulsan dan *mood-stabilizing* yang digunakan primer pada pasien epilepsi, gangguan bipolar dan neuralgia trigeminal. Karbamazepin menstabilisasi inaktivitas dari *voltage-gated sodium channels*, sehingga sel menjadi kurang tereksitasi. Preparat ini juga berpotensi mengblok reseptor GABA sehingga mengurangi keluhan mual muntah. Karbamazepin diberikan per oral dengan dosis 200 mg selama tiga hari sebelum pemberian agen kemoterapi emetogenik moderat sampai tinggi, dan diteruskan selama lima hari pasca kemoterapi. Antagonis dopamin seperti proklorperazin dan metoklopramid sebagai anti emetik belum sepenuhnya jelas. Proklorperazin menghambat reseptor dopamin D2 (DRD2) di CTZ.<sup>14,16,17</sup>

Kortikosteroid seperti deksametason merupakan anti emetik dan digunakan sebagai kombinasi dengan preparat lain. Mekanisme anti emetik kortikosteroid belum jelas, diduga melalui mekanisme penghambatan sintesis prostaglandin di hipotalamus. Gabapentin pertama kali dikenal sebagai antikonvulsan tetapi juga dapat menghilangkan nyeri pada neuropati, neuralgia post

herpetik, dan migrain. Gabapentin merupakan analog GABA tetapi tidak berkaitan dengan reseptor GABA-A atau GABA-B. Mekanisme aksi preparat ini yakni berkaitan dengan *voltage-dependent calcium channels* tertentu sehingga mengontrol pelepasan neurotransmitter eksitasi.<sup>14,16</sup>

### 2.3.2 Suplementasi herbal

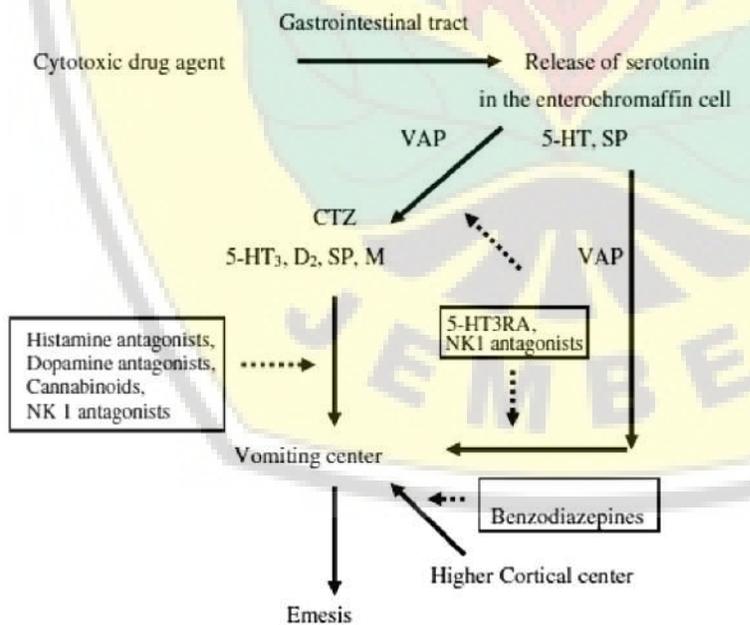
Jahe (*Zingiber Officinale*) merupakan terapi herbal yang sering diberikan untuk mencegah atau mengurangi CINV. Aromatisasi menggunakan serbuk jahe telah digunakan pada pengobatan China tradisional sejak abad 16 untuk mengatasi gangguan gastrointestinal berupa mual dan kembung. Jahe telah dipelajari dalam beberapa penelitian dan diketahui bermanfaat untuk mengatasi keluhan mual muntah akibat *motion sickness*, operasi, dan kehamilan. Pemberian jahe untuk mencegah *motion sickness* telah direkomendasikan di Eropa. *Food and Drug Association* (FDA) Amerika Serikat mengklasifikasikan jahe sebagai substansi yang aman dikonsumsi kurang dari empat gram sehari, bukan sebagai obat. Jahe dapat mengikat reseptor 5-HT<sub>3</sub> sehingga dapat meningkatkan efek anti emetik dan detoksifikasi enzim yang menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>16</sup>

Jahe diberikan sebelum kemoterapi untuk mencegah keluhan mual muntah.

Suatu penelitian menyebutkan pemberian kombinasi jahe, antagonis 5-HT<sub>3</sub> dan deksametason dapat menurunkan insidensi CINV dibandingkan dengan kelompok yang diberikan plasebo, antagonis 5-HT<sub>3</sub> dan deksametason.

Pemberian suplementasi jahe sebanyak 0.5 sampai 1.0 gram sehari dikombinasikan dengan preparat standar antagonis 5-HT<sub>3</sub> dan deksametason.

Beberapa suplemen herbal lain yang diketahui dapat mengurangi keluhan muntah yaitu *cinnamon bark*, *peppermint*, *chamomile*, *fennel*, dan *rosewood*.<sup>16</sup>



Gambar 2. Mekanisme penghambatan anti emetik terhadap proses mual muntah.<sup>14</sup>

### 2.3.3 Akupunktur

Akupunktur merupakan bentuk lain pengobatan China tradisional untuk mengatasi keluhan mual muntah. Beberapa penelitian klinis dilakukan untuk meneliti efek akupunktur dalam penanganan mual muntah selama lebih dari 20 tahun. Akupunktur termasuk pengobatan tradisional sejak 4000 tahun yang lalu dengan teknik menusuk jarum pada titik spesifik di tubuh dengan tambahan stimulus elektrik. Akupunktur bekerja dengan cara aktivasi atau deaktivasi sistem saraf. Inseri jarum pada titik tertentu berdasarkan anatomi spesifik yang berkaitan dengan fungsi spesifik. Titik akupunktur yang umum dipakai untuk mengontrol mual muntah adalah titik P6 dan ST36.<sup>18</sup>

Titik P6 terletak diantara tendon pada pergelangan tangan sekitar dua inci dekat lipatan pergelangan tangan. Titik ST36 terletak pada sisi anterior lateral dari kaki. Beberapa penelitian menunjukkan kombinasi akupunktur dan preparat anti emetik standar secara signifikan menurunkan keluhan mual muntah pada CINV akut.<sup>18</sup>

### 2.3.4 Biopsychobehavioral

Intervensi *biopsychobehavioral* meliputi teknik *progressive muscle relaxation* (PMR), imajinasi terbimbing, hipnosis dan latihan. Intervensi tersebut merupakan terapi efikasi untuk mengatasi mual muntah terinduksi kemoterapi. Intervensi ini seharusnya diberikan sebelum pasien mendapat kemoterapi pertama dan pada awal onset gejala yang muncul pada CINV akut.<sup>16</sup>

*Progressive muscle relaxation* meliputi latihan tegangan dan relaksasi kelompok otot yang dapat menyebabkan relaksasi fisik dan mental. Latihan ini sendiri dapat menurunkan derajat mual pasca kemoterapi. Latihan ini dikombinasikan dengan pemijatan selama 20 menit selama pemberian regimen kemoterapi, dapat menurunkan derajat mual.<sup>16</sup>

Imajinasi terbimbing merupakan teknik yang bertujuan meningkatkan konsentrasi pasien terhadap suatu obyek yang berkaitan dengan pengalaman sensorik. Teknik ini dapat menurunkan insidensi muntah pada 24 jam pasca kemoterapi. Kombinasi teknik tersebut dan preparat anti emetik memberikan hasil adanya pengalaman kemoterapi

positif dibandingkan dengan kelompok yang mendapat preparat anti emetik saja. *Progressive muscle relaxation* sering dikombinasikan dengan teknik imajinasi terbimbing dapat menurunkan insiden mual muntah pada empat hari pertama pasca kemoterapi.<sup>16</sup>

Distraksi kognitif dan sensitasi sistemik dilaporkan dapat menurunkan derajat mual muntah terinduksi kemoterapi. Hipnosis diri sendiri untuk membentuk imajinasi yang menciptakan perasaan baik dan aman. Teknik ini dapat diberikan pada pasien dewasa maupun anak untuk mengurangi derajat mual muntah. Beberapa latihan aerobik juga ditemukan dapat menurunkan derajat CINV.<sup>16</sup>

### RINGKASAN

Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan senyawa kimia atau obat yang disebut sitostatika. Sitostatika adalah golongan obat yang menghambat pertumbuhan kanker atau membunuh sel kanker. Kemoterapi digunakan untuk terapi definitif maupun terapi adjuvan pada kanker terutama untuk penyakit kanker stadium lanjut.

Efek samping kemoterapi dapat mempengaruhi kondisi biologis, fisik, psikologis, dan sosial pasien. Frekuensi efek samping paling sering adalah mual muntah. Keluhan mual muntah dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan terkadang membuat pasien berhenti menjalani kemoterapi.

*Chemotherapy induced nausea and vomiting* diklasifikasikan menjadi akut, lambat dan antisipatori. Terapi CINV melalui pendekatan komprehensif yang meliputi pemberian anti emetik, suplementasi herbal, metode akupunktur, dan intervensi *biopsychobehavioral*. Anti emetik yang diberikan yaitu antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>, antagonis reseptor NK-1, antagonis dopamin, kortikosteroid, benzodiazepin, dan antihistamin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hockenberry M, Wilson D. Wong's nursing care of infants and children. Saint Louis: Mosby Elsevier; 2007. p. 37-45.
2. Depkes RI. Enam persen penduduk RI menderita kanker. 2008. Tersedia di : <http://www.depkes.go.id>. Diakses 15 Desember 2014.
3. Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, Marx R. Oral Implications of Cancer Chemotherapy. JIACD Continuing Education 2009;1(5).p.1-19.
4. Susan G. Chemotherapy and Side Effects. Saint Louis : American Cancer Society; 2009. p. 48-60.
5. Warr DG. Chemotherapy and cancer-related nausea and vomiting. Curr Oncol. 2008;15.p.4-9.
6. Hilarius DL, Kloeg PH, Wall EVD, Heuvel JJG, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. Support Care Cancer. 2012;20.p.107-17.
7. Sukardja IDG. Dasar-dasar kemoterapi kanker. Dalam : Sukardja IDG. Onkologi klinik. Edisi 2. Surabaya : Airlangga University Press; 2008. hal. 239-55.
8. DeVita VT. Principles of cancer management: Chemotherapy. In : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg RA, eds. Cancer: principles and practice oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1997. p. 333-48.
9. Utama H, Herqutanto. Kemoterapi tumor ganas. Dalam : Utama H, Herqutanto. Onkologi klinis. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2008. hal. 38-54.
10. Forastiere AA, Kies MS. Chemotherapy for head and neck cancer. In : Gaertner RS, Murphy MB, Flint S, eds. Cummings otolaryngology head and neck surgery. Philadelphia : Mosby Inc; 2005. p. 114-45.
11. Kentjono WA, Herawati S, Mengko SK, Wahyuni SS . Update management of head and neck cancer. Workshop of nasopharyngeal cancer chemotherapy. Surabaya : Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – Rumah Sakit Daerah dr Soetomo Surabaya; 2011. hal. 1-33.
12. Ratain MJ. Pharmacology of cancer chemotherapy. In : DeVita VT, Hellman, Rosenberg RA, eds. Cancer: principles and practice oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher. 1997. p. 375-84.
13. Brockstein B, Khandekar JD. Chemotherapy for Head and Neck Cancer. In : Snow JB, Ballenger JJ, eds. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 16th ed. Hamilton, Ontario : BC Decker Inclam; 2003. p. 1321-49.
14. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JWR, Guchelaar HJ. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. Int J Clin Pharm. 2011;33.p.33-43.
15. Likun Z, Xiang J, Xin D, Liu Z. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. The Oncologist. 2011;16.p.207-16.
16. Mustian KM, Devine K, Ryan JL, Janelsins MC, Sprod LK, Peppone LJ, et al. Treatment of nausea and vomiting during chemotherapy. US Oncol Hematol. 2011;7(2).p.91-7.
17. Janelsins MC, Tejani M, Kamen C, Peoples A, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14.p.757-66.
18. Dibble SL, Luce J, Cooper BA, Israel J. Acupressure for chemotherapy-induced nausea and vomiting : A randomized Clinical Trial. Oncology Nursing Forum. 2007;34(4);p.813-20.
19. Roila F, Herrstedt F, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, etc. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Annals of Oncology. 2010;21.p.232-43.