

**EVALUASI PENGGUNAAN ANTIEMETIKA
PADA PASIEN KANKER NASOFARING DENGAN KEMOTERAPI DI
INSTALASI RAWAT INAP RSUD Dr MOEWARDI SURAKARTA
TAHUN 2009**

SKRIPSI



Oleh :

**PRIYANTI RAHAYU
K 100 060 021**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskuler (Nafrialdi dan Sulistia, 2007). Penyakit kanker yang banyak dialami penduduk Indonesia saat ini adalah kanker mulut rahim (17 %), kanker payudara (11 %), kanker kulit (7 %), kanker nasofaring (5 %), sisanya kanker hati, paru, dan leukemia (Anonim, 2003). Kanker nasofaring termasuk tumor ganas dengan frekuensi tertinggi, sedang di daerah kepala dan leher menduduki peringkat pertama (Iskandar dkk., 1989). Kanker nasofaring menduduki urutan ke empat setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker kulit, tetapi menduduki peringkat pertama dibidang telinga hidung dan tenggorokan di Indonesia (Susworo, 2004).

Kemoterapi sebagai terapi tambahan pada kanker nasofaring terbukti dapat meningkatkan hasil terapi, terutama pada stadium lanjut dan pada keadaan kambuh (Iskandar dkk., 1989), penderita kanker nasofaring yang mendapat terapi kemoradiasi memiliki probabilitas kesembuhan 4,3 kali lebih besar dibanding penderita yang hanya mendapat terapi radiasi saja (Arini, 2004). Kemoterapi seringkali digunakan dalam bentuk kombinasi dengan tujuan agar lebih efektif, tetapi dapat terjadi efek samping kumulatif. Kerusakan membran mukosa menyebabkan nyeri pada mulut, diare dan stimulasi zona pemicu kemetaksis yang menimbulkan mual dan muntah (Davey, 2006).

Mual dan muntah adalah salah satu efek samping yang terjadi dengan frekuensi yang terbesar pasca kemoterapi, mulai dari yang ringan hingga yang dapat menyebabkan kematian (Alsagoff-Hood, 1995). Mual dan muntah bisa menjadi masalah penting kedua pada pengobatan kanker apabila tidak dilakukan kontrol dengan baik, oleh karena itu terapi antiemetik menjadi satu kesatuan pada penanganan pasien kanker, tujuan menghubungkannya adalah untuk menurunkan angka rawat inap dan kejadian gawat darurat, serta dapat menambah kualitas hidup pasien (Fauser, 1999). Hasil penelitian di sebuah rumah sakit di Yogyakarta menunjukkan antiemetik yang diberikan pada pasien kanker dengan tingkat emetogenik ringan, sedang maupun berat belum sesuai dengan *guideline Pharmacist of Australia* (Perwitasari, 2006). Tidak tepatnya penggunaan antiemetika dapat memperburuk keadaan pasien.

Angka kejadian kanker nasofaring di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2009 cukup tinggi, yaitu sekitar 113 kasus, sehingga jumlah pasien kanker jenis ini menduduki peringkat empat setelah kanker serviks, kanker payudara dan kanker darah, serta menduduki peringkat pertama di instalasi rawat inap bagian telinga hidung tenggorokan. RSUD Dr. Moewardi Surakarta memiliki protokol sendiri untuk penatalaksanaan mual muntah karena kemoterapi. Evaluasi kesesuaian terhadap protokol ini masih minim, sehingga penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan antiemetik dalam penatalaksanaan mual muntah karena kemoterapi pada pasien kanker nasofaring di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2009.

B. Perumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian yang diajukan yaitu : bagaimana kerasionalan penggunaan antiemetika yang meliputi ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan dosis dan ketepatan pasien, pada pasien terdiagnosa kanker nasofaring yang mendapatkan kemoterapi berdasar tingkat emetogeniknya di RSUD Dr. Moewardi Surakarta berdasarkan protokol kemoterapi RSUD. Dr. Moewardi Surakarta ?

C. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kerasionalan penggunaan antiemetika yang meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis dan tepat pasien, pada pasien terdiagnosa kanker nasofaring (KNF) yang mendapatkan kemoterapi berdasarkan tingkat emetogenik di RSUD DR. Moewardi Surakarta, yang sesuai dengan protokol kemoterapi RSUD. DR. Moewardi Surakarta.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker ialah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi *homeostasis* lainnya pada organisme multiseluler. Kanker timbul jika sebuah sel, dengan berbagai faktor pemicu, keluar dari batas tempat pertumbuhan normalnya dan mulai membelah dengan tidak teratur (Boerner dkk., 2003).

Sifat umum dari kanker ialah sebagai berikut:

- a. Pertumbuhan berlebihan umumnya berbentuk tumor
- b. Gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan sehingga mirip jaringan mudigah
- c. Bersifat invasif, mampu tumbuh di jaringan sekitarnya.
- d. Bersifat metastatik, menyebar ke tempat lain dan menyebabkan pertumbuhan baru.
- e. Memiliki heriditas bawaan (riwayat keluarga).
- f. Pergeseran metabolisme ke arah pembentukan makro molekul dari nukleosida dan asam amino serta peningkatan katabolisme karbohidrat untuk energi sel (Nafrialdi dan Sulistia, 2007).

2. Kanker Nasofaring (KNF)

a. Etiologi dan faktor resiko

Nasofaring merupakan bagian nasal dari faring yang terletak posterior dari rongga hidung dan di atas bagian bebas dari langit langit lunak. Kanker nasofaring adalah kanker yang terjadi di selaput lendir daerah ini, tepatnya pada tempat bermuaranya saluran *Eustachii* yang menghubungkan liang telinga tengah dengan ruang faring (Susworo, 2004). Kanker nasofaring dapat terjadi pada setiap usia, sering ditemukan terutama pada usia 40-50 tahun. Angka kejadiannya pada laki-laki lebih banyak dari wanita dengan perbandingan antara 2 – 3 :1. Sampai sekarang etiologi kanker nasofaring belum jelas, virus *Epstein-Barr* (EBV) dinyatakan sebagai penyebab penyebab utama kanker nasofaring, virus dapat masuk ke dalam tubuh dan tetap tinggal tanpa menyebabkan suatu kelainan dalam jangka waktu yang lama, dibutuhkan mediator untuk mengaktifkan virus tersebut. Beberapa mediator yang berpengaruh terhadap timbulnya kanker nasofaring

adalah : faktor lain seperti genetik (keturunan/ras), sering kontak dengan bahan karsinogenik, konsumsi ikan asin atau makanan yang diawetkan dan didalamnya terdapat nitrosamin, keadaan sosial ekonomi yang rendah, radang kronis daerah nasofaring (Iskandar dkk., 1989).

b. Tanda dan gejala

Penting untuk mengetahui gejala dini karsinoma nasofaring, gejalanya dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu meliputi:

- 1) Gejala nasofaring berupa epistaksis ringan, pilek, atau sumbatan hidung.
- 2) Gejala telinga, berupa tinnitus, rasa tidak nyaman seperti rasa penuh, gangguan pendengaran, sampai nyeri di telinga.
- 3) Gejala saraf, berupa gangguan saraf otak, seperti diplopia, parestesia daerah pipi, neuralgia trigeminal, paresis/paralisis arkus faring, kelumpuhan otot bahu, dan sering tersedak.
- 4) Gejala atau metastasis di leher, berupa benjolan di leher (Roezin dan Syafril, 1990).

c. Stadium klinis

Pemeriksaan kanker nasofaring dapat dilakukan dengan :

- 1) Pemeriksaan foto tengkorak potongan anteroposterior, lateral menunjukkan masa jaringan lunak didaerah nasofaring.
- 2) Foto dasar tengkorak memperlihatkan destruksi atau erosi tulang di daerah fosa serebri media.
- 3) CT-Scan daerah kepala dan leher.

- 4) Pemeriksaan serologi.
- 5) Diagnosis pasti dilakukan dengan biopsy dari hidung atau mulut. Pemeriksaan darah tepi, fungsi hati, ginjal, dsb untuk mendeteksi metastasis. (Roezin dan Syafril., 1990)

Stadium klinis adalah dasar perkiraan penyakit sebelum dilakukan terapi, untuk mengetahui seberapa jauh penyebaran kanker harus ditegakkan secara histology dan dengan data pathologi lain seperti dengan biopsi, evaluasi terhadap fungsi syaraf *cranial* (khususnya untuk tumor pada nasofaring), untuk mengetahui lokasi tumor dapat dilakukan dengan resonansi magnetik atau CT-scan (Anonim, 2008).

Stadium klinis perlu ditetapkan agar dapat melakukan terapi pada pasien kanker nasofaring secara tepat sesuai tingkat penyebaran sel kanker. Sistem klasifikasi stadium kanker nasofaring menurut *The American Joint Commitee on Cancer* (AJCC) adalah dengan sistem TNM (Kris, 2009). Dalam sistem ini T menunjukkan kondisi tumor primer, N penilaian terhadap kemungkinan adanya metastasis pada kelenjar limfe regional, M menggambarkan metastasias pada organ lain.

Penetapan stadium klinis menurut *The American Joint Commitee on Cancer* (AJCC) tertera pada Tabel 1 dan klasifikasi stadium klinis kanker nasofaring berdasarkan sistem TNM menurut *The American Joint Commitee on Cancer* (AJCC) tertera pada Tabel 2.

Tabel 1. Stadium Klinis Kanker Nasofaring

STADIUM	TNM
Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium IIA	T2a, N0, M0
Stadium IIB	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T2a, N1, M0 T2b, N0, M0 T2b, N1, M0
Stadium III	T1, N2, M0 T2a, N2, M0 T2b, N2, M0 T3, N0, M0 T3, N1, M0
Stadium IVA	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Stadium IVB	beberapa T, N3, M0
Stadium IVC	T, beberapa N, M1

(Anonim^b, 2008)**Tabel 2. Klasifikasikan Stadium Klinis Kanker Nasofaring menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* adalah dengan sistem TNM**

TNM	INTERPRETASI
T	Tumor, menggambarkan keadaan tumor primer, besar dan luasannya
Tx	Tumor di lokasi primer tidak dapat dinilai
T0	Tak ada kanker di lokasi primer
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor terletak/terbatas di daerah nasofaring
T2	Tumor meluas ke jaringan lunak orafaring dan atau ke cavum nasi
T2a	Tanpa perluasan ke ruang parafaring
T2b	Dengan perluasan ke parafaring
T3	Tumor menyeberang struktur tulang dan/atau sinus paranasal
T4	Tumor meluas ke intrakranial, dan/atau melibatkan syaraf cranial, hipofaring, fossa infratemporal atau orbita.
N	Nodul, menggambarkan keadaan kelenjar limfe regional
Nx	Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar limfa regional
N1	Metastasis unilateral dengan nodus \leq 6 cm diatas fossa supraklavikula
N2	Metastasis bilateral dengan nodus \leq 6 cm, diatas fossa supraklavikula
N3	Metastasis nodus : N3a $>$ 6 cm N3b meluas sampai ke fossa supraklavikula
M	Metastase, menggambarkan metastase jauh
Mx	Jarak metastasis tidak dapat dinilai
M0	Tak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh

(Anonoim^b, 2008)

d. Penatalaksanaan kanker nasofaring:

Penatalaksanaan kanker nasofaring meliputi:

- 1) Radioterapi, merupakan pengobatan utama dan ditekankan pada penggunaan megavoltage dan pengaturan dengan computer. Penatalaksanaan pertama untuk karsinoma nasofaring adalah radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi (Roezin dan Syafril., 1990).
- 2) Kemoterapi sebagai terapi tambahan pada karsinoma nasofaring ternyata dapat meningkatkan hasil terapi. Terutama diberikan pada stadium lanjut atau pada keadaan kambuh.
- 3) Operasi, tindakan operasi pada penderita karsinoma nasofaring berupa diseksi leher radikal dan nasofaringektomi. Diseksi leher dilakukan jika masih ada sisa kelenjar pasca radiasi atau adanya kekambuhan kelenjar dengan syarat bahwa tumor primer sudah dinyatakan bersih (Iskandar dkk., 1989).

3. Kemoterapi

a. Prinsip dasar kemoterapi, bekerja dengan cara:

- 1) Merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat, yang dideteksi oleh jalur p53/Rb, sehingga memicu apoptosis.
- 2) Merusak aparatus spindel sel, mencegah kejadian pembelahan sel.
- 3) Menghambat sintesis DNA (Nafrialdi dan Sulistia, 2007).

b. Obat anti kanker

Antikanker diharapkan memiliki toksisitas selektif artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel jaringan normal. Terapi hanya dapat dikatakan

berhasil baik, bila dosis yang digunakan dapat mematikan sel tumor yang ganas dan tidak terlalu mengganggu sel normal yang berpoliferasi (Nafrialdi dan Sulistia, 2007).

Untuk mendapat hasil yang sebaik-baiknya obat yang diberikan kepada penderita hendaknya:

- 1) Tepat indikasi, indikasi pemberian obat antikanker adalah pada kanker sistemik.
- 2) Tepat jenis, untuk terapi obat yang diberikan adalah obat yang sensitif terhadap kanker itu (kemosensitif).
- 3) Tepat dosis, obat antikanker itu sangat toksis dan harus diberikan mendekati dosis toksis, karena itu dosisnya diberikan dengan tepat, pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat dengan rentang terapi sempit akan sangat beresiko menimbulkan efek samping, sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.
- 4) Tepat waktu, ada obat antikanker yang diberikan tiap hari atau dalam siklus 1 minggu, 2 minggu, 3 minggu, 4 minggu dan sebagainya. Untuk itu pemberiannya haruslah tepat waktu sesuai dengan siklusnya.
- 5) Tepat cara, cara pemberian obat ada bermacam-macam dan untuk penderita yang bersangkutan harus tepat caranya.

- 6) Waspada ESO (efek samping obat), karena obat kemoterapi sangat toksik maka untuk mendapat hasil yang maksimal dengan toksisitas yang minimal perlu waspada terhadap efek samping obat (Sukardja, 2000).

4. Klasifikasi dan mekanisme kerja obat anti kanker

a. Alkilator

Berkhasiat kuat terhadap sel-sel yang sedang membelah akibat gugus alkilnya yang reaktif, sehingga dapat merintangi penggandaan DNA dan pembelahan sel (Tjay dan Raharja, 2007).

- 1) Mustar Nitrogen, misalnya: Mekloretoamin, Siklofosfamid, Klorambusil.
- 2) Etilen dan Methilen, misalnya: Heksametilmelamin, Tiotepa.
- 3) Alkil sulfida, misalnya: Busulfan
- 4) Nitrosourea, misalnya: Streptozotosin, Karmustin.
- 5) Platinum : Cisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin.

b. Antimetabolit

Antipurin dan antipirimidin mengambil tempat purin dan pirimidin dalam pembentukan nukleosida. penggunaannya sebagai obat anti kanker didasarkan kenyataan bahwa metabolisme purin dan pirimidin lebih tinggi pada sel kanker dari sel normal, contoh:

- 1) Antagonis pirimidin, misalnya: 5-Fluorourasil, Floksubirin, Gempitabin.
- 2) Antagonis purin, misalnya: Merkatopurin, Tioguanin, Pentostatin.
- 3) Antagonis folat, misalnya: Metotreksat.

c. Produk Alamiah

Berbagai obat dari alam digunakan sebagai antikanker, antara lain:

- 1) Alkaloid Vinka (Vinkristin dan Vinblastin) berikatan secara spesifik dengan tubulin, komponen protein mikrobulus, spindle miotik dan memblok polimerisasinya. Akibatnya terjadi disolusi mikrotubulus, sehingga sel terhenti dalam metafase.
- 2) Taksan (parkitaksel dan dosetaksel) bekerja dengan mekanisme yang sama dengan alkaloid vinka.
- 3) Epipodofilotoksin (Etoposid dan teniposid), membentuk kompleks tersier dengan topoisomerase II dan DNA sehingga mengganggu pengabungan kembali DNA secara normal. Enzim tetap terikat pada ujung bebas DNA dan menyebabkan akumulasi potongan-potongan DNA, selanjutnya terjadi kematian sel.
- 4) Kamptotesin (irinotekan dan topotekan), bekerja menghambat enzim yang bertanggung jawab dalam proses pemotongan dan penyambungan kembali rantai tunggal DNA. Hambatan enzim ini menyebabkan kerusakan DNA.
- 5) Antibiotik
 - a) Antrasiklin (daunorubisin, doksorubisin, mitramisin) berinteraksi dengan DNA, sehingga fungsi DNA sebagai pertukaran sister chromatid terganggu dan untai DNA putus.
 - b) Aktinomisin, menghambat polimerase RNA yang dependen terhadap DNA, karena terbentuknya kompleks antara obat dengan DNA.

- c) Bleomisin bersifat sitotoksik berdasarkan kemampuannya memecah DNA *in vitro*.
- 6) Enzim asparaginasi merupakan katalisator enzim yang berperan dalam hidrolisis asparagin menjadi asam aspartat dan amonia, sehingga sel kanker kekurangan asparagin yang berakibat kematian sel. (Nafrialdi dan Sulistia, 2007)

Pada terapi kanker nasofaring biasa dilakukan radioterapi dikombinasikan dengan kemoterapi, adjuvant kemoterapi yang digunakan adalah cisplatin dan fluorouracil (Forastiere dkk., 2001).

5. Efek Samping Kemoterapi

Antikanker merupakan obat yang indeks terapinya sempit. Pada umumnya antikanker menekan pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit (Nafrialdi dan Sulistia, 2007).

Terapi dengan sitostatika menyebabkan *mielosupresi* sehingga dapat menimbulkan risiko infeksi (*neutropenia*) dan perdarahan (*trombositopenia*). Kerusakan pada membran mukosa menyebabkan nyeri pada mulut, diare dan stimulasi zona pemicu *kemotaksis* yang menimbulkan mual dan muntah. Semua kemoterapi bersifat teratogenik. Beberapa obat menyebabkan toksisitas yang spesifik terhadap organ, seperti ginjal (cisplatin) dan saraf (vinkristin). Perawatan

suportif dengan antagonis 5-HT₃, 5 Hidroksitriptamin (serotonin) dan steroid lebih mengatasi rasa mual (Davey, 2006).

6. Mual dan muntah

a. Etiologi dan patofisiologi

Mual dan muntah adalah manifestasi dini yang sering ditemukan dari toksisitas obat kemoterapi. Etiologi mual dan muntah dari banyak masalah yang berbeda, oleh karena itu pengatasannya juga berbeda, bisa sederhana atau bisa juga kompleks (DiPiro *and* Thomas, 2005). Pengontrolan mual dan muntah dibutuhkan sebagai salah satu pertimbangan penting pada pengobatan kanker dan terapi suportif (Pazdur, 2001).

Mual berhubungan dengan pergerakan lambung, yaitu pergerakan yang sulit pada rongga perut dan otot-otot di rongga dada. Muntah adalah pengeluaran paksa isi dalam perut dengan kekuatan penuh, disebabkan oleh gerakan peristaltik kembali *Gastro Intestinal*, gerakan ini memerlukan koordinasi kontraksi dari otot perut, *pylorus* dan *antrum*, kenaikan *cardiogastric*, menurunkan tekanan dan dilatasi *esophageal* (DiPiro dan Taylor, 2005). Selain disebabkan oleh kemoterapi kanker, mual dan muntah dapat disebabkan oleh obstruksi usus, ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, uremia, obat (digitalis, opium) dan metastase otak (Anonim, 2007).

b. Mekanisme mual muntah

Refleks yang menyebabkan muntah disebabkan oleh stimulasi dari reseptor pada *CNS* dan atau *gastrointestinal*. Area reseptor ini mengirim pesan

pada pusat muntah pada medulla, yang kemudian berkoordinasi dengan aksi muntah (Pazdur, 2001). Muntah yang diinduksi oleh berbagai zat kimia, obat sitostatik dan radiasi diperantai melalui CTZ (Schein, 1997). *Chemoreceptors trigger zone* (CTZ) juga berlokasi di medulla, berperan sebagai *chemosensor* dan diarahkan pada darah dan *CSF*. Area ini kaya akan berbagai reseptor *neurotransmitter* (Pazdur, 2001). Contoh dari reseptor-reseptor tersebut antara lain reseptor kolinergik dan histamin, dopaminergik, opiate, serotonin, neurokinin dan benzodiazepine. Agen kemoterapi, metabolitnya, atau komponen emetik lain menyebabkan proses muntah melalui salah satu atau lebih dari reseptor tersebut. (DiPiro dan Taylor, 2005)

c. Tipe mual muntah akibat kemoterapi

Empat susunan emetogenik pada pemberian obat sitostatika antara lain:

- 1) Mual muntah akut, biasanya terjadi saat pemberian sitostatika tanpa pengobatan antiemetik.
- 2) Mual muntah tertunda menggambarkan keterlambatan mual muntah akibat penggunaan terapi sitostatika cisplatin. Terjadi 2-6 hari setelah terapi.
- 3) Mual muntah yang berkelanjutan, biasanya untuk obat sitostatika emetogenik sedang, dapat menyebabkan mual muntah selama 2-3 hari.
- 4) Antisipator mual muntah, terjadi pada pasien yang merasa mual atau rasa tidak enak diperut dan cemas, padahal obat sitostatika belum diberikan.

(Jeffery dkk., 1998)

d. Klasifikasi agen kemoterapi berdasarkan emetogenisitasnya

Tabel 3 menunjukkan bahwa beberapa obat khemoterapi mengakibatkan efek mual muntah yang berbeda-beda sesuai dengan tingkatan emetogeniknya.

Tabel 3. Tingkat Emetogenik Obat-Obat KemoterapiAntikanker

Level Emetogenik	Agen	Dosis(mg/m ²)
Tinggi (frekuensi >90%)	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide Dacarbazine Procarbazine(oral) Mechlorethamine Kombinasi doxorubicin/epirubicin dengan cyclophosamid	> 250 ≥ 50 >1500
Sedang (frekuensi 30-90%)	Carboplatin Carmustin Cisplatin Cytarabin Doxorubicin Methotrexate Cyclophosphamide Cyclophosphamide(oral) Busulfan Epirubicin Ifosfamide	≤25 <50 >1000 >60 >1000 ≤1500 >4
Rendah (frekuensi 10-30%)	Cytarabine Doxorubin(liposomal) Etoposide Fludarabin (oral) 5 Fluorouracil Methotrexate Mitomycin Paclitaxel Cetuximab Docetaxel	100-200 ≤90 >50
Minimal (frekuensi < 10%)	Bleomicin Busulfan Capecitabine (oral) Chlorambucil (oral) Hydroxycarbamide/hydroxyurea Metrotrexate Tioguanin(oral) Viblastin Vincristine Valrubicin Pentostatin Interferon alfa Thioquanine(oral)	≤ 50

(DiPiro dan Taylor, 2005)

7. Antiemetika

Obat-obat yang mencegah mual dan muntah meliputi antagonis reseptor serotonin, seperti ondansetron, metoklopramide, glukokortikoid dan phenothiazine, obat-obat baru (seperti substansi P) yang berkembang. Lorazepam, sebuah benzodiazepin, yang dapat mengurangi kegelisahan selama adjuvant kemoterapi dan itu sangat sering membantu pada pasien dengan antisipasi mual dan muntah (Shapiro, 2001).

Berbagai mekanisme kerja antiemetika yang biasa digunakan untuk mengatasi mual dan muntah akibat kemoterapi diantaranya:

- a. Antagonis Serotonin: Ondansetron, granisetron, dolasetron mempunyai sifat lebih selektif terhadap antagonis reseptor 5HT₃. Semua sama-sama efektif pada pengendalian muntah karena agen kemoterapi, regimen dosis tunggal yang diberikan sebelum kemoterapi lebih efektif daripada regimen dosis ganda atau yang digunakan terus menerus. Efek samping ondansetron, granisetron dan dolasetron menunjukkan tingkat keamanan yang sangat baik. Toksisitasnya kecil yang meliputi sakit kepala, *konstipasi*, elevasi kadar enzim hepatik. Keefektifan agen-agen ini dalam mengontrol mual muntah pada semua agen kemoterapi mencapai 70%. Efikasi antagonis serotonin dilaporkan dapat mengontrol muntah sampai mencapai 30%-50% pada pasien yang menerima cisplatin (Pazdur, 2001).
- b. Deksametason: mekanisme aksi antiemetiknya belum diketahui secara pasti, dari sajian penelitian diketahui keefektifan dan keamanannya dalam pengatasan mual dan muntah (emetika). Deksametason ideal untuk digunakan pada

- kombinasi regimen dosis antiemetika dan dapat pula sebagai dosis tunggal untuk pasien yang menerima kemoterapi dengan resiko emetik menengah (Pazdur, 2001). Deksametason memiliki keberhasilan dalam terapi mual dan muntah yang disebabkan kemoterapi baik sebagai agen tunggal atau dikombinasikan dengan antagonis serotonin (Pazdur, 2001).
- c. Fenotiazin, digunakan untuk mengobati mual muntah karena kemoterapi dengan emetogenisitas ringan, misalnya : proklorperazin, klorpromazin (Dipiro dan Thomas, 2005).
- d. Metoklopramide: terbukti aman dan lebih efektif ketika diberikan dalam bentuk intra vena dosis tinggi. Hingga baru-baru ini, diketahui metoklopramid memiliki fungsi sebagai sebuah antiemetika yang bekerja melalui blockade dari reseptor dopamin (Pazdur, 2001).
- e. Lorazepam: sekalipun lorazepam dan beberapa benzodiazepine adalah merupakan agen antiansietas, tapi obat-obat itu bermanfaat sebagai tambahan untuk terapi antiemetika, tetapi obat-obat tersebut tidak boleh digunakan sebagai agen tunggal untuk mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi (Pazdur, 2001).
- f. Antagonis selektif reseptor neurokinin-1 (NK-1)
- Reseptor NK-1 menunjukkan sebagai kelas baru sebagai antiemetik yang digunakan sebagai terapi mual dan muntah baik itu tipe akut atau tertunda (Nurrochmad, 2004). Aprepitant mempunyai potensi interaksi dengan berbagai macam obat karena aprepitant adalah substrat, inhibitor moderat dan

penginduksi sitokrom isoenzym CYP3A4 dan CYP2C9 (DiPiro dan Taylor, 2005)

Penatalaksanaan mual muntah paska kemoterapi dapat dilaksanakan berdasarkan standar terapi yang telah ada. Beberapa versi terapi yang dapat digunakan sebagai terapi standar anti mual muntah, yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah Protokol Kemoterapi RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

8. Kerasionalan Penggunaan Obat

Penggunaan obat dikatakan rasional jika tepat dan memenuhi persyaratan-persyaratan tertentu. Masing-masing persyaratan mempunyai konsekuensi yang berbeda-beda. Seperti kekeliruan dalam menegakan diagnosis akan memberikan konsekuensi berupa kekeliruan dalam menentukan jenis pengobatan (Anonim, 2006). Secara praktis penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:

a. Tepat Indikasi :

Pemilihan obat yang didasarkan pada indikasi adanya suatu gejala atau diagnosis penyakit yang akurat.

b. Tepat Pasien :

Pemilihan obat disesuaikan dengan kondisi fisiologi dan patologis pasien dengan melihat ada atau tidaknya kontra indikasi.

c. Tepat Obat :

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

d. Tepat Dosis :

Dosis cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat dengan rentang terapi yang sempit akan sangat berisiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Anonim, 2006).