

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Penyakit Kanker Lidah

2.1.1 Definisi Kanker Lidah

Kanker lidah adalah neoplasma ganas yang berasal dari jaringan epitel mukosa lidah, dengan sel-selnya berupa karsinoma sel skuamosa (sel epitel pipih berlapis), serta dapat terkait dengan beberapa penyakit tertentu yang bersifat premaligna. Kanker ini dapat menginfiltrasi jaringan di sekitarnya dan juga dapat melakukan metastasis melalui jalur limfatik dan hematogen (Lathifah et al., 2021).

Kanker lidah yang paling umum adalah tipe karsinoma sel skuamosa, sementara jenis lainnya jarang ditemui. Insidensi kanker lidah cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Karsinoma sel skuamosa sering kali muncul secara klinis sebagai plak keratosis, ulserasi, tepi lesi yang keras, dan kemerahan. Umumnya, kondisi ini terjadi pada usia sekitar 60 tahun, meskipun kini ada pergeseran menuju usia yang lebih muda. Selain itu, penggunaan gigi palsu yang tidak sesuai, kebersihan mulut yang buruk, radang kronis, dan faktor genetik juga dapat berkontribusi sebagai penyebab kanker lidah (Sari & Purwanza, 2022).

Karsinoma sel skuamosa adalah neoplasma ganas yang berasal dari keratinosit suprabasal pada epidermis. Jenis kanker ini bisa menyerang jaringan yang ada di bawah kulit. Neoplasma tersebut termasuk dalam kategori neoplasma non-melanoma dan menempati posisi kedua setelah karsinoma sel basal (Yusuf & Sufiawati, 2022).

Karsinoma sel skuamosa sering kali menyebarkan metastasis ke kelenjar getah bening di sekitarnya. Kelenjar getah bening umumnya terletak pada ketiak, bagian belakang kepala, dagu, pangkal paha, belakang telinga, perut, leher, dan dada.

2.1.2 Etiologi

Beberapa faktor yang dapat berperan terhadap munculnya karsinoma lidah adalah sebagai berikut :

1. Tembakau

Penggunaan tembakau dalam jangka panjang merupakan faktor utama yang signifikan dan sangat berkaitan dengan perkembangan karsinoma lidah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hampir 90% pasien karsinoma lidah memiliki riwayat penggunaan tembakau, dan risiko ini meningkat seiring dengan kebiasaan merokok. Diperkirakan, insiden karsinoma lidah pada perokok terjadi enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok (Kolintama et al., 2022).

Tembakau dapat digunakan baik dengan cara dikunyah maupun dihisap. Efek dari penggunaan tembakau yang tidak dibakar ini sangat terkait dengan munculnya leukoplakia serta lesi mulut lainnya, termasuk pada lidah. Tembakau mengandung berbagai molekul, seperti polonium (MN), hidrokarbon, nitrosopralin, polisiklik, nitrosodietanolamin, dan juga nitrosamin (Kolintama et al., 2022).

Efek karsinogenik yang dihasilkan tembakau sebagian besar disebabkan oleh zat-zat kimia yang terkandung dalam asap rokok. Asap rokok dapat menyebabkan perubahan genetik, termasuk gangguan kromosom, kerusakan pada rantai DNA, terjadinya pembentukan mikronuklei, mutasi gen, hingga perubahan pada kromatin. Mutasi gen ini dapat menyebabkan aktivasi onkogen yang berlebihan, gangguan dalam proliferasi sel, penolakan fase G-S, G-M, dan M dalam siklus sel, serta menghambat apoptosis dan kelangsungan hidup sel. Sementara itu, mutasi gen juga dapat mengaktifkan tumor supresor dimana biasanya berfungsi untuk mencegah transformasi sel menjadi ganas.

Salah satu senyawa utama yang bersifat mutagen dalam asap rokok adalah nitrosamin. Senyawa kimia lainnya adalah nitrosamin spesifik tembakau (TSNAs) yang berasal dari alkaloid utama tembakau, seperti nikotin, nornikotin, anabasin, dan anatabin. Nitroso-komposit, hidrokarbon aromatic polisiklik heterosiklik amin, dan berbagai bahan lain yang dapat menyebabkan mutasi dan

kerusakan pada tubuh dapat ditemukan dalam asap rokok. Dalam tubuh manusia, beberapa dasar karsinogen dan mutagen dimetabolisme menjadi bentuk yang lebih aktif, yang mana dapat menyebabkan gangguan kromosom

2. Alkohol

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsumsi alkohol yang tinggi dan terjadinya karsinoma sel skuamosa lidah. Minuman beralkohol mengandung zat karsinogenik seperti etanol, nitrosamin, dan kontaminan urethane. Alkohol berfungsi sebagai pelarut yang dapat meningkatkan permeabilitas sel terhadap bahan karsinogen dari tembakau. Selain itu, alkohol juga merupakan salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya leukoplakia, karena penggunaannya dapat menyebabkan iritasi pada mukosa. Penggunaan alkohol dalam jangka panjang dapat meningkatkan respons enzim sitokrom P450, yang berperan dalam mengubah protokarsinogen menjadi karsinogen. Mekanisme lain yang mungkin terjadi adalah penurunan aktivitas makrofag dan pengurangan jumlah T limfosit. Alkohol juga dapat menurunkan aktivitas enzim yang berperan dalam perbaikan DNA sehingga dapat menyebabkan peningkatan dalam kerusakan kromosom (Lathifah et al., 2021).

3. Kombinasi antara kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol menciptakan efek sinergis yang meningkatkan risiko terjadinya karsinoma lidah. Alkohol dapat menyebabkan dehidrasi dan sensasi panas yang berdampak pada selaput lendir mulut. Peningkatan permeabilitas mukosa ini menyebabkan rangsangan kronis, yang mengakibatkan proses kerusakan dan pemulihan jaringan yang berulang, sehingga mengganggu keseimbangan sel dan menyebabkan displasia pada sel (Lathifah et al., 2021).

4. Infeksi virus

Virus dapat menyebabkan kanker dengan mengubah struktur DNA dan kromosom pada sel yang terinfeksi. Virus human papillomavirus

(HPV) terkait dengan perkembangan karsinoma lidah. Subtipe HPV 16, 18, 31, dan 33 adalah yang paling sering dilaporkan berhubungan dengan munculnya displasia dan karsinoma sel skuamosa. Human papillomavirus adalah virus DNA rantai ganda yang menyerang sel epitel (Dyah Aliza, 2022).

5. Faktor gigi dan mulut

Kondisi kebersihan rongga mulut yang buruk juga berkontribusi pada perkembangan karsinoma lidah. Iritasi kronis yang terus-menerus disebabkan oleh gigi yang kasar atau tajam, gigi yang berlubang, akar gigi, dan gigi palsu yang tidak terpasang dengan baik dapat memicu terjadinya kanker (Yusuf & Sufiawati, 2022).

2.1.3 Patofisiologi

Kanker lidah disebabkan oleh berbagai faktor yang dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori: faktor eksternal, faktor genetik, dan faktor non-genetik. Faktor eksternal mencakup penggunaan tembakau, alkohol, infeksi jangka panjang, serta trauma klinis. Faktor non-genetik mencakup faktor fisik seperti sinar ultraviolet, serta faktor biologis seperti virus (misalnya, papillomavirus yang ditransmisikan melalui hubungan seksual, hepatitis), parasit, dan bakteri.

Faktor-faktor ini dapat menimbulkan stimulasi karsinogenik yang menyerang sel-sel skuamose pada mukosa mulut yang tidak dilindungi oleh keratin. Pada mukosa mulut tersebut, zat-zat karsinogen dapat terakumulasi dan berkembang biak secara tidak terkontrol. Kanker lidah yang menyerang radix linguae biasanya tidak menunjukkan gejala awal sampai penyakit berkembang dan menyebabkan nyeri saat menelan serta keterbatasan gerakan lidah. Kanker pada bagian belakang lidah (radix linguae) cenderung bermetastasis ke area leher. Sementara itu, ketika kanker menyerang corpus linguae, tanda yang paling umum adalah adanya bercak putih pada lidah yang sulit dihilangkan, yang kemudian dapat berkembang menjadi ulkus yang mudah berdarah. Kanker pada bagian anterior (corpus linguae) lebih sering bermetastasis ke kelenjar getah bening submental dan submandibular, namun juga dapat menyebar ke paru-paru dan abdomen (Suyatno, 2020).

Sebagian besar karsinoma sel skuamosa terdiri dari karsinoma dengan tingkat perubahan bentuk sedang maupun yang tidak berubah bentuk. Metastasis limfogen bisa terjadi oleh lebih dari setengah kasus karsinoma lidah. Metastasis bilateral dan kontralateral mungkin terjadi melewati pembuluh limfatik yang melintasi garis median. Lokasi karsinoma sel skuamosa di rongga mulut dibedakan sesuai letak anatomis, dengan ventral lidah, bagian lateral, dan area perbatasan dengan dasar mulut menjadi yang paling rentan terhadap kanker. Gejala yang mendorong penderita karsinoma lidah untuk berkonsultasi dengan dokter termasuk adanya pembengkakan ulkus yang dapat diraba, nyeri pada lidah, serta perubahan warna putih atau merah pada lidah. Penderita juga mungkin merasakan nyeri yang menjalar ke leher atau telinga, mengalami pembengkakan di leher, dan menghadapi kesulitan atau nyeri saat mengunyah dan menelan. Secara klinis, kanker lidah dapat muncul dengan berbagai cara. Umumnya, kanker ini bersifat eksofitik dan sering kali disertai ulserasi yang dalam serta tepi yang menonjol. Bercak leukoplakia juga dapat terlihat di sekitarnya (Setianingtyas et al., 2020).

2.1.4 Klasifikasi

Dalam menentukan ukuran tumor utama, seberapa jauh kanker telah menyebar, dan dimana lokasinya, sistem yang digunakan adalah *American Join Commite For Cancer Staging and End Result reporting (AJCCS)*. Sistem yang digunakan adalah T.N.M yakni T (Tumor primer), N (Pembesaran Limfonodi Regional), M (Metastasis jauh).

1. T – Tumor primer

- a) TX : Tumor primer tidak dapat dinilai
- b) T0 : Tidak tampak tumor
- c) Tis : Karsinoma insitu
- d) T1 : Tumor berukuran ≤ 2 cm
- e) T2 : Tumor berukuran > 2 cm tetapi < 4 cm
- f) T3 : Tumor berukuran > 4 cm, untuk karsinoma orofaring T3 termasuk keterlibatan ke epiglotis
- g) T4 : Tumor melibatkan tulang kortikal, nervus alveolar

inferior, dasar rongga mulut, kulit muka (seperti dagu dan hidung)

- h) T4a : Tumor menginvasi struktur yang berdekatan (tulang kortikal, muskulus ekstrinsik lidah, sinus maksila, dan kulit muka
- i) T4b : Tumor menginvasi masticator space, pterygoid plates, atau skull base dan atau mencederai arteri karotis interna

2. N – Pembesaran Limfonodi Regional

- a) NX : Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
- b) N0 : Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
- c) N1 : Metastasis ipsilateral tunggal, ≤ 3 cm
- d) N2a : Metastasis ipsilateral tunggal dengan ukuran > 3 cm, tetapi < 6 cm
- e) N2b : Metastasis ipsilateral multiple berukuran < 6 cm
- f) N2c : Metastasis bilateral atau kontralateral < 6 cm
- g) N3 : Metastasis limfonodi regional berukuran > 6 cm

3. M – Metastasis jauh

- a) MX : Metastasis jauh tidak dapat dinilai
- b) M0 : Tidak dapat metastasis jauh
- c) M1 : Terdapat metastasis jauh

Dari sistem TNM di atas, maka derajat tumor dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 2.1 Derajat Tumor Stadium

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0

	T3	N1	M0
Stadium IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IVb	Semua T	N3	M0
	T4b	Semua N	M0
Stadium IVc	Semua T	Semua N	M1

2.1.5 Manifestasi Klinis

1. Tanda awal biasanya berupa ulkus yang tidak kunjung sembuh. Selanjutnya, ulkus tersebut dapat meningkat dan menekan atau menyerang jaringan di sekitarnya, sehingga menyebabkan nyeri lokal, nyeri telinga pada sisi yang sama, serta nyeri pada area mandibula (Nurviana, 2020).
2. Setelah kanker menyerang otot-otot yang ada, kemudian lidah akan mengalami pergerakan yang terbatas. Hal ini mengakibatkan proses menelan bolus makanan dan berbicara terganggu. Kanker ini juga dapat menyerang jaringan di sekitarnya, seperti tonsil, dasar lidah, dan bagian bawah mulut (FOM) (Medawati, 2021).
3. Pasien mungkin mengalami nyeri saat ditekan, kesulitan dalam mengunyah, menelan, dan berbicara, batuk dengan dahak yang mengandung darah, atau pembesaran kelenjar getah bening di leher (Widnyani et al., 2020).

2.1.6 Gejala Dini Kanker Lidah

Sebagian besar kasus kanker lidah terjadi pada area mukosa. Gejala awal dari kanker lidah mencakup rasa tidak nyaman pada lidah, rasa nyeri, serta munculnya lesi berukuran 1-2 cm. Gejala kanker lidah dapat dibagi menjadi tiga kategori: sariawan, eksternal, dan infiltrasi. Gejala eksternal ditandai dengan bisul yang dibarengi nyeri, serta nyeri yang menjalar ke bagian telinga dan temporal. Lesi pun dapat mengalami komplikasi jika

terinfeksi, yang mungkin menyebabkan pendarahan, bau tidak sedap, keterbatasan fungsi lidah, kesulitan makan, kesulitan berbicara, dan kesulitan dalam mengontrol air liur (Wibowo et al., 2022).

2.1.7 Gejala Kanker Lidah Berlanjut

Di tahap ini, kanker telah berkembang melampaui bagian tengah lidah dan menyebar ke kelenjar getah bening. Jalur penyebarannya biasanya menuju kelenjar getah bening servikal, disertai dengan kelenjar getah bening submental dan kelompok kelenjar getah bening lainnya. Penyebaran ini terjadi dengan cukup cepat, sehingga penting untuk segera mendapatkan pengobatan sebelum kondisi semakin parah. Para ahli di Guangzhou Modern Cancer Hospital menyarankan agar jika Anda merasakan gejala, segeralah berkonsultasi dengan dokter untuk menghindari penundaan dalam pengobatan (Wibowo et al., 2022).

2.1.8 Komplikasi

1. Komplikasi akut

a) Mukositis

Inflamasi pada mukosa mulut yang ditandai dengan eritema dan ulserasi, biasanya ditemukan pada pasien yang menjalani terapi kanker. dikenal sebagai mukositis oral. Pasien biasanya mengeluh rasa sakit pada mulutnya, dan kondisi ini dapat berdampak pada kesehatan dan kualitas hidup pasien.

b) Kandidiasis

Pada pasien yang menjalani radioterapi, infeksi oportunistik seperti kandidiasis oral yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans* sangat mudah terjadi. Infeksi ini dapat terjadi pada 17–29% pasien.

c) Dysgeusia

Respon awal yang terjadi adalah hilangnya kemampuan pengecap, yang salah satunya dapat disebabkan oleh terapi radiasi.

d) Xerostomia

Xerostomia atau mulut kering dilaporkan oleh 80% pasien yang menjalani radioterapi. Gejala xerostomia ini dapat bertahan hingga setelah radioterapi selesai, dengan rata-rata berlangsung selama 251 hari setelah perawatan, tergantung pada dosis yang diterima oleh kelenjar saliva dan volume jaringan kelenjar yang terpapar radiasi.

2. Komplikasi kronis

a) *Caries* gigi

Pasien yang menerima radioterapi dapat mengalami karies gigi. Karies gigi akibat paparan radiasi, juga dikenal sebagai karies radiasi, adalah jenis yang paling berbahaya dan muncul dengan cepat. Karies gigi biasanya muncul dan berkembang pada tiga hingga enam bulan setelah terapi radiasi, dan pada tiga hingga lima tahun kerusakan total pada semua gigi terjadi.

b) Osteoradionekrosis

Efek jangka panjang radioterapi adalah osteoradionekrosis, yang merupakan nekrose iskemik tulang akibat radiasi yang menyebabkan kehilangan banyak struktur tulang, yang menyebabkan rasa sakit.

c) Nekrosis pada jaringan lemak

Nekrosis pada jaringan lunak merupakan komplikasi oral kronis lainnya yang dapat terjadi. Ini merupakan alasan mengapa 95% kasus osteoradionekrosis dikaitkan dengan nekrose pada jaringan lunak. Ulser yang muncul pada jaringan yang teradiasi tanpa proses keganasan (maligna) dikenal sebagai nekrose jaringan lunak. Sampai nekrose berkurang, evaluasi rutin sangat penting karena tidak ada kekambuhan. Dosis radiasi, durasi, dan volume kelenjar yang teradiasi memengaruhi timbulnya nekrose pada jaringan lunak ini. Reaksi kronis biasanya menahun dan tidak dapat diperbaiki, sedangkan reaksi akut terjadi selama terapi dan biasanya dapat diperbaiki.

2.1.9 Pemeriksaan Penunjang

1. Lincisional biopsy

Biopsi insisional dilakukan dengan mengambil sampel dari kedua area yang sehat dan yang terkena kanker, sehingga dapat diketahui lokasi kanker. Namun, salah satu kerugiannya adalah pembuluh darah yang terbuka, yang dapat mempermudah penyebaran kanker. Di sisi lain, manfaatnya adalah untuk mengidentifikasi batas kanker guna terapi lanjutan. Jenis biopsi ini dapat diterapkan pada kanker lidah yang masih kecil dan mungkin belum mengalami metastasis. Jaringan sehat dipotong dengan jarak 1-1,5 cm dari jaringan yang dicurigai kanker. Hasil ekstraksi kemudian ditempatkan pada gabus, yang berarti cukup bersih. Sampel tersebut dikirim ke patologi anatomi setelah kasa yang dilapisi formalin diletakkan di atas preparat untuk mencegahnya melengkung dan menjaga topografi tetap utuh. Sampel dipotong menjadi tujuh preparat dan dievaluasi untuk menentukan bagian mana yang mungkin perlu diekstraksi kembali. Setelah pemeriksaan ini (biopsi insisional), pemeriksaan patologi anatomi dilakukan untuk menentukan apakah tumor tersebut ganas atau tidak.

2. Brush biopsy

Dalam prosedur ini, sampel diambil dari permukaan mukosa yang tampak abnormal. Proses ini dilakukan dengan menggunakan alat berbentuk sikat untuk mengumpulkan sel epitel mukosa, kemudian menempatkan sampel tersebut pada slide dan melakukan fiksasi sebelum mengirimnya ke laboratorium. Sementara pengambilan sampel menggunakan skapel dan jarum biopsi dapat menunjukkan kanker yang sudah terlihat, pengambilan sampel pada individu dengan lesi atau kecurigaan lesi yang memiliki faktor risiko kanker mulut, menggunakan brush biopsy justru menunjukkan sebaliknya.

3. Teknik cahaya khemoluminesen

Setelah sebelumnya diwarnai dengan asam asetat, jaringan yang diduga kanker disinari dengan khemoluminesen. Hasilnya adalah jaringan yang terkena kanker atau jaringan yang tidak normal akan memiliki gambaran opak “acetowhite”

2.1.10 Penatalaksanaan

Evaluasi yang akurat terhadap tanda dan gejala sangat penting untuk dilakukan, dan dapat mencakup tindakan biopsi serta pemantauan berkala. Operasi dilakukan dengan melakukan biopsi insisi menggunakan skapel jika lesi berukuran 5 mm. Teknik ini dianggap efisien karena hanya mengambil sedikit sampel, sehingga tidak merusak jaringan di sekitarnya. Jika ukuran tumor sangat kecil, biopsi insisi atau eksisi dapat dilakukan. Namun, karena sulit untuk membedakan antara displasia dan karsinoma, disarankan untuk memilih biopsi insisi (Stepan et al., 2023).

Jika hasil biopsi menunjukkan adanya sel karsinoma skuamosa (ditemukan invasi sel displasia ke dalam jaringan ikat), tenaga medis dapat melakukan intervensi dalam pengobatan kanker. Salah satu terapi yang mungkin dilakukan yaitu pembedahan atau terapi radiasi. Kadang-kadang, kemoterapi juga digunakan sebagai pengobatan tambahan, meskipun terdapat beberapa jenis tumor yang kurang responsif terhadap terapi ini (Stepan et al., 2023).

Pemilihan jenis pengobatan sangat bergantung pada stadium kanker, apakah itu stadium awal (terlokalisasi dan kecil) atau stadium lanjut (menyebarkan dan besar). Evaluasi menggunakan teknik pencitraan berkualitas tinggi, seperti MRI (magnetic resonance imaging) dan CT scan (Computed Tomography), sangat penting. Selain itu, teknik terbaru seperti PET (Positron Emission Tomography) dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis hingga ke kelenjar getah bening. Teknik ini membantu tenaga medis dalam membedakan jenis kanker, merencanakan terapi, serta menentukan perkembangan penyakit selanjutnya. Metode laser dapat sangat bermanfaat dalam terapi kanker dan pengendalian leukoplakia. Upaya pencegahan yang dilakukan dengan menggunakan analog vitamin A (retinoid) dan antioksidan lainnya (seperti vitamin C dan E, serta beta

karoten) dinilai kurang efektif. Secara teori, antioksidan dapat melindungi sel-sel tubuh dari radikal bebas, yang merupakan promotor terjadinya mutagenesis kromosom dan karsinogenesis. Namun, masalah utama dalam penggunaan antioksidan adalah toksisitas dan kemungkinan kekambuhan jika penggunaannya tidak dilakukan secara berkelanjutan. Dosis, regimen, dan kondisi pasien sangat mempengaruhi efektivitas antioksidan. Metode nutrisi melalui diet yang kaya buah-buahan dan sayuran juga dapat diterapkan, karena makanan tersebut mengandung antioksidan serta protein penekan sel yang dapat membantu mengurangi aktivitas mutagenesis dan karsinogenesis. Pemantauan dan pengendalian lesi pra-kanker akan efektif dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas kanker di mulut (Stepan et al., 2023).

2.2 Konsep Kemoterapi

2.2.1 Definisi Kemoterapi

(Parade & Pradjoko, 2019) menjelaskan bahwa kemoterapi yang juga disebut "kemo" adalah jenis pengobatan kanker yang menggunakan obat atau hormone sitotoksik untuk menghentikan proliferasi sel kanker. Ini berbeda dari terapi radiasi dan pembedahan. Kemoterapi dapat digunakan dengan baik untuk penyakit yang didanai dan dilokalisasi. Pasien kanker dapat menerima tiga jenis kemoterapi, yaitu:

1. Kemoterapi primer yakni kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan medis lainnya dilakukan, seperti operasi atau radioterapi.
2. Kemoterapi adjuvant, kemoterapi yang diberikan setelah tindakan operasi atau radioterapi dilakukan. Tujuan dari tindakan ini adalah untuk membunuh sel-sel kanker yang masih tersisa atau metastasis kecil.
3. Kemoterapi neoadjuvant, kemoterapi yang diberikan sebelum operasi atau radioterapi, lalu dilanjutkan dengan kemoterapi untuk mengurangi ukuran massa kanker, sehingga memperbaiki kemampuan operasi atau radioterapi.

Pasien yang sudah mengalami kaheksia atau mprbid tidak selalu diminta untuk memulai pemberian kemoterapi baru karena penyakit yang sudah sistemik atau metastatik. Perawatan harus diberikan segera setelah tanda-tanda penyakit kanker muncul, seperti nyeri akibat penekanan syaraf atau sesak akibat metastase paru-paru. Kemoterapi juga harus diberikan segera pada pasien yang tidak simptomatis. Meskipun demikian, durasi pengobatan bergantung pada sejumlah variabel, termasuk stadium dan jenis kanker, kondisi kesehatan pasien, dan rejimen kemoterapi yang diresepkan.

Terdapat beberapa pemeriksaan yang harus dilakukan baik itu sebelum maupun sesudah pasien menjalani kemoterapi, diantaranya adalah audiogram, darah tepi, fungsi ginjal, maupun fungsi hepar

Rasionalisme dibalik pemberian kemoterapi sebagai pengobatan kanker yakni kemampuannya dalam membunuh sel kanker secara selektif. Adapun hipotesis dasar sel killer sebagai berikut :

- 1) Daya tahan pasien kanker berbanding terbalik dengan jumlah sel kanker yang ada.
- 2) Dalam kebanyakan obat, ada korelasi diantara dosis yang diberikan dengan kemampuan sel-sel kanker untuk dieradikasi. Satu sel kanker memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri sehingga pada akhirnya dapat menyebabkan kematian.
- 3) Tidak peduli populasi sel kanker, dosis kemoterapi tertentu mematikan sel-sel kanker dalam fraksi yang konstan.

Prinsip keempat yang berkaitan dengan pembunuhan sel kanker melalui sitostatik mengikuti genetik sel yang awal, seperti pengobatan yang mengurangi populasi sel dari satu juta menjadi 103 sel dan kemudian mengurangi populasi dari 1000 menjadi satu.

Dengan demikian, pengobatan pertama adalah yang paling efektif dalam menurunkan populasi sel. Oleh karena itu, dosis yang

diberikan harus setinggi mungkin sampai mencapai batas toleransi bost atau mulai terapi pada saat populasi sel paling kecil.

2.2.2 Macam-Macam Kemoterapi

1. Terapi Kombinasi

Data ketahanan hidup dan laju respons ditingkatkan melalui terapi kombinasi. Dengan menghentikan klon yang resisten, kemoterapi kombinasi lebih efektif. Menggabungkan obat fase spesifik dan nonspesifik akan meningkatkan efek sitolitik, membunuh sel dalam fase pembelahan dan inaktif.

a) Prinsip kemoterapi kombinasi :

1. Obat yang dipilih merupakan obat yang aktif secara individual
2. Obat tersebut harus mempunyai toksisitas yang berbeda
3. Kombinasi obat semestinya rasional secara biokimiawi

b) Penilaian yang harus dilakukan sebelum pengobatan kemoterapi pada penderita kanker.

1. Penegakan diagnosis
2. Penentu stadium
3. Penetapan status penampilan

Status penampilan pasien menunjukkan tingkat efektifitas pasien, seberapa jauh penyakit kanker mempengaruhi pasien, dan bagaimana pengobatan berdampak pada keadaan umum pasien.

2.2.3 Spesifikasi kemoterapi terhadap fase dan siklus sel

Kemoterapi dapat digolongkan berdasarkan mekanisme kerja obat pada siklus sel ataupun pada fase tertentu dari siklus sel

1. Obat kemoterapi fase spesifik

Jenis obat ini membunuh sel di fase tertentu dari siklus sel dengan sangat baik. Sifat-sifatnya seperti daya bunuh obat hanya dapat digunakan sekali. Obat yang bekerja harus pada satu fase siklus sel, jadi jika obat diberikan dalam jangka waktu yang lama atau

diberikan secara berulang untuk meningkatkan jumlah sel agar dapat masuk fase tertentu, dosis tidak akan meningkat.

2. Obat kemoterapi spesifik siklus sel

Obat-obatan jenis ini bekerja pada sel-sel yang aktif sepanjang siklus sel, tetapi tidak bekerja pada fase tertentu dari siklus sel. Grup ini terdiri dari alkil, antibiotik, dan antitumor.

3. Obat-obat non spesifik siklus sel

Obat ini efektif pada semua sel, tidak peduli siklus sel mana yang digunakan. Itu bekerja pada sel-sel pada fase G 0.

2.2.4 Obat-obat kemoterapi yang bersifat vesiken

Tabel 2.2 Obat-obat kemoterapi yang bersifat vesiken

Nama generic	Nama dagang
Dactinomycin	Cosmegen
Danurubicin	Uribidine
Doxorubicin	Adriamycin
Idarubicin	Edamycin
Mecklorethamin	Mustragin
Mitomycin	Mutamycin
Vinblastine sulfat	Velban
Vincristine sulfat	Oncovin
Vindesin sulfat	Eldisine

(Sumber : (Parade & Pradjoko, 2019)

2.2.5 Cara Pemberian Kemoterapi

Sebelum pemberian obat kemoterapi, perlu dilakukan evaluasi terlebih dahulu, antara lain sebagai berikut :

1. Evaluasi terhadap jaringan di sekitar jarum infus harus dilakukan, dan jika dibalut, maka pembalut tersebut harus dibuka.
2. Kanula harus terpasang dengan baik.
3. Menginstruksikan pasien untuk segera menginformasikan dokter jika mereka mengalami keluhan selama pengobatan, seperti rasa panas, sensasi seperti tersengat, atau gatal pada lokasi penyisipan jarum atau sepanjang vena. Namun, Setiati (2014) memberikan

penjelasan tentang berbagai metode pemberian kemoterapi. Setiap metode didasarkan pada jenis keganasan yang diobati, lokasi keganasan, dan jenis sitostatika yang diperlukan.

a) Pemberian melalui oral

Chlorambucil dan etoposide (VP-16) adalah beberapa jenis kemoterapi yang telah dikemas untuk diberikan secara oral. Diberikan pada pasien dengan kanker ovarium yang kambuh setelah menggunakan takson dan platinum.

b) Pemberian melalui intravena

Pemberian melalui intravena diberikan dengan bolus secara perlahan-lahan atau bisa dengan infus.

c) Pemberian melalui intramuscular

Pemberian melalui cara ini dilakukan dengan pemasangan reservoir subkutan secara bedah dan melalui kateter ventrikular (SRVC). Terapi ini ditujukan untuk mengobati meningitis neoplastik, tumor padat, serta sebagai obat pencegahan untuk limfoma dan leukemia dengan risiko tinggi. Obat-obat yang digunakan termasuk metotreksat, tiotepa, dan sitarabin.

d) Pemberian secara intraperitoneal

Mebutuhkan alat khusus yang disebut kateter intraperitoneal, metode ini juga jarang digunakan. Dalam terapi ini, obat-obatan seperti sisplatin atau karboplatin, metotreksat, dosorubisin, paklitaksel, dan interferon alfa digunakan.

e) Pemberian melalui intra arterial

Kemoterapi intra-arteri (IAC) adalah prosedur di mana obat kemoterapi disuntikkan langsung ke jaringan kanker melalui pembuluh darah arteri dengan menggunakan kateter dan sistem pencitraan X-ray untuk memantau arteri. Metode IAC ini efektif digunakan baik sebagai pengobatan

primer maupun sekunder (setelah radiasi atau kemoterapi intravena).

f) Pemberian melalui intravesical

Terapi intravesikal dengan ajutan profilaksis dan etiologis bertujuan untuk mencegah kekambuhan serta mengendalikan karsinoma in situ dan karsinoma superfisial yang tidak dapat dioperasi.

2.2.6 Mekanisme Umum Kerja Obat Kemoterapi

Penggunaan obat kemoterapi untuk kanker bertujuan untuk mencegah atau menghentikan perkalian sel kanker serta invasi dan metastasis. Kemoterapi harus semaksimal mungkin menghambat pertumbuhan sel kanker sambil membahayakan sel-sel normal karena proliferasi terjadi pada beberapa sel organ normal, seperti sumsum tulang, epitel mukosa, dan folikel rambut. Dalam proses inhibisi proliferasi sel dan pertumbuhan kanker dapat terjadi pada beberapa tingkat proses dalam sel yakni sintesis makromolekul, organ dalam sitoplasma, serta fungsi sintesis membran sel. Kebanyakan obat sitotoksik memiliki efek yang utama terhadap proses sintesis dan fungsi molekul makroseluler, yakni proses sintesis DNA, RNA, atau protein maupun mempengaruhi kinerja molekul tersebut. Proses tersebut cukup dapat menimbulkan kematian sel.

2.2.7 Efek Samping Pemberian Kemoterapi

1. Efek samping pada saluran gastrointestinal

Efek samping saluran pencernaan yang paling umum yang diderita pasien adalah mual muntah, yang dapat bertahan hingga satu hari setelah obat kemoterapi diberikan. Sel-sel epitelium yang melapisi rongga mulut rentan terhadap efek kemoterapi karena mereka dapat memperbaharui diri dengan cepat. Dehidrasi dapat menyebabkan diare, yang merupakan konsekuensi yang paling umum. Pasien yang mengalami dehidrasi dapat mengalami berbagai gejala, termasuk rasa haus, kekeringan pada membrane mukosa (mulut kering), dan jumlah urine yang keluar sedikit.

2. Efek samping pada hematopoitik

Penurunan jumlah sel darah merah (anemia), sel darah putih (leukopenia), dan trombosit (trombositopenia) merupakan tanda-tanda myelosupresi. Berbagai keluhan yang terkait dengan anemia meliputi seringnya pasien mengalami kelelahan, peningkatan denyut jantung, dan pusing saat mengubah posisi dengan cepat. Kulit sering tampak pucat jika kondisinya bertambah parah. Pasien yang memiliki tingkat leukosit yang rendah dapat mengalami infeksi.

Kemerahan pada kulit adalah salah satu ciri infeksi. Jika Anda mengalami berbagai keluhan, seperti demam, menggigil, sakit pada tenggorokan, luka pada mulut, infeksi saluran kemih yang ditunjukkan dengan rasa panas saat berkemih, atau darah dalam urin.

3. Efek samping pada sistem neurologis

Alkaloid tumbuhan, terutama vinkristin, adalah jenis obat kemoterapi yang paling sering menyebabkan gangguan neurologis. Efek samping kemoterapi umumnya dapat diatasi dan biasanya akan hilang setelah pengobatan selesai. Beberapa gejala neuropati perifer meliputi rasa kesemutan dan kebas (seperti ditusuk jarum) pada tangan dan kaki, nyeri pada ekstremitas, serta dapat mengakibatkan ileus paralitik, seperti kesulitan dalam menelan.

4. Efek samping pada sistem kardiopulmonal

Toxicity cardiac yang bersifat irreversible telah dilaporkan oleh beberapa obat kemoterapi, termasuk daunorubicin dan doxorubicin, ketika dosis total mencapai 550 mg/m². Seseorang harus memperhatikan tanda CHF dan volume darah yang dipompa oleh jantung dalam satu detakan. Jika digunakan bersamaan, bleomycin, carmustin, dan busulfan diketahui memiliki efek toksik pada paru-paru. Efek jangka panjang dari agen-agen ini dapat menyebabkan fibrosis paru. Oleh karena itu, pasien perlu dipantau untuk perubahan dalam fungsi paru-paru dan hasilnya. Dosis total bleomycin tidak boleh melebihi 400 unit.

5. Efek samping lainnya

Obat kemoterapi juga mempengaruhi fungsi testiskular dan ovarium, yang dapat menyebabkan kehamilan. Wanita akan mengalami menopause dini, sedangkan pria akan mengalami azoosperma, yang berarti tidak adanya spermatozoa, baik sementara maupun permanen. Obat kemoterapi juga dapat merusak ginjal karena mempengaruhi sistem ekskresi secara langsung. Oleh karena itu, untuk mencegah kerusakan ginjal, pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan secara teratur.

2.3 Konsep Terapi Peppermint

2.3.1 Definisi Aromaterapi *Peppermint*

Peppermint adalah tanaman herbal aromatik yang memiliki tingkat keharuman yang sangat tinggi, dengan aroma yang menyegarkan, kuat, dan memberikan sensasi dingin serta mentol yang dalam. Aromaterapi peppermint sering digunakan sebagai bahan pengobatan, dalam produk farmasi, makanan atau minuman, kosmetik, serta sebagai bahan tambahan dalam berbagai produk industri. Selain itu, peppermint juga dapat digunakan untuk mengatasi masalah pencernaan, mual, perut kembung, diare, sembelit, nyeri kepala, dan memiliki khasiat anti-kejang. Kandungan dalam peppermint meliputi minyak atsiri mentol sebesar 34-45% dan menthone sebesar 10-30%, sehingga aromaterapi ini dapat berfungsi sebagai antiemetik dan antispasmodik pada lambung serta usus dengan menghentikan kontraksi otot yang dipicu oleh serotonin dan mengurangi rasa mual serta muntah (Harahap & Maria, 2022).

Peppermint memiliki berbagai pengaruh fisiologis, termasuk sifat antiemetik, antispasmodik, koleretik, relaksasi sfingter esofagus dan sfingter Oddi, serta efek antiinflamasi, analgesik, antimikroba, antiseptik, antijamur, antikanker, antiparasit, antitusif, ekspektoran, dan dekongestan. Peppermint juga membantu memperlancar pernapasan saluran atas, bersifat astringen, antipruritik, berfungsi sebagai vasodilator, serta memberikan sensasi dingin pada kulit tanpa mengubah ambang suhu pada kulit. Selain

itu, peppermint juga berdampak positif secara psikologis dengan memberikan efek menenangkan (Rahmi et al., 2024).

2.3.2 Manfaat Aromaterapi Peppermint

1. Peppermint mengandung sifat antispasmodik, yang dapat memberikan ketenangan pada otot-otot perut, saluran pencernaan, dan uterus (Nurrohmi et al., 2021). Peppermint membantu merelaksasi otot-otot pencernaan saat terjadi kram perut atau saat mengalami gangguan pencernaan akut (Nirnasari et al., 2023a).
2. Peppermint mengandung analgesik yang kuat yang dapat meredakan rasa sakit, sebagian melalui aktivasi reseptor kappa-opioid yang membantu menghambat transmisi sinyal nyeri (Nurrohmi et al., 2021).
3. Minyak esensial peppermint berfungsi sebagai antiemetik dan antispasmodik pada lapisan lambung dan usus dengan cara menghentikan kontraksi otot yang disebabkan oleh serotonin dan substansi P (Nirnasari et al., 2023a).

2.3.3 Kontraindikasi Aromaterapi *Peppermint*

Aromaterapi peppermint, meskipun dikenal memiliki manfaat dalam meredakan gejala mual dan muntah, memiliki beberapa kontraindikasi yang perlu diperhatikan. Menurut (Safitri et al., 2021a), kontraindikasi untuk aromaterapi peppermint mencakup kondisi seperti edema paru akut, lepuh, luka bakar, koma, kejang yang diikuti kematian, konvulsi, sianosis, dermatitis, diare, dispnea, kebingungan, eksim, hipotonia, kelesuan, asidosis metabolik, mual, nyeri, gangguan pernapasan, nekrosis kulit dan otot yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal, bicara cadel, serta takikardia.

(Safitri et al., 2021a) mengungkapkan bahwa pasien yang memiliki alergi terhadap peppermint atau komponen aktifnya, seperti mentol, sebaiknya tidak menggunakannya karena dapat memicu reaksi alergi. Selain itu, peppermint juga dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan, terutama bagi mereka yang memiliki riwayat asma atau penyakit pernapasan lainnya. Mengingat efek samping yang belum sepenuhnya dipahami,

aromaterapi ini harus dihindari atau digunakan dengan sangat hati-hati pada anak-anak, wanita hamil, dan ibu menyusui. Maghami (2020) menambahkan bahwa aromaterapi peppermint dapat menyebabkan ruam atau reaksi alergi pada kulit yang sensitif.

2.3.4 Aromaterapi Peppermint terhadap *Nausea Vomitting*

Dalam aromaterapi peppermint terdapat minyak atsiri mentol yang memberikan efek relaksasi. Minyak atsiri mentol dalam aromaterapi peppermint memiliki sifat antiemetik dan antispasmodik yang bekerja di saluran pencernaan, khususnya di usus halus, sehingga dapat membantu mengurangi rasa mual (Lisnawati et al., 2021).

Molekul senyawa dalam minyak esensial peppermint yang terhirup melalui hidung akan terbawa oleh aliran turbulen. Bulu halus (silia) yang terdapat di langit-langit hidung menjulur dari sel-sel reseptor ke dalam saluran hidung. Ketika molekul minyak atsiri peppermint berikatan dengan bulu silia, impuls akan dikirimkan ke sistem limbik (hipokampus dan amigdala) melalui bulbus olfaktorius dan traktus olfaktorius. Proses transmisi impuls ini akan memicu respons memori dan emosional yang melibatkan hipotalamus. Hipotalamus berfungsi sebagai regulator dan pemancar yang memungkinkan pesan elektromagnetik tersebut ditransmisikan ke otak dan seluruh tubuh. Pesan yang diterima akan memicu pelepasan senyawa neurotransmitter seperti serotonin, yang berperan dalam mengurangi mual dan muntah (Safitri et al., 2021b).

2.4 Manajemen Mual dan Muntah

2.4.1 Definisi Mual dan Muntah

Berdasarkan berbagai jenis efek samping dari kemoterapi, mual dan muntah adalah keluhan yang paling umum diungkapkan oleh pasien. Mual adalah sensasi tidak nyaman yang dirasakan di tenggorokan dan epigastrium, yang dapat menyebabkan keluarnya isi lambung. Sementara itu, muntah adalah proses keluarnya isi lambung melalui mulut yang terjadi akibat refleks motorik. Mual yang dirasakan pasien kanker yang menjalani kemoterapi didefinisikan sebagai perasaan tidak nyaman di area perut dan

tenggorokan yang sering kali disertai dengan dorongan untuk muntah. Mual merupakan fenomena subjektif yang sulit diukur dan dapat bervariasi dalam intensitas dari ringan hingga parah. Gejala ini sering kali muncul sebagai efek samping dari obat kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker, dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan (Safitri et al., 2021b).

2.4.2 Jenis Mual yang Dihasilkan oleh Kemoterapi

Mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi, atau yang dikenal sebagai Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan waktu terjadinya terkait dengan pemberian kemoterapi, yaitu antisipatori, akut, dan lambat (delayed).

1. Mual Antisipatori, terjadi sebelum pemberian kemoterapi, biasanya dipicu oleh kecemasan atau pengalaman sebelumnya terkait dengan pengobatan.
2. Mual Akut, terjadi dalam waktu kurang dari 24 jam setelah pemberian kemoterapi.
3. Mual Lambat (delayed), muncul setelah 24 jam hingga 6 hari setelah pengobatan, sering kali mengikuti fase akut.

2.4.3 Proses Perjalanan Mual

Kemoterapi bersifat sistemik, berbeda dengan radiasi atau pembedahan yang bersifat lokal. Kerusakan pada membran mukosa dapat menyebabkan nyeri di mulut, diare, serta stimulasi zona pemicu kemotaksis yang mengakibatkan mual dan muntah. Refleks yang memicu muntah disebabkan oleh rangsangan dari reseptor di saluran gastrointestinal. Area reseptor ini mengirimkan sinyal ke pusat muntah di medula, yang kemudian mengkoordinasikan aksi muntah. Muntah yang diinduksi oleh berbagai zat kimia, obat sitostatik, dan radiasi dipicu melalui Chemoreceptors Trigger Zone (CTZ). Semua jenis kemoterapi memiliki sifat teratogenik. Beberapa obat dapat menyebabkan toksisitas yang spesifik terhadap organ tertentu, seperti ginjal (cisplatin) dan saraf (vinkristin). Selain akibat kemoterapi kanker, mual dan muntah juga dapat disebabkan oleh obstruksi usus,

ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, uremia, obat-obatan (seperti digitalis dan opium), serta metastasis ke otak (Safitri et al., 2021b).

