

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Dasar Kanker Payudara**

##### **1. Definisi kanker payudara**

Kanker payudara didefinisikan sebagai neoplasma yang bermula dari jaringan kelenjar, duktus, serta jaringan penunjang payudara. Kondisi ini ditandai dengan proliferasi seluler yang tidak terkontrol, yang kemudian terakumulasi membentuk massa tumor. Namun, keberadaan tumor tidak serta merta mengindikasikan keganasan. Tumor dikategorikan sebagai ganas apabila memiliki kemampuan untuk melakukan invasi ke jaringan sekitarnya atau metastasis ke organ tubuh lain, sedangkan tumor jinak bersifat lokal dan tidak memiliki sifat menyebar atau metastasis (Ariani, 2018).

##### **2. Tanda dan gejala kanker payudara**

Pada tahap awal, kanker payudara biasanya tidak menunjukkan tanda dan gejala, sehingga penting untuk melakukan deteksi dini. Seiring dengan perkembangan penyakit, kanker payudara dapat menimbulkan berbagai tanda dan gejala, antara lain (*World Health Organization, 2025*):

- a. Benjolan atau penebalan pada payudara, biasanya tanpa merasakan nyeri.
- b. Terjadi perubahan ukuran, bentuk, atau penampilan payudara.
- c. Terjadi perubahan pada kulit payudara, seperti cekungan (*dimpling*), kemerahan, atau tampilan mirip kulit jeruk.
- d. Perubahan pada puting atau areola, termasuk penarikan atau perubahan pada kulit sekitar.
- e. Keluarnya cairan abnormal atau bercampur darah dari puting.

### **3. Patofisiologi kanker payudara**

Kanker payudara timbul akibat perubahan morfologis dan fungsional pada sel-sel payudara yang dipicu oleh interaksi faktor genetik, hormonal, serta faktor lingkungan. Sebagian besar (90 - 95%) kasus tidak bersifat herediter, sementara beberapa kasus (5 - 10%) disebabkan oleh kelainan genetik, seperti BRCA1 dan BRCA2. Tingkat keparahan dan kemungkinan kesembuhan dipengaruhi oleh jenis molekulernya, dimana kanker dengan reseptor hormon positif cenderung lebih ringan dibandingkan dengan HER-2 *enriched* dan *basal-like* (Alkabban *and* Ferguson, 2025).

### **4. Jenis-jenis kanker payudara**

Kanker payudara dibedakan menjadi dua tipe utama, yaitu kanker payudara non-invasif dan kanker payudara invasif. Kanker payudara non-invasif terbatas pada epitel di dalam lobulus (kantong susu) dan duktus (saluran) payudara, sedangkan kanker payudara invasif telah menembus batas-batas saluran atau lobulus dan menyebar ke jaringan sekitarnya serta berpotensi mencapai organ lain. Adapun klasifikasi spesifik dari berbagai subtipe kanker payudara meliputi: (Alkabban *and* Ferguson, 2025):

#### **a. *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS)**

*Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) merupakan bentuk kanker payudara non-invasif yang paling sering ditemukan, yang bermula dari proliferasi sel pada epitel saluran susu. Pasien wanita dengan diagnosis DCIS umumnya memiliki prognosis yang lebih baik dan peluang kesembuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk kanker payudara invasif.

b. *Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)*

*Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)* merupakan tipe kanker payudara non-invasif yang relatif jarang, berasal dari sel-sel yang melapis lobulus payudara atau struktur kelenjar yang berperan dalam produksi ASI. Berbeda dengan DCIS, LCIS pada umumnya tidak dianggap sebagai lesi yang langsung berkembang menjadi kanker payudara invasif; melainkan dipandang sebagai penanda peningkatan risiko timbulnya kanker payudara di masa yang akan datang.

c. *Invasif atau Infiltrating Ductal Carcinoma (IDC)*

*Invasif Ductal Carcinoma (IDC)* merupakan bentuk paling sering dari kanker payudara yang berorigin pada epitel saluran mammae. Insidensinya mencapai sekitar 50–75% dari seluruh kasus kanker payudara yang didiagnosis setiap tahun. Secara klinis, tumor IDC umumnya tampak sebagai massa atau nodul bertekstur padat pada jaringan payudara.

d. *Invasif atau Infiltrating Lobular Carcinoma (ILC)*

*Invasif Lobular Carcinoma (ILC)*, atau yang disebut pula kanker payudara lobular, merupakan jenis kanker payudara invasif kedua yang paling sering ditemui, menyumbang sekitar 10–15% dari seluruh kasus yang terdiagnosis. Tumor ini beroriginasi dari lobulus, yaitu unit kelenjar penghasil susu pada jaringan payudara.

e. *Inflammatory Breast Cancer (IBC)*

*Inflammatory Breast Cancer (IBC)* adalah subtipe kanker payudara yang relatif jarang, menyumbang sekitar 1–5% dari seluruh kasus kanker payudara yang terdiagnosis. Kanker ini dikenal memiliki karakteristik agresif dan ditandai oleh gejala yang *atypical*. Berbeda dengan jenis kanker payudara lainnya yang umumnya muncul sebagai benjolan, IBC biasanya ditandai dengan pembengkakan pada

jaringan payudara, perubahan tekstur kulit yang berlekuk, serta perubahan warna pada payudara yang dapat menyerupai ruam berwarna merah muda atau merah.

## **5. Etiologi dan faktor risiko kanker payudara**

Penyebab dari kanker payudara tidak diketahui dengan pasti, namun terdapat serangkaian faktor genetik, hormonal dan lingkungan. Penyebab tersebut yang dapat menunjang terjadinya kanker payudara (Ariani, 2018).

Menurut Ariani (2015), faktor-faktor yang meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara meliputi:

### **a. Umur**

Perempuan berusia di atas 40 tahun menunjukkan risiko kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berusia di bawah 40 tahun. Fenomena ini sebagian disebabkan oleh tingginya partisipasi wanita pada rentang usia tersebut dalam program skrining mamografi. Secara epidemiologis, sebagian besar kasus kanker payudara terdeteksi pada kelompok usia 40 – 64 tahun.

### **b. Jenis kelamin**

Perempuan memiliki risiko insiden kanker payudara yang jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Data penelitian di Inggris menunjukkan bahwa sekitar 99% kasus kanker payudara terjadi pada perempuan, sedangkan pria menyumbang kira-kira 1% dari total kasus.

### **c. Umur *menarche***

Pada perempuan dengan *menarche* yang terjadi pada usia lebih tua, insiden kanker payudara cenderung lebih rendah; sebaliknya, *menarche* dini (sebelum usia 12 tahun) dikategorikan sebagai salah satu faktor risiko berkembangnya kanker payudara.

d. Umur *menopause*

Perempuan yang mengalami *menopause* pada usia lanjut (lebih dari 50 tahun) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan kanker payudara dibandingkan perempuan yang mengalami *menopause* pada usia lebih muda (kurang dari 50 tahun).

e. Genetik

Risiko terjadinya kanker payudara meningkat pada perempuan yang memiliki riwayat keluarga, khususnya jika ibu atau saudara perempuan menderita penyakit tersebut. Secara umum, individu yang mempunyai kerabat serumah atau garis keturunan dengan kanker payudara menunjukkan peningkatan risiko relatif untuk mengembangkan penyakit ini.

f. Paritas

Paritas merujuk pada jumlah kelahiran yang pernah dialami seorang perempuan. Perempuan yang tidak pernah melahirkan (*nullipara*) memiliki risiko kejadian kanker payudara sekitar 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan yang telah melahirkan (*multipara*).

g. Tidak menyusui anak

Menyusui merupakan faktor protektif terhadap perkembangan kanker payudara. Perempuan yang tidak menjalani menyusui memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker payudara dibandingkan mereka yang memberikan ASI kepada bayi mereka.

## 6. Stadium kanker payudara

Kanker payudara dapat terdiagnosis pada berbagai stadium yang berbeda antar pasien. Ketika terdeteksi pada stadium dini, kemungkinan pemulihan pasien

cenderung lebih tinggi. Berikut adalah klasifikasi stadium pada kanker payudara (Ariani, 2018):

a. Stadium I

Pada stadium ini ukuran tumor tidak melebihi 2 cm dan belum ditemukan penyebaran ke kelenjar getah bening aksila; tingkat kesembuhan pada stadium tersebut diperkirakan mencapai 70%. Untuk menilai kemungkinan metastasis ke organ atau jaringan lain, pasien perlu menjalani pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang yang sesuai.

b. Stadium II

Pada stadium II, ukuran tumor berkisar antara 2–5 cm dan terdapat penyebaran ke kelenjar getah bening aksila. Prognosis kesembuhan pada stadium ini diperkirakan berkisar antara 30–40%, tergantung pada sejauh mana penyebaran sel kanker.

c. Stadium III

Pada stadium ini, massa tumor memiliki ukuran lebih dari 5 cm dan sel kanker cenderung telah menyebar secara luas ke jaringan tubuh, sehingga peluang kesembuhan menjadi sangat kecil. Terapi yang umumnya dilakukan meliputi radioterapi dan kemoterapi sebagai modalitas utama untuk mengendalikan dan menekan proliferasi sel neoplastik. Pada beberapa kasus, tindakan bedah masih dipertimbangkan untuk menyingkirkan bagian payudara yang terlibat secara ekstensif. Secara klinis, massa tumor dapat menonjol ke permukaan kulit payudara dan berisiko mengalami ulserasi atau perdarahan.

#### d. Stadium IV

Pada stadium ini sel kanker telah bermetastasis ke berbagai organ tubuh, dan pasien umumnya menunjukkan kelemahan yang signifikan. Pilihan terapeutik menjadi terbatas, umumnya manajemen berfokus pada terapi hormonal apabila tumor menunjukkan *reseptor estrogen* (ER) atau *reseptor progesteron* (PR) positif. Keputusan mengenai pemberian kemoterapi selanjutnya dipertimbangkan dengan cermat berdasarkan kondisi umum pasien dan riwayat terapi sitotoksik yang telah diterima.

### 7. Penatalaksanaan kanker payudara

Pengobatan kanker payudara tergantung pada subtipe biologis kanker serta sejauh mana penyebaran kanker, baik yang sebatas pada payudara, melibatkan kelenjar getah bening regional (stadium I-III), maupun yang telah metastasis ke organ lainnya (stadium IV), pengobatan kanker payudara meliputi (*World Health Organization, 2025*):

#### a. Terapi pembedahan

Menurut Ariani (2015), pembedahan bertujuan untuk mengangkat sel-sel kanker pada payudara, pembedahan dibagi menjadi dua jenis, diantaranya:

- 1) *Lumpectomy*, merupakan operasi pengangkatan tumor beserta jaringan sekitarnya. *Lumpectomy* terbagi menjadi beberapa kategori, yaitu:
  - a) Biopsi eksisi (*Excisional Biopsy*), merupakan pengangkatan tumor dan sejumlah kecil jaringan normal disekitarnya.
  - b) Eksisis luas (*Partial Mastectomy*), merupakan pengangkatan tumor dan jaringan disekitarnya yang lebih banyak.

- c) Kuadrantektomi (*Quadrantectomy*), merupakan pengangkatan seperempat bagian payudara.
- 2) *Mastectomy*, merupakan operasi pengangkatan seluruh bagian payudara, terbagi menjadi beberapa kategori, yaitu:
  - a) Mastektomi simplek, merupakan pengangkatan seluruh jaringan payudara, tetapi otot dibawah payudara dibiarkan utuh dan disisakan kulit yang cukup untuk menutup bekas operasi.
  - b) Mastektomi radikal, merupakan pengangkatan seluruh payudara, otot dada, dan jaringan lainnya.
  - c) Modifikasi mastektomi radikal, merupakan pengangkatan seluruh jaringan payudara dengan menyisakan otot dan kulit, disertai pengangkatan kelenjar getah bening ketiak.

b. Terapi radiasi (Radioterapi)

Radioterapi digunakan untuk menghilangkan sisa sel kanker mikroskopis pada jaringan payudara, dinding dada, dan/atau kelenjar getah bening, sehingga mengurangi risiko kekambuhan lokal. Pada kanker stadium awal, radioterapi dapat mencegah perlunya tindakan mastektomi, sementara pada stadium lanjut, radioterapi berperan penting dalam mengurangi kekambuhan pasca-mastektomi.

c. Terapi sistemik (Medikamentosa)

Terapi sistemik dilakukan untuk menghancurkan sel kanker dan mencegah penyebaran sel kanker, yang mencakup kemoterapi, terapi hormonal, dan *targeted biological therapy*. Pemilihan obat dilakukan berdasarkan karakteristik biologis tumor yang diidentifikasi melalui pemeriksaan penanda tumor.

## 8. Komplikasi kanker payudara

### a. Metastasis (Penyebaran sel kanker)

Kanker payudara yang tidak terdiagnosa atau tidak mendapatkan perawatan yang tepat dan cepat, dapat menyebabkan penyebaran sel-sel kanker ke jaringan luar payudara, termasuk kelenjar getah bening dan organ lain, melalui aliran darah atau sistem limfatik. Proses ini dikenal sebagai metastasis, merupakan salah satu penyebab utama kematian pasien akibat kanker payudara (*World Health Organization, 2025*).

### b. Risiko penyakit kardiovaskular

Penderita kanker payudara yang menjalani terapi dengan *anthracycline* dan/atau *trastuzumab* memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalami penyakit kardiovaskular, terutama kardiomiopati dan gagal jantung, dibandingkan dengan pasien yang tidak menjalani kemoterapi. Komplikasi ini terkait dengan efek kardi toksik dari terapi tersebut, yang dapat menyebabkan kerusakan pada otot jantung dan gangguan fungsi jantung dalam jangka waktu yang panjang (*Vo et al., 2024*).

### c. *Lymphedema* (Pembengkakan karena gangguan sistem limfatik)

Limfedema merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita kanker payudara. Kondisi ini biasanya muncul akibat pembedahan atau radioterapi yang melibatkan kelenjar getah bening, terutama di area ketiak. Pengangkatan kelenjar getah bening dapat mengganggu aliran cairan limfatik, yang mengakibatkan penumpukan cairan dan pembengkakan pada lengan atau tangan di sisi operasi. Risiko limfedema meningkat seiring dengan jumlah kelenjar getah

bening yang diangkat, dan kondisi ini dapat mempengaruhi fisik serta kualitas hidup pasien (*American Cancer Society, 2025c*).

d. Kanker sekunder

Kanker sekunder merupakan salah satu komplikasi jangka panjang yang mungkin dialami oleh penderita kanker payudara. Meskipun tidak umum, risiko kanker sekunder dapat meningkat akibat pengobatan tertentu, salah satunya setelah radioterapi dada untuk pasien kanker payudara. Kanker sekunder berbeda dari kekambuhan, karena merupakan kanker baru yang muncul terpisah dari kanker primer. Risikonya juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan pasien (*American Cancer Society, 2025b*).

## **9. Pencegahan kanker payudara**

Menurut *National Cancer Institute (2025)*, upaya pencegahan kanker payudara bertujuan untuk mengurangi risiko terjadinya penyakit kanker payudara, meskipun tidak ada metode yang dapat sepenuhnya menjamin pencegahan. Beberapa faktor yang terbukti dapat menurunkan risiko kanker payudara meliputi:

- a. Mengurangi atau menghindari konsumsi alkohol serta menjaga berat badan ideal.
- b. Melakukan aktivitas fisik secara teratur.
- c. Kehamilan cukup bulan pada usia muda, dimana perempuan yang melahirkan sebelum usia 20 tahun memiliki risiko lebih rendah dibandingkan yang belum pernah melahirkan atau melahirkan pertama kali setelah usia 35 tahun.
- d. Menyusui selama beberapa bulan setelah melahirkan, yang berkontribusi dalam menurunkan risiko kanker payudara.

## **B. Konsep Dasar Kemoterapi**

### **1. Definisi kemoterapi**

Kemoterapi merupakan metode pengobatan yang memanfaatkan obat-obatan untuk menghancurkan sel-sel kanker. Terdapat berbagai macam jenis kemoterapi yang ada. Mekanisme kerja kemoterapi sangat bervariasi, sehingga jenis-jenis kemoterapi yang berbeda mungkin digunakan untuk tipe kanker yang berbeda. Sebagian besar kemoterapi dilakukan melalui infus atau intravena (IV), tetapi ada juga yang diberikan dalam bentuk suntikan, pil yang diminum atau di aplikasikan pada kulit pasien (*American Cancer Society, 2025a*)

### **2. Jenis-jenis obat kemoterapi**

Menurut *American Cancer Society* (2025a), berdasarkan cara kerjanya terdapat beberapa jenis-jenis obat kemoterapi, sebagai berikut:

#### **a. Agen alkilasi (*Alkylating agents*)**

Agen alkilasi, termasuk obat platinum merupakan kelompok obat kemoterapi yang bekerja dengan merusak DNA sel kanker agar sel tidak dapat membelah diri atau berkembang. Obat kemoterapi ini dapat bekerja pada seluruh fase siklus sel kanker. Agen alkilasi digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker, antara lain kanker payudara, kanker paru, ovarium, leukemia, limfoma, penyakit *hodgkin*, *multiple myeloma*, dan sarkoma. Namun, karena mekanismenya merusak DNA, obat kemoterapi ini juga dapat mempengaruhi sel normal, terutama sel sumsum tulang yang berfungsi membentuk sel darah. Penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi dapat meningkatkan risiko gangguan pembentukan sel darah, termasuk sindrom mielodisplastik atau leukemia akut.

Contoh obat: *bendamustine, busulfan, carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide, mechlorethamine, melphalan, oxaliplatin, temozolomide, thiotepa, dan trabectedin.*

b. Antimetabolit

Antimetabolit merupakan kelompok obat kemoterapi yang bekerja dengan mengganggu pembentukan DNA dan RNA sel kanker, dengan berperan sebagai pengganti komponen bahan dasar normalnya. Hal ini menghambat proses replikasi DNA, sehingga sel kanker tidak dapat membelah dan berkembang. Antimetabolit sering digunakan untuk mengobati kanker payudara, leukemia, ovarium, dan saluran pencernaan.

Contoh obat: *azacitidine, 5-fluorouracil (5-FU), 6-mercaptopurine (6-MP), capecitabine, cladribine, clofarabine, cytarabine, decitabine, floxuridine, fludarabine, gemcitabine, hydroxyurea, methotrexate, nelarabine, pemetrexed, pentostatin, pralatrexate, dan thioguanine.*

c. Antibiotik anti-tumor

Antibiotik anti-tumor merupakan kelompok obat kemoterapi yang berfungsi mengubah struktur DNA dalam sel kanker, sehingga sel tidak dapat tumbuh dan berkembang. Salah satu kelompok penting dari antibiotik anti-tumor adalah *anthracycline*, yang bekerja dengan mengganggu enzim yang terlibat dalam proses penyalinan DNA dan berikatan langsung dengan DNA, sehingga sel kanker tidak dapat melakukan replikasi. Beberapa obat kemoterapi yang termasuk dalam kelompok *anthracycline*, antara lain *daunorubicin, doxorubicin, doxorubicin liposomal, epirubicin, idarubicin, dan valrubicin*. Meskipun efektif, penggunaan *anthracycline* dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan permanen pada

jantung, sehingga penggunaannya dibatasi oleh dosis kumulatif seumur hidup. Selain *anthracycline*, antibiotik anti-tumor lainnya yang digunakan dalam kemoterapi termasuk *bleomycin*, *dactinomycin*, *mitomycin-C*, dan *mitoxantrone*.

d. *Inhibitor topoisomerase* (Alkaloid tumbuhan)

*Inhibitor topoisomerase* merupakan obat kemoterapi yang menghambat enzim *topoisomerase* yang berfungsi memisahkan untaian DNA saat proses replikasi. Penghambatan enzim ini menyebabkan gangguan dalam replikasi DNA, sehingga sel kanker tidak dapat berkembang. *Inhibitor topoisomerase* digunakan untuk mengobati kanker payudara, leukemia, paru, ovarium, saluran gastrointestinal, kolorektal, dan pankreas. Efek samping dari penggunaan obat kemoterapi ini dapat menimbulkan risiko terjadinya kanker sekunder.

Contoh obat: *irinotecan*, *irinotecan liposomal*, *topotecan*, *etoposide*, *mitoxantrone*, dan *teniposide*.

e. *Inhibitor mitosis* (*Taxane* dan *vinca alkaloid*)

*Inhibitor mitosis* merupakan obat kemoterapi yang menghambat proses pembelahan sel dengan mengganggu pembentukan mikrotubulus yang diperlukan selama mitosis. Penghambatan ini menyebabkan sel kanker tidak bisa membelah dan akhirnya mengalami kematian. *Inhibitor mitosis* digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, paru, limfoma, leukemia, dan *multiple myeloma*. Namun, penggunaan obat-obatan dalam kelompok ini dapat menimbulkan efek samping berupa neuropati perifer, yang sering menjadi pembatas dalam pemberian dosis.

Contoh obat: *cabazitaxel*, *docetaxel*, *nab-paclitaxel*, *paclitaxel*, *vinblastine*, *vincristine*, *vincristine liposomal*, dan *vinorelbine*.

Menurut Herrstedt *et al.* (2024) jenis-jenis obat kemoterapi berdasarkan tingkat emetogenisitasnya, dibagi menjadi beberapa jenis sebagai berikut:

a. *Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)

Kemoterapi yang termasuk kategori *Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC) memiliki risiko mual dan muntah tinggi (>90%). Pada pasien kanker payudara, kombinasi *antrasiklin* dan *cyclophosphamide* (regimen AC) meningkatkan risiko CINV akut dan tertunda. Contoh obatnya adalah *doxorubicin* atau *epirubicin* digabungkan dengan *cyclophosphamide*.

b. *Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)

Kemoterapi dalam kelompok ini memiliki risiko mual dan muntah sedang, antara 30-90%. Pada pasien kanker payudara, obat dan kombinasi yang termasuk ke dalam MEC meliputi *cyclophosphamide* dengan dosis rendah ( $\leq 1500\text{mg/m}^2$ ) tanpa *antrasiklin*, serta *carboplatin* dibawah *cutoff* AUC tertentu. Contoh obatnya adalah *docetaxel* + *cyclophosphamide* (regimen TC) sering digunakan dalam adjuvan atau paliatif.

c. *Low Emetogenic Chemotherapy* (LEC)

Kelompok *Low Emetogenic Chemotherapy* (LEC) mencakup obat kemoterapi dengan risiko mual dan muntah rendah, antara 10-30%. Pada pasien kanker payudara, agen dalam kategori ini meliputi *taxanes* seperti *paclitaxel* dan *docetaxel*, serta antimetabolit seperti *5-fluorouracil* (5-FU) dan *capecitabine*.

d. *Minimal Emetogenic Chemotherapy* (MinEC)

Kemoterapi dalam kelompok ini memiliki risiko sangat rendah (<10%) untuk menyebabkan mual dan muntah. Pada pasien kanker payudara, contoh obat dalam

kategori ini adalah *trastuzumab emtansine* (T-DM1), yang merupakan *antibody-drug conjugate* untuk subtipe HER2-positif.

### 3. Efek samping kemoterapi

Efek samping kemoterapi dapat berbeda-beda tergantung pada jenis obat kemoterapi yang diterima oleh pasien. Adapun beberapa efek samping yang umum disebabkan oleh kemoterapi, sebagai berikut (*American Cancer Society, 2025a*):

#### a. Mual dan muntah

Mual dan muntah merupakan keluhan yang umum dihadapi oleh banyak pasien kanker, paling sering muncul sebagai efek samping dari kemoterapi, meskipun bisa juga disebabkan oleh faktor lain. Mual atau *Nausea* didefinisikan sebagai ketidaknyamanan di dalam lambung atau dorongan untuk muntah, sementara muntah atau *vomiting* adalah pengeluaran isi lambung, baik makanan maupun cairan melalui mulut. *Nausea* dapat berlanjut menjadi *vomiting*, dan keduanya dapat terjadi bersamaan, meskipun dalam beberapa kasus dapat muncul secara terpisah. Selain itu, usaha untuk muntah tanpa pengeluaran isi lambung disebut mual tanpa muntah, yang dikenal sebagai *gagging*.

#### b. Kelelahan

Kelelahan sering dialami oleh pasien kanker, biasanya ditandai dengan perasaan yang sangat lelah, kurangnya energi, serta kelesuan, yang dapat muncul sebelum, selama, maupun setelah kemoterapi. Pada sebagian pasien, kelelahan ini dapat bertahan dalam waktu yang cukup lama, mulai dari beberapa minggu hingga berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun setelah pengobatan selesai. Kelelahan yang berhubungan dengan kanker atau yang disebut *cancer related fatigue* (CRF) adalah kondisi kelelahan yang mencakup aspek fisik, emosional, dan mental pada pasien

kanker. Berbeda dari kelelahan biasa, CRF tidak akan membaik meskipun sudah istirahat atau tidur yang cukup.

c. Rambut rontok (*alopecia*)

Rambut rontok atau *alopecia* adalah salah satu efek samping yang sering terjadi dari pengobatan kanker, terutama pada kemoterapi yang membunuh sel-sel yang tumbuh secara cepat, termasuk sel-sel di folikel rambut. Hal ini sering disebut sebagai *chemotherapy-induced alopecia* (CIA). Kerontokan rambut tidak hanya pada bagian kulit kepala, tetapi juga dapat terjadi pada bulu mata, alis, lengan/ketiak, kaki, dan area pubis. Risiko serta Tingkat alopecia dipengaruhi oleh jenis, dosis, dan jadwal kemoterapi, Dimana kemoterapi dosis tinggi atau sedang yang diberikan secara intravena setiap tiga minggu lebih berisiko menyebabkan kerontokan rambut dibandingkan dengan dosis rendah, kemoterapi oral, atau pemberian mingguan. Beberapa obat kemoterapi yang sering menyebabkan efek samping kerontokan rambut atau alopecia, yaitu *cyclophosphamide*, *dactinomycin*, *doxorubicin*, *epirubicin*, *idarubicin*, *etoposide*, *paclitaxel*, dan lainnya.

d. *Trombositopenia*

Trombosit atau platelet adalah sel darah yang memiliki peran penting dalam proses pembekuan darah. Penurunan jumlah trombosit atau *trombositopenia* dapat terjadi akibat kanker atau pengobatan kanker, terutama kemoterapi. *Trombositopenia* pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi dapat meningkatkan risiko perdarahan dan memar. Gejala yang umum seperti perdarahan dari mulut, gusi, hidung, atau rektum, darah pada cairan tubuh seperti air liur, muntah, feses, atau urin, menstruasi yang lebih berat pada wanita, memar berlebihan, muncul petekia berupa bintik merah atau ungu di kulit, serta gejala

sistemik seperti sakit kepala, gangguan penglihatan, kelemahan, kebingungan, tanda stroke, dan nyeri otot atau sendi.

e. *Neutropenia* (jumlah sel darah putih rendah)

*Neutropenia* adalah kondisi yang ditandai dengan penurunan jumlah sel darah putih, khususnya neutrofil, yang dapat disebabkan oleh kanker atau pengobatan kanker seperti kemoterapi. Sel darah putih (WBC) berfungsi penting dalam sistem imun untuk melindungi tubuh dari infeksi. Penurunan terendah dari jumlah WBC akibat kemoterapi dikenal sebagai nadir, yang biasanya terjadi sekitar 7-10 hari setelah kemoterapi. Dalam fase ini, pasien berada pada risiko tertinggi mengalami infeksi serius. Setelah fase nadir terjadi, jumlah sel darah putih akan meningkat secara bertahap seiring dengan pemulihan fungsi hematopoiesis tubuh pasien.

f. Peningkatan risiko infeksi

Pasien kanker memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi akibat perubahan dalam sistem kekebalan tubuh yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan. Pengobatan kanker terutama kemoterapi, dapat mengurangi jumlah sel darah putih, yang menyebabkan neutropenia dan mengganggu fungsi komponen lain dari sistem imun, sehingga membuat pasien lebih rentan terhadap infeksi. Selain itu, beberapa jenis kanker secara langsung meningkatkan risiko infeksi, terutama kanker yang berkembang di sumsum tulang dan menggantikan sel darah normal, seperti leukemia, limfoma, dan mieloma multiple.

g. Anemia

Anemia adalah kondisi dimana tubuh tidak memproduksi cukup sel darah merah atau eritrosit, yang mengandung hemoglobin (HB) sebagai protein pengangkut oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Pada pasien kanker, anemia sering

muncul akibat kemoterapi, karena obat kemoterapi tidak hanya menargetkan sel kanker yang tumbuh cepat, tetapi juga merusak sel-sel sehat di sumsum tulang yang berperan dalam produksi eritrosit. Akibatnya, kemampuan tubuh untuk mengantarkan oksigen menurun, menimbulkan gejala seperti kelelahan berat, sesak napas, pusing, takikardia, nyeri dada, edema pada ekstremitas, dan pucat pada kulit, bantalan kuku, mulut, atau gusi, yang umumnya baru terasa ketika kadar hemoglobin sudah sangat rendah.

#### h. Sembelit

Sembelit adalah kondisi saat seseorang mengalami kesulitan buang air besar atau berkurangnya frekuensi defekasi dibandingkan kebiasaan normal, yang sering dialami oleh pasien kanker. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh pengobatan kanker seperti kemoterapi. Beberapa obat kemoterapi, terutama vincristine dan golongan vinca alkaloids lainnya, diketahui dapat mengganggu motilitas saluran cerna, sehingga meningkatkan risiko sembelit pada pasien kanker.

#### i. Diare

Diare adalah gejala yang sering dialami oleh pasien kanker dan dapat menyebabkan komplikasi serius serta penundaan pengobatan. Diare didefinisikan sebagai peningkatan frekuensi buang air besar dengan konsistensi tinja yang encer atau berair, sering disertai nyeri atau kram perut. Pada pasien kanker, diare dapat disebabkan oleh kemoterapi, terutama obat-obatan seperti *5-fluorouracil* (5-FU), *capecitabine*, dan *irinotecan*, yang umumnya menimbulkan gejala beberapa hari setelah pemberian kemoterapi.

j. Sariawan

Sariawan atau *oral mucositis* adalah efek samping yang sering terjadi akibat kemoterapi, terutama karena terapi ini merusak sel-sel epitel yang melapisi rongga mulut dan tenggorokan. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan peradangan dan ulserasi yang tidak hanya terbatas pada mulut, tetapi juga bisa meluas hingga tenggorokan dan saluran pencernaan. *Oral mucositis* biasanya muncul dalam waktu 1 - 2 minggu setelah pengobatan dimulai, dapat berulang selama masa terapi, dan biasanya memerlukan waktu sekitar 2 - 4 minggu untuk sembuh sepenuhnya setelah kemoterapi selesai.

k. Neuropati perifer

Neuropati perifer merupakan kondisi yang disebabkan oleh kerusakan sistem saraf perifer, yang dapat menimbulkan gejala seperti nyeri, kelemahan, kesemutan, mati rasa, atau peningkatan sensitivitas, terutama pada tangan dan kaki. Salah satu penyebab utamanya adalah penggunaan obat kemoterapi, yang dikenal dengan istilah *chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (CIPN). Risiko terjadinya CIPN dipengaruhi oleh jenis dan dosis kemoterapi yang diberikan kepada pasien, serta dapat meningkat seiring dengan bertambahnya siklus kemoterapi. Beberapa obat kemoterapi yang sering menyebabkan CIPN meliputi golongan platinum (*cisplatin, carboplatin, dan oxaliplatin*), golongan *taxane* (*paclitaxel, docetaxel, dan cabazitaxel*), serta golongan *plant alkaloids* (*vinblastine, vincristine, vinorelbine, dan etoposide*).

l. Perubahan berat badan

Perubahan berat badan, baik penurunan maupun peningkatan, merupakan kondisi yang umum selama kemoterapi. Penurunan berat badan sering dialami oleh

pasien kanker, biasanya disebabkan oleh berkurangnya asupan makanan akibat mual, anoreksia, diare, muntah, serta dehidrasi. Sebaliknya, beberapa pasien justru mengalami peningkatan berat badan selama atau setelah kemoterapi, terutama pada kanker payudara, prostat, dan ovarium. Peningkatan ini sering berkaitan dengan penggunaan jenis kemoterapi tertentu yang dapat menyebabkan retensi cairan dan menimbulkan edema, yang dapat mempengaruhi peningkatan berat badan.

m. *Chemo brain* (perubahan pada memori, pemikiran, dan fokus)

Perubahan fungsi kognitif pada pasien kanker belum sepenuhnya diketahui penyebabnya, tetapi berbagai penelitian menunjukkan bahwa beberapa terapi kanker dapat memengaruhi cara kerja otak. Kondisi ini sering disebut sebagai *chemo brain*, yang ditandai dengan gangguan memori, kemampuan berpikir, dan konsentrasi menurun.

n. Kecemasan

Kecemasan adalah kondisi yang umum dialami oleh banyak orang, tetapi risiko terjadinya kecemasan meningkat pada pasien kanker, terutama selama menjalani pengobatan seperti kemoterapi. Kecemasan yang berkepanjangan dan tidak ditangani dapat menimbulkan berbagai dampak negatif, termasuk melemahnya sistem kekebalan tubuh, penurunan kualitas hidup, menghambat keberhasilan pengobatan, dan mengganggu proses pemulihan pasien secara keseluruhan.

o. Depresi

Depresi adalah masalah psikologis yang sering dijumpai pada pasien kanker, dengan sekitar satu dari empat orang yang sedang atau pernah menderita kanker mengalami kondisi ini. Depresi dapat muncul pada berbagai tahap penyakit, baik segera setelah diagnosa ditegakkan maupun beberapa minggu hingga bulan setelah

kemoterapi selesai. Gejala-gejala depresi yang umum meliputi hilangnya minat atau kesenangan dalam aktivitas sehari-hari, perasaan sedih, tertekan, putus asa, gangguan pola tidur, perubahan nafsu makan, serta perasaan tidak berharga atau menyalahkan diri sendiri.

### **C. Konsep Mual dan Muntah Akibat Kemoterapi**

#### **1. Definisi mual dan muntah akibat kemoterapi**

Menurut PPNI (2016) perasaan tidak nyaman pada bagian belakang tenggorokan atau lambung yang dapat mengakibatkan muntah disebut dengan *nausea*. Salah satu penyebab dari *nausea* adalah efek agen farmakologis atau efek toksin. Adapun beberapa tanda dan gejala dari *nausea*, yaitu mengeluh mual, merasa ingin muntah, minat makan berkurang, merasa asam di mulut, sensasi panas/dingin, sering menelan, saliva meningkat, pucat, *diaphoresis*, takikardia, pupil dilatasi.

Mual (*nausea*) adalah pengalaman subjektif yang berupa sensasi tidak nyaman, seperti rasa bergelombang di bagian belakang tenggorokan dan/atau epigastrium, yang dapat mengarah pada muntah. Muntah (*emesis*) adalah pengeluaran secara paksa isi lambung, duodenum, atau jejunum melalui rongga mulut sebagai hasil dari refleksi neuromuskular yang terkoordinasi. Muntah kering (*retching*) adalah kondisi terjadinya gerakan lambung dan esofagus yang mirip dengan muntah, tetapi tidak disertai dengan keluarnya isi lambung (*National Cancer Institute, 2024*).

#### **2. Klasifikasi mual dan muntah akibat kemoterapi**

Mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV) diklasifikasikan kedalam beberapa kategori berdasarkan waktu muncul dan respons terhadap obat kemoterapi, sebagai berikut (*National Cancer Institute, 2024*):

- a. *Acute nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah pemberian kemoterapi.
- b. *Delayed nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah yang muncul lebih dari 24 jam setelah kemoterapi, sering disebabkan oleh obat-obatan seperti *cisplatin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, dan *ifosfamide*, terutama pada dosis tinggi atau pemberian berturut-turut.
- c. *Anticipatory nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah yang terjadi sebelum siklus kemoterapi selanjutnya, sebagai respons terhadap rangsangan yang telah terkondisikan, seperti bau, suara, atau lingkungan ruang perawatan.
- d. *Breakthrough nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah yang terjadi meskipun telah diberikan profilaksis antiemetik dan memerlukan terapi penyelamatan.
- e. *Refractory nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah yang tidak memberikan respons terhadap pengobatan yang telah diberikan.
- f. *Chronic nausea and vomiting*, merupakan mual dan muntah kronis pada pasien kanker stadium lanjut yang berkaitan dengan berbagai kemungkinan etiologi, salah satunya kemoterapi.

### **3. Faktor risiko dan etiologi mual muntah akibat kemoterapi**

Mual dan muntah pada pasien kemoterapi dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko dan etiologi, sebagai berikut (*National Cancer Institute, 2024*):

- a. Riwayat mual dan muntah pada kemoterapi sebelumnya, dengan kontrol mual dan muntah yang buruk pada siklus sebelumnya berisiko lebih tinggi mengalami mual dan muntah pada siklus berikutnya.

- b. Usia, kejadian mual dan muntah lebih sering terjadi pada pasien berusia dibawah 50 tahun.
- c. Jenis kelamin, pasien perempuan memiliki risiko mual dan muntah lebih tinggi dibandingkan pasien laki-laki.
- d. Riwayat *morning sickness* atau muntah saat kehamilan, hal ini dapat meningkatkan risiko mual dan muntah selama kemoterapi.
- e. Gangguan cairan dan elektrolit, seperti *hypercalcemia*, *volume depletion*, dan *water intoxication*.
- f. Faktor tumor, termasuk lokasi tumor dan invasi atau pertumbuhan tumor pada saluran gastrointestinal, hati, atau sistem saraf pusat.
- g. Faktor lain, seperti konstipasi, penggunaan obat tertentu (misalnya opioid), infeksi atau sepsis, serta uremia.

#### **4. Patofisiologi mual dan muntah akibat kemoterapi**

Mual dan muntah adalah respons tubuh yang kompleks yang dikendalikan oleh sistem saraf pusat melalui interaksi beberapa jalur saraf dan mediator kimia. Mekanismenya melibatkan beberapa komponen utama sebagai berikut (*National Cancer Institute, 2024*):

- a. Pengendalian oleh sistem saraf pusat

Mual dan muntah diatur oleh sistem saraf pusat, terutama melalui *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) di area postrema dan pusat muntah yang terletak di batang otak. Mual terutama dimediasi oleh sistem saraf otonom, sementara muntah terjadi sebagai akibat dari refleks saraf yang terkoordinasi.

b. Sumber rangsangan pemicu

Rangsangan yang dapat memicu mual dan muntah berasal dari berbagai jalur aferen, termasuk rangsangan sensorik (seperti bau dan rasa), stres psikologis, dan nyeri yang diproses di korteks serebral dan sistem limbik. Selain itu, rangsangan gerakan yang diterima oleh sistem vestibular di telinga dalam, serta iritasi, peradangan, atau akumulasi zat kimia endogen maupun eksogen dari organ viseral melalui saraf vagus dan saraf simpatik juga berkontribusi.

c. Peran neurotransmiter

Proses ini dimediasi oleh neurotransmiter utama seperti serotonin, substansi P, dan dopamin, yang berfungsi di CTZ, pusat muntah, serta sel *enterochromaffin* di saluran cerna. Aktivasi neurotransmiter tersebut memicu impuls aferen ke otot perut, pusat salivasi, dan pusat pernapasan, sehingga menimbulkan respons mual dan muntah. Kompleksitas jalur ini merupakan variasi dalam waktu onset, tingkat keparahan, dan durasi mual dan muntah yang terjadi akibat berbagai agen kemoterapi.

## 5. Penatalaksanaan mual dan muntah akibat kemoterapi

Pedoman MASCC/ESMO merekomendasikan terapi antiemetik profilaksis yang disesuaikan dengan risiko emesis untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, diantaranya adalah (Herrstedt *et al.*, 2024):

a. Pengobatan farmakologis

1) Antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>

Obat ini bekerja dengan menghambat pelepasan serotonin pada saluran pencernaan, kemudian menekan pengiriman sinyal ke *Chemoreceptor Trigger Zone*

(CTZ), sehingga dapat mengurangi atau mencegah mual dan muntah. Contoh obat antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>: ondansetron, granisetron, dolasetron, dan palonosetron.

#### 2) Kortikosteroid (*Dexamethasone*)

*Dexamethasone* berperan sebagai antiemetik pendukung yang dapat memperkuat efek antagonis 5-HT<sub>3</sub> dan NK1, mekanisme kerjanya melibatkan penekanan respons inflamasi dan pengaturan neurotransmitter yang memicu refleksi muntah.

#### 3) Antagonis reseptor neurokinin (NK1)

Antagonis reseptor NK1 berperan untuk memblokir pengikatan substansi P ke reseptornya, sehingga sinyal emesis berkurang dan dapat mencegah CINV. Contoh antagonis reseptor NK1: *aprepitant, fosaprepitant, netupitant*.

#### 4) Antipsikotik atipikal (*Olanzapine*)

*Olanzapine* berperan sebagai antagonis pada reseptor dopamine D<sub>2</sub> dan serotonin 5HT<sub>2A</sub>, menyeimbangkan zat kimia pada otak yang dapat mengurangi CINV terutama pada fase tertunda.

#### b. Pengobatan non-farmakologis

Selain terapi farmakologis, pedoman ESMO juga mengakui peran terapi komplementer seperti akupresur, relaksasi, edukasi pasien, pengaturan nutrisi, serta *oral cryotherapy* berupa minum air dingin sebagai dukungan dalam pengendalian CINV, meskipun tidak menggantikan terapi farmakologis utama.

### 6. Alat ukur mual dan muntah akibat kemoterapi

*Index of Nausea, Vomiting, and Retching* (INVR) adalah instrumen *self-report* yang mengukur gejala mual, muntah, dan *retching* (*dry heaves*) dengan 8 pertanyaan yang dinilai menggunakan skala Likert 0 – 4. Skor yang lebih tinggi

mencerminkan keparahan gejala yang lebih besar, dengan pemberian skor sebagai berikut (Rhodes and McDaniel, 1999):

0 = tidak ada gejala

1 = gejala ringan

2 = gejala sedang

3 = gejala berat

4 = gejala sangat berat

Kemudian skor total diinterpretasikan sebagai berikut:

0 = tidak ada gejala

1 – 8 = gejala ringan

9 – 16 = gejala sedang

17 – 24 = gejala berat

25 – 32 = gejala sangat berat

INVR dikembangkan oleh Rhodes and McDaniel (1999), sebagai format baru dari Rhodes *Index of Nausea and Vomiting Form 2* (INV-2), INVR bertujuan untuk meningkatkan keandalan penelitian subjektif pasien dalam konteks klinis, seperti pada pasien kanker pasca kemoterapi. Instrumen INVR (*Index of Nausea, Vomiting, and Retching*) terdiri dari 3 komponen utama, dengan total 8 item pertanyaan, yaitu:

- a. *Nausea* (Mual): Menilai frekuensi, durasi, dan tingkat keparahan mual.
- b. *Vomiting* (Muntah): Menilai frekuensi dan jumlah *episode* muntah.
- c. *Retching* (Ingin muntah tanpa keluar isi): Menilai frekuensi dan jumlah *episode retching*.

*Index of Nausea, Vomiting, and Retching* (INVR) biasanya diisi setiap 12 jam setelah kemoterapi. Hal ini bertujuan untuk menangkap gejala mual muntah akut

atau selama 24 jam pertama setelah kemoterapi (Rhodes and McDaniel, 1999). *Index of Nausea, Vomiting, and Retching* (INVR) telah diuji secara psikometrik dan telah digunakan serta diadaptasi dalam berbagai bahasa. Pengujian ini meliputi uji validitas dan uji reliabilitas, seperti pada penjelasan dibawah ini:

a. Uji validitas INVR

Uji validitas kuesioner INVR yang dilakukan oleh Suseno, Wibowo dan Suandika (2024), seluruh item pertanyaan menunjukkan nilai  $r$  hitung yang berkisar antara 0,747 hingga 0,900. Nilai-nilai ini lebih besar dibandingkan dengan nilai  $r$  tabel yang sebesar 0,3061. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa semua butir pertanyaan dalam kuesioner tersebut dinyatakan valid dan dapat dianggap layak sebagai instrumen penelitian.

b. Uji reliabilitas INVR

Uji reliabilitas INVR yang dilakukan oleh Suseno, Wibowo dan Suandika (2024) menunjukkan nilai *Cronbach's alpha* sebesar 0,794, yang melebihi batas minimum yang ditetapkan, yaitu 0,60. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh item pertanyaan dalam kuesioner INVR telah terbukti reliabel.

## **D. Konsep Dasar *Oral Cryotherapy***

### **1. Definisi *oral cryotherapy***

*Oral cryotherapy* merupakan intervensi non-farmakologis yang dilakukan dengan memberikan rangsangan dingin di rongga mulut, melalui minum air dingin, pengisapan kepingan es atau *popsicles*, sebelum dan/atau selama kemoterapi (*Illustrated Medical Courses*, 2025). Tujuannya adalah untuk mendinginkan mukosa oral, yang dapat memicu vasokonstriksi lokal, yaitu penyempitan pembuluh darah di jaringan mukosa mulut (Sharifi *et al.*, 2017). Vasokonstriksi yang terjadi

mengakibatkan penurunan aliran darah lokal, sehingga mengurangi distribusi serta paparan sitotoksik obat kemoterapi ke jaringan mukosa oral, yang berpotensi mencegah atau mengurangi keparahan efek samping kemoterapi, serta meningkatkan kenyamanan pasien selama pengobatan kemoterapi (*Oncology Nursing Society* (ONS), 2023).

## **2. Jenis-jenis *oral cryotherapy***

### **a. Kepingan es (*Ice chips*) dalam mulut**

*Oral cryotherapy* yang paling umum adalah penghisapan kepingan es (*ice chips*) di dalam mulut selama kemoterapi. *Ice chips* berfungsi untuk menjaga suhu rongga mulut tetap rendah, yang menimbulkan vasokonstriksi lokal. Hal ini dapat mengurangi paparan obat sitotoksik pada mukosa oral dan menurunkan risiko efek samping pada pasien (Al-rudayni *et al.*, 2021). Pasien umumnya diberikan kepingan es 5 – 10 menit sebelum kemoterapi, dan dilanjutkan selama kemoterapi berlangsung (>30 menit tergantung pada jenis obat) untuk mencapai efek pendinginan yang optimal (Shaheed, 2022).

### **b. Minum air dingin (*Drink cold water*)**

Untuk mengurangi efek samping pada pasien yang menjalani kemoterapi, sangat penting untuk mempertahankan asupan cairan yang adekuat. Menurut panduan *American Cancer Society*, pasien dianjurkan untuk minum cairan secara perlahan sebelum atau sepanjang pengobatan, dengan cairan dingin dan jernih yang sering kali lebih mudah ditoleransi oleh perut yang mual (*American Cancer Society*, 2025d). Prosedur pemberian dapat dilakukan lima menit sebelum dan selama kemoterapi berlangsung, pasien dianjurkan minum air dalam jumlah kecil tetapi sering, yakni sekitar 150 – 200 ml (sesuai kemampuan pasien) dengan interval

waktu 30 – 60 menit, air minum didiamkan selama 30 detik di dalam mulut (di kumur-kumur) kemudian ditelan.. Hal ini dapat membantu memenuhi kebutuhan cairan tubuh pasien tanpa memberikan beban berlebih pada jantung dan ginjal (Royal Lee Cancer Center, 2024). Menurut Feri *et al.* (2023), air dingin didefinisikan sebagai air dengan suhu 15 – 16°C, yang digunakan sebagai intervensi karena dapat memberikan *pleasure effect* atau efek kesenangan yang berperan dalam mengurangi mual dan muntah melalui pengaruh terhadap hormon serotonin dan endorfin.

c. *Popsicles* atau *Ice Pops*

Metode ini memiliki prinsip serupa, yaitu menurunkan suhu mukosa oral untuk memicu vasokonstriksi lokal, yang dapat mengurangi paparan obat sitotoksik pada jaringan mukosa dan menurunkan risiko terjadinya efek samping dari obat kemoterapi (Al-rudayni *et al.*, 2021). Dalam penerapan klinis, *popsicles* atau es krim diberikan beberapa menit sebelum kemoterapi dan kemudian dikonsumsi secara bertahap selama kemoterapi berlangsung sesuai dengan toleransi pasien (Shaheed, 2022).

### **3. Mekanisme *oral cryotherapy***

*Oral cryotherapy* bekerja melalui beberapa mekanisme fisiologis. Pertama, suhu dingin menyebabkan vasokonstriksi lokal pada pembuluh darah mukosa, yang mengurangi aliran darah dan paparan obat sitotoksik, sehingga menekan stimulasi sensorik pemicu mual. Kedua, berkurangnya distribusi obat menurunkan konsentrasi sitotoksik, inflamasi, dan iritasi di mulut, sehingga dapat mengurangi refleks muntah (Oncology Nursing Society (ONS), 2023). Ketiga, pendinginan jaringan mengurangi respons inflamasi dan nyeri, meningkatkan kenyamanan

pasien serta menurunkan gejala mual (Shaheed, 2022). Standar Operasional Prosedur pemberian *oral cryotherapy* (minum air dingin) terlampir.

#### **E. Pengaruh *Oral Cryotherapy* (Minum Air Dingin) Terhadap Mual Muntah Akibat Kemoterapi Pada Pasien Kanker Payudara**

Mual dan muntah akibat kemoterapi atau *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting* (CINV) merupakan salah satu efek samping yang paling umum dialami oleh pasien yang menjalani pengobatan kemoterapi (Herrstedt *et al.*, 2024). Pada setiap pasien kanker termasuk kanker payudara, kejadian mual dan muntah akibat kemoterapi telah ditangani baik secara farmakologis maupun non-farmakologis sesuai dengan pedoman MASCC-ESMO. Terapi farmakologis yang diberikan berupa kombinasi antiemetik antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>, antagonis reseptor neurokinin (NK1), kortikosteroid, dan antipsikotik atipikal (Herrstedt *et al.*, 2024). Namun, meskipun telah mendapatkan terapi farmakologis sesuai pedoman internasional, beberapa studi menyatakan bahwa sekitar 20 - 50% pasien kanker payudara masih mengalami mual, dan sekitar 20 - 30% masih mengalami muntah. Sehingga terapi non-farmakologis sangat diperlukan sebagai terapi pendukung untuk pengobatan mual dan muntah akibat kemoterapi pada pasien kanker payudara (Herrstedt *et al.*, 2024).

Terapi non-farmakologis yang telah diakui oleh pedoman ESMO adalah terapi komplementer seperti akupunktur, akupresur, aromaterapi, serta *oral cryotherapy* berupa minum air dingin sebagai terapi pendukung dalam pengendalian CINV, meskipun tidak menggantikan terapi farmakologis utama (Herrstedt *et al.*, 2024). *Oral cryotherapy* merupakan terapi non-farmakologis yang dilakukan dengan memberikan rangsangan dingin di rongga mulut, salah satunya dapat berupa

pemberian minum air dingin, pada saat sebelum dan/atau selama kemoterapi berlangsung (*Illustrated Medical Courses*, 2025). Tujuannya untuk memicu vasokonstriksi lokal, yaitu penyempitan pembuluh darah pada jaringan mukosa mulut. Vasokonstriksi yang terjadi dapat menurunkan aliran darah lokal, sehingga mengurangi paparan sitotoksik obat kemoterapi ke jaringan mukosa oral (*Oncology Nursing Society* (ONS), 2023).

Selain itu, mempertahankan asupan cairan yang adekuat sangat penting untuk mengurangi efek samping pada pasien yang menjalani kemoterapi. Pasien dianjurkan agar mengonsumsi cairan secara perlahan sesaat sebelum atau selama kemoterapi berlangsung, dengan memilih cairan dingin dan jernih yang cenderung lebih mudah ditoleransi oleh perut yang terasa mual dan ingin muntah (*American Cancer Society*, 2025d). Memberikan minum air dingin dalam jumlah sedikit namun sering, dapat membantu memenuhi kebutuhan cairan tubuh pasien tanpa memberikan beban yang berlebih pada organ jantung dan ginjal pasien (*Royal Lee Cancer Center*, 2024). Air dingin dengan suhu 15 - 16°C dapat memberikan efek kesenangan atau *pleasure effect* yang dapat berperan dalam mengurangi mual dan muntah melalui pengaruh terhadap hormon serotonin dan endorfin (Feri *et al.*, 2023). Terapi ini pertama kali dikembangkan pada sebuah penelitian di Amerika Serikat, yang dilakukan oleh Mahood *et al.* (1991) menunjukkan bahwa *oral cryotherapy* secara signifikan dapat menurunkan keparahan dan durasi stomatitis akibat kemoterapi, dengan hasil skor mukositis pasien kelompok intervensi sebesar 1,1, serta pasien dalam kelompok kontrol sebesar 2,4 ( $p = 0,0001$ ).

Penelitian tentang pengaruh *oral cryotherapy* (minum air dingin) terhadap mual muntah akibat kemoterapi masih sangat jarang dilakukan. Namun, terdapat studi

yang telah melakukan sebuah penelitian pengaruh *oral cryotherapy* (minum air dingin) terhadap mual muntah pasca operasi. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh (Feri *et al.*, 2023) di Rumah Sakit Siti Aisyah, Kota Lubuklinggau, Indonesia, penelitian yang menggunakan desain *quasi-eksperimental* dengan pendekatan *pretest-posttest with control group*, melibatkan 42 pasien *post-operasi* apendiktomi yang dibagi menjadi kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

Intervensi non-farmakologis yang diberikan pada penelitian tersebut berupa pemberian minum air dingin bersuhu 15 - 16°C, tingkat mual dan muntah diukur menggunakan instrumen *Index of Nausea, Vomiting, and Retching* (INVR). Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan skor mual dan muntah *post-operasi* (PONV) yang signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol dengan *p-value* < 0,05. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *oral cryotherapy* (minum air dingin) efektif dalam menurunkan mual muntah *post-operasi* (PONV) (Feri *et al.*, 2023).

Meskipun penelitian tersebut diatas berfokus pada mual dan muntah *post-operasi*, hasilnya mampu memberikan gambaran mengenai pengaruh *oral cryotherapy* (minum air dingin) terhadap mual dan muntah pada pasien. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh *oral cryotherapy* (minum air dingin) terhadap mual muntah akibat kemoterapi, dengan desain dan pendekatan penelitian yang lebih kuat.