

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Kanker

1. Definisi kanker

Kanker adalah penyakit genetik kompleks yang dipicu oleh mutasi gen sehingga sel kehilangan kendali atas siklus hidupnya dan gagal melakukan apoptosis (Donehower *et al.*, 2024). Manifestasi klinis kanker ditentukan oleh dua parameter utama, yaitu tingkat keganasan seluler (*grade*) dan luas penyebaran anatomisnya di dalam tubuh (*stadium*). *Grade* kanker menggambarkan tingkat keganasan serta abnormalitas bentuk sel secara mikroskopis. Semakin rendah kemiripan sel kanker dengan sel normal, maka semakin tinggi derajat keganasannya dan semakin cepat sel tersebut membelah (*American Cancer Society*, 2024).

Sementara itu, *stadium* kanker menentukan sejauh mana penyakit telah berkembang. Dimulai dari lesi lokal hingga kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitar dan bermetastasis ke organ tubuh lain (*National Cancer Institute*, 2021). Dengan demikian, kanker dapat didefinisikan sebagai penyakit genetik kompleks yang dipicu oleh mutasi gen sehingga menyebabkan pertumbuhan abnormal sel, di mana tingkat keparahan dan prognosisnya ditentukan oleh derajat keganasan seluler serta jangkauan penyebaran anatomisnya di dalam tubuh.

2. Penyebab kanker

Kanker disebabkan oleh mutasi genetik yang merusak mekanisme regulasi siklus sel normal. Mutasi ini dipicu oleh berbagai faktor risiko seperti faktor keturunan, riwayat keluarga, dan paparan zat karsinogenik (*American Cancer Society*, 2025). Zat karsinogen dapat memperburuk kerusakan struktur DNA serta

memicu peradangan kronis (Islami *et al.*, 2024). Adapun zat-zat karsinogen yang dapat memicu mutasi genetik yaitu:

a. *Benzo[a]pyrene* (karsinogen kimia)

Benzo[a]pyrene (BaP) adalah hidrokarbon aromatik polisiklik yang ditemukan dalam asap rokok dan arang pembakaran. BaP bersifat pro-karsinogen (belum aktif) hingga dimetabolisme oleh tubuh. Di dalam hati, enzim sitokrom P450 mengoksidasi BaP menjadi bentuk yang sangat reaktif yaitu BPDE (*Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide*) (Long *et al.*, 2022). BPDE ini menyerang basa nitrogen pada basa Guanin (G) dan membentuk ikatan kovalen permanen yang disebut *BPDE-dG adduct* (Zhu *et al.*, 2024). Pada saat replikasi, *adduct* ini membuat enzim DNA Polimerase gagal membaca basa Guanin dengan benar sehingga enzim memasukkan basa Adenin (A) secara acak sebagai lawan dari Guanin yang rusak tersebut. Hasilnya pada pembelahan sel berikutnya, pasangan asli Guanin-Sitosin telah hilang dan digantikan secara permanen oleh Timin-Adenin. Peristiwa ini disebut sebagai mutasi transversi (Kucab *et al.*, 2020).

b. Polusi udara (radikal bebas)

Polusi udara mengandung partikel halus (*Particulate Matter*/PM_{2,5}) dan logam berat yang memicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas di dalam sel (Li *et al.*, 2023). ROS menyerang basa nitrogen secara langsung yakni basa Guanin yang paling rentan. Paparan radikal bebas mengubah basa Guanin menjadi *8-oxo-7,8-dihydroguanine* (*8-oxodG*). *Adduct* ini memiliki struktur yang sangat mirip dengan basa Timin, sehingga DNA

Polimerase salah mengenalinya dan memasangkan basa Adenin didepannya. Hal ini juga menyebabkan mutasi transversi (Wang *et al.*, 2024).

c. Radiasi ultraviolet (karsinogen fisik)

Sinar ultraviolet terutama UVB membawa energi yang dapat diserap langsung oleh basa nitrogen pirimidin yaitu Sitosin dan Timin. Energi UV memicu terbentuknya ikatan kimia abnormal antara dua basa pirimidin yang bersebelahan pada rantai DNA yang sama. Ikatan yang terbentuk adalah *Cyclobutane Pyrimidine Dimers* (CPDs), yang menciptakan distorsi (benjolan/lekukan) pada heliks DNA (Mullenders, 2023). Saat replikasi, DNA Polimerase tidak bisa membaca basa-basa tersebut dan cenderung memasukkan basa yang salah seperti dua Adenin sekaligus (disebut *A-rule*). Hal ini mengakibatkan terjadinya mutasi Sitosin ke Timin ($C \rightarrow T$), yang merupakan ciri khas dari kanker kulit akibat sinar matahari (Pfeifer, 2024).

3. Patofisiologi kanker

Setelah masuk ke dalam tubuh, molekul karsinogen “terpaku” pada basa Guanin sehingga mengubah struktur fisik heliks ganda pada DNA (Kucab *et al.*, 2020). Perubahan struktur DNA tersebut disebabkan oleh adanya *DNA Adduct* yang menempel pada rantai DNA. *Adduct* ini memicu mutasi genetik yang menyebabkan proses penyalinan DNA menjadi RNA terganggu (You & Wang, 2022). Paparan radikal bebas mengubah basa Guanin menjadi *8-oxo-7,8-dihydroguanine* (*8-oxodG*). *Adduct* ini memiliki struktur yang sangat mirip dengan basa Timin. Saat replikasi, basa Guanin yang seharusnya dipasangkan dengan Sitosin berubah menjadi Adenin. Pada pembelahan sel berikutnya, pasangan basa yang salah yaitu Guanin-Adenin akan dipisahkan. Untai yang mengandung basa Adenin akan disalin

menjadi pasangan Adenin-Timin. Proses ini menyebabkan pasangan asli Guanin-Sitosin telah hilang dan digantikan secara permanen oleh Timin-Adenin (Kucab *et al.*, 2020). Peristiwa ini disebut mutasi transversi.

Paparan karsinogenik yang terlalu tinggi menyebabkan sistem NER tidak berfungsi. Sistem NER (*Nucleotide Excision Repair*) merupakan mekanisme perbaikan DNA di dalam sel yang berfungsi untuk mengenali dan memperbaiki kerusakan DNA (Marteijn & Lans, 2023). Kegagalan sistem perbaikan DNA ini mengakibatkan fiksasi mutasi permanen, khususnya pada gen penekan tumor seperti TP53. Akibatnya, protein p53 sebagai “penjaga genom” tidak berfungsi dan memicu kerusakan genetik lebih lanjut. Gangguan sistem NER memicu terjadinya amplifikasi gen, yaitu peningkatan jumlah salinan dari suatu segmen DNA tertentu secara tidak normal di dalam satu sel (Kim & Myung, 2024). Pada sel normal, manusia hanya memiliki dua salinan dari setiap gen yaitu satu dari ibu dan satu dari ayah. Namun, pada sel kanker jumlah salinan gen tersebut bisa meningkat menjadi belasan, puluhan, hingga ratusan kali lipat. Semakin banyak salinan gen, maka semakin banyak “cetakan” untuk membuat mRNA. Hal ini mengakibatkan sel kanker mampu memproduksi mRNA dalam jumlah jauh di atas normal, yang memicu ribosom untuk memproduksi protein reseptor pertumbuhan seperti EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) secara masif. Dengan demikian, sel kanker dapat terus membelah, menghindari kematian sel (apoptosis), dan mendapatkan suplai makanan melalui pembuluh darah baru (angiogenesis).

Produksi mRNA pemicu pertumbuhan (*oncogenic mRNA*) yang berlebihan meningkatkan sintesis protein dan memicu perubahan fenotipe (sifat biologis) seluler. Serangkaian perubahan fenotipe sel normal yang bertransformasi menjadi

sel kanker yang ganas dikenal dengan istilah *Hallmarks of Cancer* (Hanahan, 2022). Ciri khas yang paling berbahaya dari sel kanker adalah kemampuannya dalam memproduksi enzim proteolitik seperti MMP (*Matrix Metalloproteinases*) secara masif. Enzim MMP menghancurkan jaringan ikat (matriks ekstraseluler) di sekitar sel. Akibatnya, sel kanker dapat memakan jaringan di sekitarnya, masuk ke aliran darah, dan menyebar ke organ lain untuk membentuk tumor baru (Gialeli *et al.*, 2023).

Kanker tidak hanya disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali, tetapi juga oleh kemampuannya memanipulasi sistem imun agar tidak dihancurkan. Fenomena ini disebut *Immune Evasion* (Hanahan, 2022). Mekanisme penghindaran sistem imun bermula dari mutasi genetik yang menghasilkan protein abnormal di dalam tubuh yaitu antigen. Di dalam sel APC (*Antigen Presenting Cell*), antigen tersebut ditempelkan pada molekul protein khusus yang disebut MHC Kelas II (*Major Histocompatibility Complex Class II*). Kompleks MHC II + Antigen ini kemudian dibawa ke permukaan sel APC untuk ditampilkan agar dapat dikenali oleh sel T-Helper (CD4+) (Hegde & Chen, 2024). Setelah mengenali sel kanker, maka sel T-Helper akan melepaskan sitokin seperti *Interferon-gamma* dan *Interleukin-2* untuk mengaktifkan sel T-Sitotoksik (CD8+) yang bertugas membunuh sel kanker. Namun, sel kanker memiliki strategi untuk menghindari serangan dari sistem imun yaitu dengan menurunkan ekspresi molekul presentasi antigen (MHC) untuk menghindari deteksi sistem imun (Jhunjunwala *et al.*, 2023). Hal ini mengakibatkan kegagalan aktivasi sel T-Helper dan sel T-Sitotoksik, sehingga sel kanker luput dari pengawasan imun.

Selain itu, sel kanker juga dapat mengekspresikan protein PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) di permukaannya. Ketika sel T-Helper mendekat untuk mengenali antigen, maka protein PD-L1 pada sel kanker akan berikatan dengan reseptor PD-1 pada sel T-Helper (Sanmamed & Chen, 2024). Ikatan ini mengirimkan sinyal “berhenti/non aktif” kepada sel T-Helper, sehingga sel T yang seharusnya menyerang justru menjadi lumpuh. Sel kanker mampu menciptakan lingkungan mikro yang beracun bagi sistem imun dengan mensekresi zat kimia seperti *TGF- β* dan *Interleukin-10*. Zat kimia ini mengubah sel T-Helper yang seharusnya menyerang sel kanker menjadi sel *T-Regulatory* (Treg) (Ohue & Nishikawa, 2024). Sel Treg ini kemudian berubah fungsi menjadi pelindung sel kanker dari serangan sel imun lainnya. Hal inilah yang mendukung pertumbuhan sel kanker di dalam tubuh (Hanahan, 2022).

B. Konsep *Nausea* Pasca Kemoterapi

1. Definisi *nausea* pasca kemoterapi

Nausea pasca kemoterapi atau secara klinis disebut *Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting* (CINV) merupakan mual dan muntah yang disebabkan oleh obat kemoterapi. Kondisi ini dibagi menjadi tiga fase utama yaitu mual akut, tertunda, dan antisipatori. Mual akut muncul dalam rentang waktu 0-24 jam pertama pasca kemoterapi. Gejala umumnya terlihat pada 1-2 jam awal dan memuncak pada 4-6 jam berikutnya. Mual tertunda terjadi setelah melewati periode 24 jam pertama hingga 72 jam pasca kemoterapi. Sementara, mual antisipatori merupakan respon yang muncul sebelum prosedur kemoterapi dimulai, yang dipicu oleh faktor psikologis akibat pengalaman mual yang buruk pada siklus sebelumnya (Hesketh, 2018).

Nausea pasca kemoterapi adalah perasaan tidak nyaman yang terpusat pada perut (epigastrium) dan tenggorokan. Gejala yang ditimbulkan meliputi mual (*nausea*), muntah (*vomiting*) dan muntah kering (*retching*). Sensasi tidak nyaman di perut dan tenggorokan dapat mendahului atau menyertai respon fisik mengeluarkan isi lambung (muntah). Selain itu, seringkali terjadi upaya untuk muntah namun tanpa adanya pengeluaran isi lambung (muntah kering). Intensitas dan tingkat keparahan *nausea* berbeda-beda pada setiap pasien kanker tergantung jenis regimen pengobatan yang diterima (Navari, 2024).

Nausea pasca kemoterapi merupakan salah satu efek samping paling umum dan ditakuti oleh pasien kanker. Gejala *nausea* yang berkelanjutan dapat memengaruhi kualitas hidup, status nutrisi, dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan kemoterapi yang akhirnya berdampak pada psikologis pasien selama pengobatan (Molassiotis *et al.*, 2023). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa *nausea* pasca kemoterapi merupakan perasaan tidak nyaman di perut dan tenggorokan yang disebabkan oleh obat kemoterapi dan terjadi dalam waktu 24–72 jam setelah pemberian kemoterapi.

2. Penyebab *nausea* pasca kemoterapi

Nausea pasca kemoterapi disebabkan oleh obat kemoterapi yang bersifat sitotoksik, sehingga memicu respon perlindungan tubuh untuk mengeluarkan zat racun tersebut. Obat kemoterapi dirancang untuk menyerang dan menghancurkan sel-sel yang membelah dengan cepat seperti sel kanker. Namun, sel-sel normal yang juga membelah cepat seperti sel-sel yang melapisi saluran pencernaan (epitel mukosa usus) turut menjadi target (Flanagan *et al.*, 2021). Obat kemoterapi mengaktifkan jalur saraf emetik yang memicu terjadinya mual dan/atau muntah,

baik di saluran pencernaan melalui pelepasan serotonin maupun di otak pada area *postrema* (Navari, 2024).

Intensitas mual yang terjadi berbeda-beda pada setiap pasien tergantung regimen pengobatan yang diterima. Dalam prosedur kemoterapi, terdapat dua jenis pengobatan yang umumnya digunakan yaitu monoterapi dan terapi kombinasi (Lacouture *et al.*, 2020). Monoterapi melibatkan pemberian satu obat kemoterapi yang bekerja melalui satu atau beberapa mekanisme spesifik untuk menghancurkan sel kanker. Setiap obat kemoterapi tunggal memiliki target seluler utama. Sementara, terapi kombinasi adalah pemberian dua atau lebih obat kemoterapi yang berbeda secara simultan atau berurutan. Secara umum, mekanisme monoterapi dan terapi kombinasi sebagai berikut:

a. Monoterapi

Mekanisme monoterapi dapat dikelompokkan berdasarkan fase siklus sel yang ditargetkan, yaitu:

1) Target DNA (genetik)

a) Agen pengalkilasi (*alkylating agents*)

Obat ini membentuk ikatan kovalen yang kuat dengan DNA yang disebut alkilasi, terutama pada basa Guanin. Alkilasi ini menyebabkan ikatan silang pada untai DNA atau pemutusan untai DNA. Hasilnya, kerusakan DNA yang parah mencegah replikasi DNA dan transkripsi gen sehingga memicu sel mengalami kematian (apoptosis). Contoh obat: Cyclophosphamide, Cisplatin (Lacouture *et al.*, 2020).

b) Antimetabolit (*antimetabolites*)

Obat ini meniru metabolit alami seperti vitamin atau blok bangunan DNA/RNA dan dimasukkan ke dalam jalur biokimia sel. Hasilnya, mengganggu sintesis DNA atau RNA dengan bertindak sebagai “blok bangunan palsu” dan menghentikan pertumbuhan sel pada fase S (sintesis DNA). Contoh obat: Methotrexate (mengganggu sintesis purin dan pirimidin), Fluorouracil (5-FU) (Longley *et al.*, 2023).

2) Target mikrotubulus (pembelahan sel)

a) Alkaloid vinka (*vinca alkaloids*)

Obat ini mengikat protein tubulin dan mencegahnya berpolimerisasi menjadi mikrotubulus. Mikrotubulus adalah komponen utama dari gelendong mitosis (*mitotic spindle*) yaitu struktur yang diperlukan untuk memisahkan kromosom selama fase M (mitosis). Obat ini menghentikan sel pada fase M tersebut. Contoh obat: Vincristine, Vinblastine (Jordan & Wilson, 2024).

b) Taksan (*taxanes*)

Obat ini bersifat berlawanan dengan Alkaloid Vinka. Taksan menstabilkan mikrotubulus sehingga tidak dapat didepolimerisasi (dibongkar). Hasilnya, sel tidak dapat menyelesaikan pembelahan dan terperangkap pada fase M (mitosis) yang akhirnya mengalami kematian sel (apoptosis). Contoh obat: Paclitaxel, Docetaxel (Lacouture *et al.*, 2020).

b. Terapi kombinasi

Penggunaan kombinasi obat didasarkan pada tiga prinsip utama yang bertujuan untuk memaksimalkan efikasi sekaligus mengurangi toksisitas, yaitu:

1) Target seluler yang berbeda

Setiap kelas obat kemoterapi menargetkan fase atau jalur molekuler yang berbeda dalam siklus hidup sel kanker. Dengan menggabungkan obat-obatan yang memiliki mekanisme aksi yang tidak tumpang tindih, maka dapat menyerang sel kanker pada berbagai titik kerentanan secara bersamaan. Contoh: Kombinasi obat yang menyerang sintesis DNA (misalnya *antimetabolit* seperti Fluorouracil) dengan obat yang mencegah pembelahan sel (misalnya, *alkaloid vinka* seperti Vincristine) yang mengganggu mikrotubulus. Hasilnya, terjadi peningkatan kematian sel kanker (*cytotoxicity*) dan respon tumor secara keseluruhan dibandingkan dengan obat tunggal (Lacouture *et al.*, 2020).

2) Mengatasi resistensi obat

Resistensi adalah kegagalan sel kanker untuk merespon pengobatan. Sering kali terjadi karena adanya sub-klon sel kanker yang secara genetik sudah kebal. Dalam populasi tumor, selalu ada sel yang secara alami resisten terhadap obat A, tetapi mungkin rentan terhadap obat B. Jika hanya obat A yang digunakan, maka sel resisten A akan bertahan, tumbuh dan menyebabkan kambuh (*relapse*). Terapi kombinasi bertujuan untuk membunuh sel yang resisten terhadap satu obat dengan menggunakan obat lain. Hasilnya, dapat mencegah atau menunda perkembangan resistensi *multidrug* (*multi-drug resistance/MDR*) dan meningkatkan kemungkinan mencapai remisi lengkap (*complete remission/CR*) (Lacouture *et al.*, 2020; Vasan *et al.*, 2023).

3) Toksisitas yang tidak tumpang tindih

Toksisitas adalah efek samping yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi terhadap jaringan normal. Obat yang dikombinasikan telah dipilih sedemikian rupa,

sehingga organ target toksisitas utamanya berbeda. Misalnya, obat A bersifat kardiotoxis, obat B bersifat neurotoksik, dan obat C bersifat nefrotoksik. Hal ini memungkinkan dosis maksimal setiap obat dapat diberikan, sehingga memaksimalkan efek sitotoksik tanpa melampaui ambang batas toksisitas kritis pada satu organ tertentu. Hasilnya, terjadi peningkatan intensitas dosis total tanpa meningkatkan risiko kerusakan organ permanen yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien (Lacouture *et al.*, 2020; Schirmacher, 2024).

Penggunaan monoterapi sangat rentan terhadap perkembangan resistensi *multidrug*. Hal ini disebabkan oleh sel kanker yang secara genetik kebal terhadap obat tersebut, akan bertahan hidup dan mendominasi populasi tumor sehingga menyebabkan kekambuhan. Hasil penelitian menunjukkan, tingkat respon objektif (*Objective Response Rate/ORR*) pada monoterapi sebesar 34% dan terapi kombinasi sebesar 46%. Temuan ini mengindikasikan bahwa, terapi kombinasi memiliki tingkat respon yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi, sehingga dianggap sebagai standar perawatan lini pertama untuk berbagai kasus kanker agresif (Chen *et al.*, 2025). Penelitian lain menemukan, terapi kombinasi secara signifikan mengurangi risiko kematian dengan *Pooled Hazard Ratio* (HR) sebesar 0,63 serta peningkatan kelangsungan hidup keseluruhan (*Overall Survival/OS*) rata-rata 3,8 bulan (Ishfaq *et al.*, 2025).

3. Faktor – faktor yang mempengaruhi *nausea* pasca kemoterapi

Nausea pasca kemoterapi dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya sebagai berikut:

- a. Faktor pasien (individu)

1) Usia

Pasien yang berusia lebih muda umumnya dibawah 60 tahun berisiko lebih tinggi mengalami mual. Sebuah studi yang mengelompokkan pasien berdasarkan usia (< 60 tahun) menemukan bahwa kelompok usia muda memiliki peningkatan risiko mual, dengan *Odds Ratio* (OR) sebesar 4,11. Temuan ini menunjukkan bahwa, pasien usia muda berisiko 4,11 kali lebih tinggi mengalami *nausea* pasca kemoterapi dibandingkan dengan pasien usia lebih tua (Tsuji *et al.*, 2025). Pasien yang lebih muda memiliki sistem saraf otonom yang lebih sensitif dan lebih reaktif terhadap stimulus internal maupun eksternal, termasuk obat kemoterapi. Sensitivitas ini memicu rangsangan mual pada area kemoreseptor di otak. Selain itu, pasien usia muda umumnya memiliki metabolisme dan fungsi ginjal atau hati yang lebih aktif sehingga memengaruhi konsentrasi obat (Hekmatdoost., 2021).

2) Jenis kelamin

Hasil penelitian menunjukkan, persentase insiden *nausea* pasca kemoterapi pada pasien perempuan sebesar 65,2% dan laki-laki 34,8% (Simino *et al.*, 2020). Temuan ini mengindikasikan bahwa, perempuan berisiko lebih tinggi mengalami mual dibandingkan laki-laki. Penelitian lain menemukan, pasien perempuan berisiko 2,37 kali lebih tinggi mengalami *nausea* dibandingkan laki-laki. Risiko ini ditemukan konsisten di berbagai jenis kemoterapi (Mosa *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan oleh fluktuasi hormon estrogen dan progesteron yang memengaruhi aktivitas pusat muntah di otak dan reseptor neurotransmitter serotonin. Selain itu, perempuan juga cenderung memiliki riwayat kondisi mual yang disebabkan oleh hormon seperti *morning sickness* (mual kehamilan), sehingga menunjukkan sensitivitas emetik yang lebih tinggi (Roila *et al.*, 2023).

3) Kecemasan

Sebuah studi menemukan, pasien dengan tingkat kecemasan lebih tinggi memiliki *Odds Ratio* (OR) 2,0 (Mosa *et al.*, 2020). Temuan ini menunjukkan, pasien dengan riwayat *anxiety* (cemas berlebih) berisiko dua kali lipat mengalami *nausea* pasca kemoterapi. Kecemasan memicu aktivitas di korteks serebral yang secara langsung dapat merangsang pusat muntah di medulla oblongata. Stress dan kecemasan meningkatkan pelepasan hormon stress (kortisol) yang dapat memengaruhi sensitivitas saraf dan memperburuk sensasi mual. Pada kasus mual antisipatori, kecemasan merupakan respon terkondisi. Sel-sel di otak mengasosiasikan isyarat sensorik seperti bau klinik atau suara alat medis dengan pengalaman mual yang buruk, sehingga memicu mual sebelum obat kemoterapi diberikan (Gupta *et al.*, 2021).

b. Faktor emetogenik

Nausea pasca kemoterapi dipengaruhi oleh sifat emetogenik obat. Artinya, obat tersebut memiliki potensi untuk menyebabkan mual dan/atau muntah. Obat kemoterapi diklasifikasikan berdasarkan potensi emetogeniknya jika diberikan tanpa antiemetik (NCCN Guidelines, 2020), diantaranya sebagai berikut:

1) Kategori tinggi (*highly emetogenic*)

Obat–obatan yang menyebabkan mual dan/atau muntah dengan potensi diatas 90% pada pasien. Contoh: Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Heksametilmelamin, Prokarbazin (Gupta *et al.*, 2021).

2) Kategori sedang (*moderately emetogenic*)

Obat–obatan yang menyebabkan mual dan/atau muntah dengan potensi 30% hingga 90% pada pasien. Contoh: Ifosfamid, Epirubicin, Amifostin, Busulfan, 5-Fluorouracil (5-FU), Ceritinib (Gupta *et al.*, 2021).

3) Kategori rendah (*low emetogenic*)

Obat–obatan yang menyebabkan mual dan/atau muntah dengan potensi 10% hingga 30% pada pasien. Contoh: Docetaxel, Paclitaxel, Bortezomib, Trastuzimab, Metotreksat, Kapesitabin (Gupta *et al.*, 2021).

4) Kategori minimal (*minimally emetogenic*)

Obat–obatan yang menyebabkan mual dan/atau muntah dengan potensi dibawah 10% pada pasien. Contoh: Bleomycin, Rituximab, Cetuximab, Mesna, Klorambusil, Hidroksiurea (Gupta *et al.*, 2021).

c. Dosis obat

Dosis obat yang tinggi dengan durasi pemberian jangka panjang dapat meningkatkan risiko dan keparahan mual. Dosis tinggi menghasilkan konsentrasi obat toksis yang lebih besar di dalam tubuh, sehingga meningkatkan kerusakan sel mukosa gastrointestinal. Selain itu, meningkatkan jumlah Serotonin dan Substansi P yang dilepaskan ke sirkulasi darah (Hekmatdoost, 2021). Dalam praktik onkologi, potensi obat untuk memicu mual dan muntah dikategorikan menjadi empat tingkat risiko dan dosis obat menentukan di mana ia diklasifikasikan. Dosis obat biasanya diukur dalam satuan mg/m^2 .

1) Klasifikasi dosis pemicu risiko emetogenik tinggi

Obat diklasifikasikan sebagai potensi emetogenik tinggi jika dosisnya diperkirakan akan menyebabkan mual dan muntah pada lebih dari 90% pasien, tanpa pemberian profilaksis emetik. Dosis spesifik yang memicu risiko tinggi (*NCCN Guidelines*, 2020) antara lain:

Tabel 1
Klasifikasi Dosis Pemicu Risiko Emetogenik Tinggi

No	Obat Kemoterapi	Dosis yang Memicu Risiko Emetogenik Tinggi
1	Cisplatin	Semua dosis $\geq 50 \text{ mg/m}^2$
2	Cyclophosphamide	Dosis $> 1500 \text{ mg/m}^2$
3	Ifosfamide	Dosis $\geq 2 \text{ g/m}^2$
4	Anthracycline+ Cyclophosphamide	Kombinasi obat ini (misalnya Doxorubicin + Cyclophosphamide) terlepas dari dosis per individu, biasanya diklasifikasikan sebagai risiko tinggi
5	Dacarbazine	Semua dosis
6	Carmustine	Dosis $> 250 \text{ mg/m}^2$
7	Carboplatin	Dosis dengan paparan (AUC) ≥ 4

2) Klasifikasi dosis pemicu risiko emetogenik sedang

Obat diklasifikasikan sebagai potensi emetogenik sedang jika dosisnya diperkirakan akan menyebabkan mual dan muntah pada 30% hingga 90% pasien, tanpa pemberian profilaksis emetik. Dosis spesifik yang memicu risiko sedang (*NCCN Guidelines*, 2020) antara lain:

Tabel 2
Klasifikasi Dosis Pemicu Risiko Emetogenik Sedang

No	Obat Kemoterapi	Dosis yang Memicu Risiko Emetogenik Sedang
1	Cyclophosphamide	Dosis < 1500 mg/ m ²
2	Cisplatin	Dosis < 50 mg/ m ²
3	Doxorubicin	Dosis < 60 mg/ m ²
4	Epirubicin	Dosis ≤ 90 mg/ m ²
5	Methotrexate	Dosis ≥ 250 mg/ m ²
6	Oxaliplatin	Semua dosis
7	Carboplatin	Dosis dengan paparan (AUC) < 4

d. Pengalaman mual yang buruk sebelumnya

Pengalaman buruk terhadap mual pada kemoterapi pertama dapat merangsang mual sebelum kemoterapi kedua. Hasil penelitian menunjukkan, pasien dengan riwayat mual parah sebelumnya memiliki *Odds Ratio* (OR) 2,22. Artinya, pasien yang mengalami mual pada siklus kemoterapi pertama berisiko 2,22 kali lebih tinggi untuk mengalami mual pasca kemoterapi berikutnya (Mosa *et al.*, 2020). Pengalaman mual yang buruk membentuk asosiasi saraf antara stimulus netral seperti lingkungan rumah sakit dengan respon mual. Hal ini mengaktifkan pusat *punishment* di otak, sehingga pasien merasa tegang dan cemas setiap menjalani pengobatan akibat gejala mual yang akan datang (Ben-Zion & Levy, 2025).

4. Klasifikasi *nausea* pasca kemoterapi

Berdasarkan waktu terjadinya, *nausea* pasca kemoterapi dibagi menjadi tiga jenis yaitu:

a. Akut (*acute*)

Mual akut muncul dalam rentang waktu 0–24 jam pertama setelah pemberian kemoterapi. Gejala umumnya terlihat pada 1–2 jam awal dan mencapai puncak intensitas pada 4–6 jam. Sebagian besar fase ini dimediasi oleh pelepasan serotonin dari sel enterochromaffin di saluran pencernaan yang kemudian berikatan dengan reseptor 5-HT₃ pada serabut saraf aferen vagus. Aktivasi reseptor ini mengirimkan sinyal ke pusat muntah di otak, sehingga memicu respon emetik yang cepat. Meskipun telah diberikan profilaksis antiemetik standar, mual akut tetap terjadi pada 35% pasien dan muntah akut pada 13% pasien (Gupta *et al.*, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa jalur stimulasi neurotransmitter pada fase akut sangatlah kuat, sehingga memerlukan manajemen yang lebih presisi.

b. Tertunda (*delayed*)

Mual tertunda terjadi setelah melewati periode 24 jam pertama hingga 72 jam pasca kemoterapi. Berbeda dengan fase akut yang didominasi oleh jalur perifer, fase ini Sebagian besar dimediasi oleh pengikatan substansi P ke reseptor Neurokinin-1 (NK-1) yang terletak di sistem saraf pusat, khususnya pada area *postrema*. Aktivitas pada jalur neurokinin ini menyebabkan gejala yang lebih berkepanjangan dan sering kali resisten terhadap pengobatan antiemetik konvensional. Meskipun telah diberikan profilaksis, insidensi mual dan muntah tertunda tetap tinggi yaitu berkisar antara 20–50% (Gupta *et al.*, 2021). Hal ini menegaskan pentingnya penggunaan antagonis reseptor NK-1 sebagai bagian dari regimen profilaksis standar untuk memutus jalur aktivasi substansi P tersebut.

c. Antisipatori (*anticipatory*)

Mual antisipatori merupakan respon yang muncul sebelum pemberian kemoterapi, yang berlangsung dalam 3–4 jam sebelumnya. Hal ini merupakan respon *nausea* yang dipicu oleh faktor psikologis. Pengalaman mual yang buruk pada siklus kemoterapi pertama dapat merangsang mual sebelum terapi berikutnya. Insiden mual antisipatori dilaporkan mencapai 40% pasien (Molassiotis *et al.*, 2023). Pengalaman *nausea* pasca kemoterapi membuat pasien menyimpan memori buruk terkait kemoterapi. Hal ini memengaruhi persepsi pasien dan menganggap kemoterapi sebagai suatu ancaman. Akibatnya, pasien mulai merasa mual bahkan sebelum kemoterapi dimulai (Gupta *et al.*, 2021).

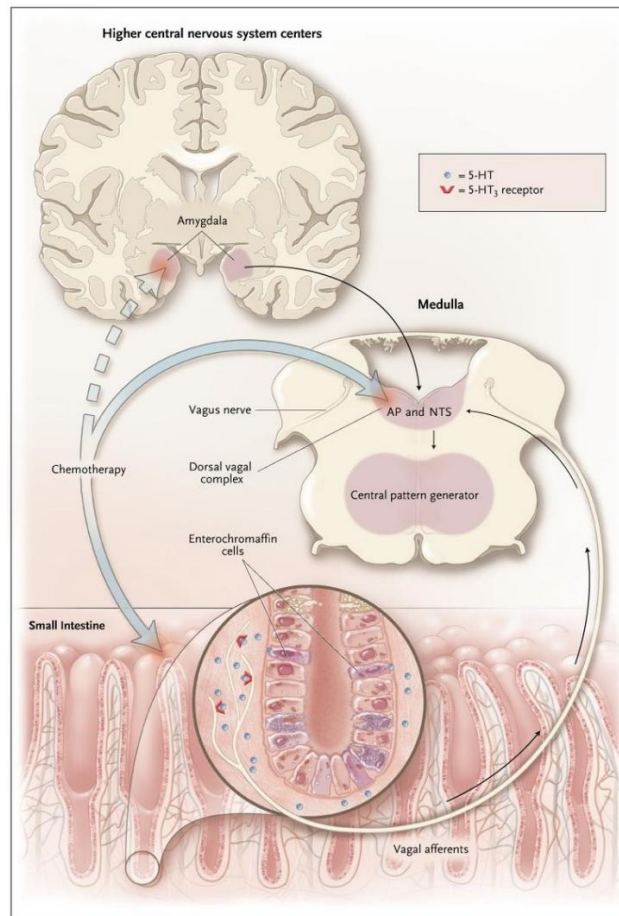
5. Patofisiologi *nausea* pasca kemoterapi

Setelah masuk ke dalam tubuh, obat kemoterapi menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel-sel *enterochromaffin* yang melapisi dinding usus. Kerusakan pada sel-sel ini memicu pelepasan cadangan neurotransmitter Serotonin (5-HT) dalam jumlah yang sangat besar secara mendadak. Serotonin yang dilepaskan di usus kemudian berikatan dengan Reseptor 5-HT₃ yang terletak pada ujung saraf saraf Vagus yaitu saraf sensorik utama yang menghubungkan usus dan otak (Navari, 2024). Ikatan ini mengirimkan sinyal elektrik yang kuat menuju dua area utama di batang otak yaitu *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) yang berperan dalam mendeteksi adanya zat racun dalam darah dan cairan serebrospinal dan Pusat Muntah (*Vomiting Center*) di Medula Oblongata. Setelah menerima sinyal dari usus dan CTZ, pusat muntah mengoordinasikan otot-otot perut, diafragma, dan lambung untuk menciptakan sensasi mual atau muntah (Aapro, 2018).

Pengalaman mual yang buruk akibat kemoterapi merupakan bentuk *punishment* psikologis yang sangat kuat, sehingga memicu reaksi mual pasca kemoterapi. Dalam proses ini, Amigdala berperan sebagai komponen sentral sistem limbik otak yang bertanggung jawab atas pemrosesan emosi negatif sehingga disebut sebagai Pusat *Punishment* (Ben-Zion & Levy, 2025). Amigdala menginterpretasikan pengalaman mual yang buruk sebagai ancaman fisik yang harus dihindari di masa depan. Amigdala kemudian membentuk asosiasi kuat antara stimulus netral (seperti bau rumah sakit, ruang kemoterapi atau perawat) dengan respon negatif seperti mual dan muntah. Aktivasi di Amigdala memicu respon stress (*fight-or-flight*), meningkatkan kecemasan, dan pelepasan hormon stress. Respon inilah yang memperburuk sensasi mual itu sendiri.

Ketika Amigdala mendeteksi ancaman, maka Hipotalamus melepaskan hormon stress termasuk kortisol dan adrenalin. Pelepasan hormon ini mengakibatkan peningkatan detak jantung, keringat, dan ketegangan otot. Di saat yang sama, Korteks Insular berperan dalam mengintegrasikan sinyal sensorik dari lambung dengan emosi negatif tersebut. Hal ini memperkuat persepsi bahwa mual sebagai trauma internal (Yousefi *et al.*, 2024). Mual pasca kemoterapi memicu perasaan takut dan penderitaan, sehingga Hipocampus membentuk memori emosional yang sangat kuat tentang pengalaman tersebut. Memori ini memungkinkan otak untuk memprediksi *punishment* (mual) yang akan datang. Akibatnya saat pasien kembali ke lingkungan rumah sakit, Hipocampus secara otomatis memicu memori buruk tersebut dan mengaktifkan kembali Amigdala. Proses neurobiologis inilah yang menyebabkan pasien dapat merasakan mual pasca

kemoterapi atau bahkan sebelum prosedur kemoterapi dimulai (Gao & Huang, 2023).



Gambar 1 Patofisiologi *Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting* (CINV)

6. Tanda dan gejala *nausea* pasca kemoterapi

Tanda dan gejala *nausea* pasca kemoterapi meliputi mual (*nausea*), muntah (*vomiting*), dan muntah kering (*retching*).

a. Mual (*nausea*)

Mual (*nausea*) adalah perasaan ingin muntah yang terpusat di perut bagian atas (epigastrium) dan tenggorokan (faring). Gejala ini hampir selalu disertai dengan manifestasi otonom dan sistemik lainnya. Gejala penyerta tersebut meliputi

peningkatan produksi air liur, pucat, keringat dingin, peningkatan denyut jantung, dan hilangnya nafsu makan. Selain itu, mual sering kali menimbulkan perasaan tidak enak badan dan kelelahan yang intens (Singh *et al.*, 2025). Sifatnya yang subjektif dan tanpa parameter fisik yang dapat diukur, menyebabkan mual menjadi tantangan besar dalam penatalaksanaannya. Mual dapat muncul sebagai mual akut yang terjadi dalam 0-24 jam pertama, mual tertunda yang terjadi setelah 24 jam dan berlangsung hingga 72 jam, atau mual antisipatori yang terjadi sebelum pemberian kemoterapi. Tingkat keparahan mual bervariasi dari ringan hingga berat, bahkan dapat membatasi aktivitas pasien. Akibatnya, sangat memengaruhi kualitas hidup dan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan (Navari & Aapro, 2024).

b. Muntah (*vomiting*)

Muntah (*vomiting*) adalah komponen fisik yang terkoordinasi dan kuat dari refleks pengeluaran racun. Meskipun sering didahului oleh mual, muntah dapat terjadi secara tiba-tiba terutama pasca kemoterapi. Muntah adalah hasil dari kontraksi sinkron dan intens otot perut, diafragma, dan otot pernapasan yang dikombinasikan dengan relaksasi sfingter esofagus bagian atas. Respon ini memaksa isi lambung keluar melalui mulut (Navari, 2024). Frekuensi muntah dapat bervariasi dari satu hingga lebih dari lima kali per hari. Muntah yang tidak terkendali dapat memicu komplikasi serius seperti dehidrasi berat, ketidakseimbangan elektrolit, malnutrisi, hingga cedera fisik seperti robekan esofagus atau sindrom *Mallory – Weiss* (Hesketh *et al.*, 2023). Kondisi ini tidak hanya menurunkan status fungsional pasien, tetapi juga menciptakan beban psikologis yang signifikan (Aapro, 2018).

c. Muntah kering (*retching*)

Muntah kering (*retching*) adalah fase transisional yang ditandai dengan gerakan ritmis dan tidak disengaja (*involuntary*) dari otot diafragma dan abdomen. Secara fisiologis, *retching* merupakan upaya muntah namun terjadi saat sfingter esofagus bagian bawah tetap tertutup, sehingga tidak ada pengeluaran isi lambung (Navari, 2024). Meskipun tidak ada pengeluaran cairan atau makanan, muntah kering ini menguras energi fisik secara drastis, memicu nyeri otot dada dan perut, serta dapat mengganggu pola ventilasi normal yang berisiko menyebabkan hipoksia sementara (Hawkins & Grunberg, 2024). Kondisi ini secara signifikan mengurangi kualitas istirahat dan menyebabkan kelelahan yang secara psikologis menurunkan ambang batas toleransi pasien terhadap pengobatan (Levin & Gura, 2020).

7. Pengukuran *nausea* pasca kemoterapi

Untuk mengukur *nausea* pada pasien kanker pasca kemoterapi dapat menggunakan beberapa instrumen yang telah tervalidasi secara internasional dan sering digunakan dalam penelitian klinis maupun praktik keperawatan.

a. *Rhodes Index of Nausea, Vomiting, and Retching* (RINVR)

Instrumen RINVR merupakan alat ukur yang paling komprehensif karena tidak hanya mengukur mual, tetapi juga muntah dan muntah kering. Instrumen ini juga menilai perbedaan antara gejala fisik dan tingkat penderitaan (*distress*) yang dialami pasien (Kurniawan, 2018).

1) Mekanisme penggunaan

Pasien diminta mengisi kuesioner mandiri yang terdiri dari 8 butir pertanyaan dengan skala *Likert* 5 poin (0-4). Pertanyaan mencakup durasi, frekuensi, dan tingkat keparahan dari ketiga dimensi gejala yaitu mual, muntah, dan muntah kering

dalam waktu 12 jam terakhir. Contoh pertanyaan: “Dalam 12 jam terakhir, berapa kali anda merasa mual?” atau “Seberapa besar penderitaan yang anda rasakan akibat rasa mual tersebut?”

2) Penilaian (*scoring*)

- a) Skor 0 : Tidak ada gejala
- b) Skor 1-8 : Gejala ringan
- c) Skor 9-16 : Gejala sedang
- d) Skor 17-24 : Gejala berat
- e) Skor 25-32 : Gejala sangat berat

Total skor dari kuesioner ini akan menentukan tingkat keparahan *nausea* yang dialami pasien. Semakin tinggi skor, maka semakin parah gejala yang dirasakan.

b. *Visual Analogue Scale for Nausea* (VAS-N)

Instrumen VAS-N merupakan alat ukur yang paling sederhana dan cepat digunakan karena menggunakan pengukuran tunggal yang sangat subjektif namun akurat untuk menilai intensitas mual pada satu titik waktu tertentu (Wahyuningsih, 2021).

1) Mekanisme penggunaan

Pasien diberikan sebuah kertas yang berisi garis horizontal sepanjang 100 mm. Pada bagian ujung kiri tertulis “Tidak ada mual sama sekali” dan di ujung kanan tertulis “Mual yang sangat hebat”. Pasien diminta untuk membuat tanda titik pada garis tersebut yang paling mewakili gejala mual pada saat itu. Peneliti kemudian mengukur jarak dari ujung kiri ke tanda tersebut dalam milimeter untuk mendapatkan skor numerik.

2) Penilaian (*scoring*)

- a) 0-5 mm : Tidak ada mual
- b) 5-44 mm : Mual ringan
- c) 45-74 mm : Mual sedang
- d) 75-100 mm : Mual berat

c. *Morrow Assessment of Nausea and Vomiting* (MANV)

Instrumen MANV merupakan alat ukur untuk membedakan fase mual, terutama mual yang terjadi sebelum dan setelah kemoterapi. MANV dikembangkan secara spesifik untuk memantau efek samping kemoterapi dari waktu ke waktu dan berfokus pada dimensi temporal (kapan gejala terjadi) (Haryani, 2021).

1) Mekanisme penggunaan

MANV dirancang untuk mengukur gejala mual yang terjadi beberapa hari sebelum hingga beberapa hari setelah kemoterapi untuk memantau perubahan gejala. Instrumen ini menggunakan skala penilaian diri di mana pasien memberikan skor pada skala 1 (tidak ada gejala) hingga 7 (gejala sangat berat).

2) Penilaian (*scoring*)

- a) Skor 1 : Tidak pernah sama sekali
- b) Skor 2 : Sangat jarang
- c) Skor 3 : Jarang
- d) Skor 4 : Kadang-kadang
- e) Skor 5 : Sering
- f) Skor 6 : Sangat sering
- g) Skor 7 : Terus-menerus

8. Dampak *nausea* pasca kemoterapi

Nausea yang dialami pasien setelah kemoterapi berdampak pada aspek fisik, psikologis dan beban finansial. Gejala fisik meliputi anoreksia, gangguan elektrolit, dehidrasi, trauma lambung atau esofagus, serta penurunan berat badan yang signifikan akibat malnutrisi (Gupta & Saini, 2025). Dari sisi psikologis, pasien cenderung mengalami stress dan cemas akibat pengalaman mual yang buruk pasca kemoterapi. Kondisi ini lambat laun akan memengaruhi kemampuan pasien untuk mematuhi terapi. Akibatnya, pasien sering kali menunda atau menolak melanjutkan siklus kemoterapi sehingga berpengaruh terhadap prognosis dan hasil akhir pengobatan (Amoako *et al.*, 2024). Hal ini diperkuat oleh temuan penelitian yang menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat stress tinggi sebelum kemoterapi memiliki risiko 2,5 kali lebih tinggi mengalami mual akut yang berat dibandingkan pasien yang merasa tenang secara emosional (Thompson, 2025).

9. Penatalaksanaan *nausea* pasca kemoterapi

Penatalaksanaan *nausea* terutama pada mual dan muntah akibat kemoterapi diberikan dengan terapi farmakologis dan non–farmakologis.

a. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis di rumah sakit melibatkan pemberian profilaksis antiemetik yang diberikan satu jam sebelum kemoterapi dan dilanjutkan beberapa hari setelahnya. Profilaksis antiemetik menggunakan kombinasi agen yang menargetkan jalur neuroreseptor yaitu Antagonis Reseptor 5-HT₃, Antagonis Reseptor Neurokinin–1 dan Kortikosteroid (Roila *et al.*, 2023).

1) Antagonis reseptor serotonin (5-HT₃)

Golongan obat ini bekerja untuk mengatasi mual dan muntah akut yang terjadi dalam 24 jam setelah kemoterapi. Agen kemoterapi merusak sel-sel enterokromafin pada lapisan usus. Kerusakan ini memicu pelepasan serotonin (5-HT) dalam jumlah besar ke sirkulasi darah dan sistem saraf (Roila *et al.*, 2023). Obat antagonis 5-HT₃ bekerja dengan cara mengikat dan memblokir reseptor serotonin (5-HT₃) yang terletak di ujung saraf vagus dan zona kemoreseptor. Dengan memblokir reseptor ini, obat tersebut akan mencegah sinyal mual. Contoh obat yaitu Ondansetron, Granisetron dan Palonosetron. Agen-agen ini dinilai memiliki efek samping minimal seperti sakit kepala, konstipasi, peningkatan enzim hati dan perpanjangan interval QT pada elektrokardiogram (Gupta *et al.*, 2021).

2) Antagonis reseptor neurokinin 1 (NK-1)

Golongan obat ini bekerja untuk mengatasi mual dan muntah tertunda yang terjadi lebih dari 24 jam setelah kemoterapi. Kejadian mual tertunda dipengaruhi oleh neurotransmitter yang berbeda yaitu Substansi P. Senyawa ini dilepaskan sebagai respon terhadap toksisitas agen kemoterapi yang berkelanjutan. Terutama berikatan dengan reseptor Neurokinin-1 (NK-1) yang berada di zona kemoreseptor dan pusat muntah (Gupta *et al.*, 2021). Obat antagonis Neurokinin-1 bekerja dengan cara menempati dan memblokir reseptor NK-1 di otak. Pemblokiran ini mencegah Substansi P mengirimkan sinyal mual yang berkelanjutan, sehingga efektif mengontrol mual tertunda yang sulit diatasi hanya dengan antagonis 5-HT₃. Contoh obat yaitu Aprepitant, Fosaprepitant dan Rolapitant. Agen-agen ini biasanya diberikan dengan kombinasi antagonis reseptor 5-HT₃ dan Dexamethasone untuk mengatasi mual akut. Regimen lain untuk mual tertunda

adalah Aprepitant dengan/tanpa Dexamethasone. Efek samping yang umumnya terjadi seperti kelelahan, sakit kepala, anoreksia, diare, cegukan, dan peningkatan enzim hati (Roila *et al.*, 2023).

3) Kortikosteroid

Mekanisme kerja antiemetik kortikosteroid ini belum diketahui. Namun hipotesis yang ada menyebutkan bahwa terdapat interaksi kuat antara kortikosteroid dengan reseptor serotonin dan neurokinin. Interaksi ini memberikan efek anti-inflamasi dan bersinergis kuat dengan obat antiemetik lainnya. Golongan obat kortikosteroid untuk mual akut dan tertunda adalah Dexamethasone (Gupta *et al.*, 2021). Adapun efek samping yang ditimbulkan seperti insomnia, rasa tidak nyaman di epigastrium, agitasi, penambahan berat badan, dan hiperglikemia. Namun, sebagian besar masalah ini hanya muncul setelah penggunaan jangka panjang (Roila *et al.*, 2023).

4) Agen antiemetik lainnya

Agen lain yang digunakan dalam penanganan mual dan muntah pasca kemoterapi seperti Olanzapine dan Antagonis Reseptor Dopamin, serta Benzodiazepin dan Kanabinoid. Golongan obat ini telah teruji efektif dalam mengobati mual akut dan tertunda apabila dikombinasikan dengan antagonis reseptor 5-HT₃ dan Dexamethasone. Efek samping yang ditimbulkan meliputi sakit kepala, mulut kering, hiperglikemia dan diare (Gupta *et al.*, 2021).

b. Terapi farmakologis pediatrik

Terdapat regimen khusus yang digunakan untuk penanganan mual pada pasien anak. Untuk anak usia enam bulan ke atas yang menerima obat kemoterapi dengan potensi emetogenic tinggi, gejala mual dan muntah diobati dengan Aprepitant dan

Panasetron. Selain itu, terapi relaksasi dan hipnosis juga bermanfaat dalam mengurangi keluhan mual pada anak (Gupta *et al.*, 2021).

c. Terapi non–farmakologis

1) Terapi komplementer

Pemberian terapi komplementar seperti akupresur dengan penekanan pada titik-titik meridian tubuh. Penekanan yang dilakukan pada titik P6 (*Neiguan*) di pergelangan tangan dapat mengirimkan sinyal ke otak untuk menekan transmisi impuls emetik. Hasil penelitian menemukan, akupresur pada titik P6 direkomendasikan secara klinis sebagai terapi tambahan untuk mengurangi mual pada berbagai konteks, termasuk *nausea* pasca kemoterapi (*NCCN Guidelines*, 2024). Selain itu, pemberian aromaterapi dengan jahe dan *peppermint* juga efektif dalam mengurangi gejala mual (Gupta *et al.*, 2021).

2) Edukasi gizi dan pola makan

Modifikasi pola makan dapat mengurangi efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, diare dan konstipasi pasca kemoterapi. Menganjurkan pasien untuk makan dalam porsi kecil tetapi sering (5–6 kali), mengonsumsi makanan hambar seperti roti tawar, serta menghindari makanan berlemak, gorengan, dan makanan pedas atau manis (*American Cancer Society*, 2025).

3) Relaksasi dan hipnosis

Teknik relaksasi dan hipnosis bekerja dengan menurunkan tingkat kecemasan pada sistem saraf pusat, yang merupakan pemicu utama mual. Hipnosis klinis membantu pasien memasuki kondisi sadar yang terfokus, sehingga mampu mengasosiasikan isyarat terkait pengobatan dengan perasaan tenang dan aman. Hasil penelitian menunjukkan, hipnosis klinis khususnya jika dilakukan sebelum

sesi kemoterapi dapat membantu mengurangi insiden dan tingkat keparahan mual antisipatori pada pasien (*NCCN Guidelines*, 2024).

4) Terapi perilaku kognitif (*cognitive behavioral therapy*)

Terapi perilaku kognitif bekerja dengan cara merekonstruksi pola pikir maladaptif dan respon emosional negatif yang dapat memperparah sensasi mual serta kecemasan pasca kemoterapi (Gupta, 2024). Dengan mengembangkan strategi koping yang lebih adaptif, pasien mampu mengelola stressor psikologis yang memicu gejala mual dari pengalaman pengobatan sebelumnya (Li *et al.*, 2023). Penelitian terbaru menemukan bahwa, intervensi kognitif-perilaku baik secara mandiri maupun berbasis digital terbukti efektif dalam menurunkan intensitas gejala mual, mengurangi stress dan cemas, serta meningkatkan kualitas hidup pasien selama masa pengobatan (*World Health Organization*, 2024).

C. Konsep Afiriasi Positif

1. Definisi afiriasi positif

Afiriasi positif adalah pernyataan yang dirancang secara konstruktif dan diulang secara sadar kepada diri sendiri untuk menggantikan pola pikir negatif, memperkuat keyakinan diri (*self-efficacy*) dan memotivasi perilaku yang selaras dengan tujuan yang diinginkan (Sherman & Cohen, 2020). Afiriasi positif merupakan pernyataan atau kalimat yang diungkapkan mengenai berupa penguatan dan emosi positif terhadap diri sendiri, orang lain maupun situasi yang dihadapi. Pernyataan ini memiliki kemampuan untuk memengaruhi pikiran bawah sadar guna membantu individu mengembangkan persepsi yang lebih positif terhadap dirinya (Arlinda, 2018). Dari kedua definisi diatas, dapat disimpulkan bahwa afiriasi positif adalah pernyataan yang dirancang secara konstruktif dan diulang secara sadar

kepada diri sendiri untuk mengubah pola pikir negatif serta dapat memengaruhi pikiran bawah sadar seseorang, sehingga mampu mengembangkan persepsi diri yang lebih positif.

2. Tujuan afirmasi positif

Afirmasi positif bertujuan untuk merangkai ulang pola pikir individu dengan mengubah pola pikir negatif menjadi persepsi positif. Afirmasi yang dilakukan secara rutin dapat memperkuat integritas diri dan membantu seseorang dalam mengembangkan persepsi diri yang lebih positif. Lebih dari sekadar mengubah pandangan, afirmasi positif berfungsi sebagai mekanisme pertahanan diri (*self-defense mechanism*) dan *self-regulation* kognitif. Dengan memperkuat sumber daya psikologis internal, membuat individu lebih tahan terhadap dampak stress atau informasi yang mengancam integritas diri dan nilai seseorang (Creswell, 2023).

Afirmasi positif dicapai melalui penguatan sistem penilaian diri dengan menegaskan nilai-nilai yang paling penting bagi individu sehingga terbentuk penyangga psikologis (*psychological buffer*). Penyangga ini membantu seseorang untuk memproses kritik, kegagalan atau situasi sulit seperti diagnosis penyakit kanker tanpa merasa identitas dirinya terancam (Sherman & Cohen, 2020). Secara fisiologis, mekanisme ini juga terbukti menurunkan respon stress hormon kortisol, sehingga menjaga emosional pasien tetap stabil selama menjalani pengobatan (Knight & Pruessner, 2023). Dengan demikian, tujuan afirmasi positif adalah membangun ketahanan diri (*resilience*) melalui terbentuknya persepsi positif sehingga mendorong pengambilan keputusan yang lebih baik serta mampu beradaptasi terhadap efek samping pengobatan.

3. Teori afirmasi diri (*self – affirmation theory*)

Afirmasi positif berakar dari teori psikologi sosial yang dikembangkan oleh Claude Steele yaitu Teori Afirmasi Diri (*Self – Affirmation Theory*). Teori ini berpendapat bahwa, manusia didorong oleh kebutuhan dasar untuk mempertahankan citra diri sebagai pribadi yang kompeten, adaptif dan bermoral. Ketika seseorang menerima informasi diagnosis kanker atau hasil pemeriksaan yang buruk, maka integritas diri dapat terancam. Reaksi alami terhadap ancaman ini adalah mekanisme pertahanan diri seperti penyangkalan (*denial*) atau menolak informasi medis (Sherman & Cohen, 2020).

Afirmasi sebagai sumber daya psikologis berfungsi sebagai penyangga psikologis (*psychological buffer*) terhadap ketakutan dan ancaman. Mengulangi afirmasi positif tentang nilai-nilai penting dapat mengalihkan fokus dari ancaman spesifik ke nilai diri yang lebih luas dan aman. Pernyataan atau kalimat yang diucapkan harus menggambarkan kondisi pada saat ini, misalnya “Saya sekarang kuat dan tenang.” bukan “Saya akan menjadi kuat.”. Persepsi ini menciptakan ilusi neurologis bahwa keadaan yang diinginkan sudah menjadi kenyataan (Creswell, 2023).

4. Sistem *reward* (penghargaan)

Sistem *Reward* merupakan jalur sirkuit di dalam sistem limbik otak yang mengatur dan mengendalikan kemampuan untuk merasakan kesenangan. Ketika menerima stimulus yang memberikan *reward* (penghargaan), otak merespon dengan meningkatkan pelepasan neurotransmitter Dopamin untuk menciptakan perasaan senang, motivasi, dan pembelajaran untuk mengulangi tindakan tersebut. Struktur utama yang terkait dengan sistem *reward* terletak di sepanjang jalur

dopamin utama di otak, yaitu jalur mesolimbik dopamin dan jalur mesokortikal (Ben-Zion & Levy, 2025).

Jalur mesolimbik dopamin merupakan area yang paling sering berhubungan dengan *reward*. Jalur ini dimulai dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) yang merupakan salah satu area utama penghasil dopamin di batang otak. VTA terhubung ke *Nucleus Accumbens* (NAc) di *Ventral Striatum* yaitu bagian yang berkaitan dengan motivasi dan penghargaan (*reward*). Aktivasi neuron dopamin di VTA akan meningkatkan kadar dopamin di *Nucleus Accumbens*. Sementara, jalur mesokortikal adalah area yang berasal dari VTA tetapi menuju ke Korteks Serebral, khususnya ke lobus frontal. Jalur ini aktif selama pengalaman *reward* berlangsung (Dore et al., 2021).

5. Peran afirmasi positif sebagai *reward* kognitif

Afirmasi positif dapat menjadi *reward* yang kuat terutama dalam konteks neurobiologis dan psikologis. Kekuatan afirmasi positif sebagai *reward* didukung oleh tiga mekanisme berikut:

a. Aktivasi jalur dopamin

Afirmasi positif dapat mengaktifkan jalur *reward* di otak, mirip dengan cara *reward* alami bekerja. Ketika melakukan afirmasi diri, terjadi peningkatan aktivitas di *Ventromedial Prefrontal Cortex* (VMPFC). Aktivitas ini memicu pelepasan dopamin yaitu neurotransmitter yang terkait dengan perasaan *reward*, motivasi dan penguatan perilaku. Peningkatan dopamin ini menciptakan perasaan positif yang berfungsi sebagai *reward* internal (Dore et al., 2021).

b. Penguatan dan pembelajaran

Sebuah *reward* dianggap kuat apabila mampu memperkuat perilaku yang mendahuluinya. Setiap kali mengulangi afirmasi positif, maka akan memperkuat jalur saraf yang berhubungan dengan pemikiran positif tersebut. Otak belajar untuk menghubungkan afirmasi tersebut dengan perasaan *reward* yang menyenangkan. Dengan adanya *reward* internal ini, maka otak termotivasi untuk mengulangi afirmasi positif secara berulang (*reward-seeking behavior*). Perilaku ini secara bertahap dapat mengubah persepsi dan respon emosional individu (Creswell, 2023).

c. Kekuatan kognitif dan pengurangan ancaman

Afirmasi positif mampu menurunkan kadar hormon stress (kortisol). Mengurangi stress dan kecemasan adalah *reward* yang sangat kuat bagi sistem saraf karena dapat mengembalikan keseimbangan internal. Dengan memperkuat VMPFC, afirmasi meningkatkan resiliensi kognitif yaitu kemampuan otak untuk mempertahankan perspektif positif meskipun mengalami kesulitan. Kemampuan inilah yang dapat membentuk *reward* jangka panjang (Dutcher *et al.*, 2020).

6. Pengaruh pemberian afirmasi positif dengan media *leaflet* terhadap penurunan *nausea* pasca kemoterapi

Ketika seseorang melakukan intervensi psikologis seperti afirmasi positif, maka otak mempersepsikan aktivitas tersebut sebagai stimulus yang menyenangkan atau menenangkan. Hal ini memicu *Ventral Tegmental Area* (VTA) untuk melepaskan Dopamin menuju *Nucleus Accumbens* (Pusat Reward). Aktivasi *reward* juga melibatkan *Ventromedial Prefrontal Cortex* (VMPFC) yang berperan dalam proses pengambilan keputusan dan pengendalian diri. VMPFC memiliki koneksi saraf yang kuat dengan *Nucleus Accumbens* sehingga meningkatkan hormon

Dopamin (Dore *et al.*, 2021). Aktivitas yang kuat di VMPFC dan NAc mengirimkan sinyal penghambatan (*inhibitori*) ke Amigdala sebagai pusat *punishment*. Hasilnya semakin kuat *reward* yang dirasakan, maka semakin lemah respon stress dan cemas yang dihasilkan oleh Amigdala (Dutcher *et al.*, 2020).

Selain hormon dopamin, aktivasi sistem *reward* juga merangsang pelepasan opioid endogen seperti hormon endorphin dan enkefalin. Opioid alami tubuh ini memiliki sifat analgesik (anti-nyeri) dan antiemetik (anti-mual). Sinyal “bahagia atau tenang” dari sistem *reward* ini kemudian dikirimkan ke bagian otak yang disebut *Periaqueductal Gray* (PAG). PAG mengirimkan sinyal hambatan (jalur inhibisi desenden) menuju batang otak yaitu *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) dan Pusat Muntah di Medula Oblongata (Guyton & Hall, 2021). Peningkatan dopamin dan endorphin dalam sistem *reward* secara efektif “menenangkan” sensitivitas pusat muntah.

Mekanisme ini bekerja dengan cara menghambat sinyal mual akut dari saraf vagus yang melepaskan serotonin saat kemoterapi (Navari, 2024). Hal ini terjadi karena jalur sirkuit di otak sedang terenuhi oleh sinyal *reward* (kenyamanan), sehingga proses ini mengalihkan sensasi fisik mual menjadi respon emosional yang stabil dan positif. Penggunaan media *leaflet* dalam pemberian intervensi afirmasi positif memberikan panduan kognitif yang jelas. Tanpa panduan, pasien mungkin kesulitan fokus untuk mengaktifkan sistem *reward*-nya ditengah rasa sakit. *Leaflet* berfungsi sebagai alat bantu dalam memudahkan pasien memahami langkah-langkah berafirmasi secara mandiri serta menjadi media edukasi berkelanjutan. Selain itu, afirmasi positif juga meningkatkan perasaan kontrol dan kompetensi diri

(*self-efficacy*) sehingga individu mampu mengelola gejala mual yang dirasakan (Dore *et al.*, 2021).

7. Penerapan afirmasi positif dalam intervensi kognitif

Afirmasi positif memperkuat keyakinan diri pasien untuk mampu menghadapi situasi sulit seperti gejala mual dengan lebih tenang.

a. Identifikasi afirmasi

Membantu pasien merumuskan pernyataan yang spesifik tentang konsep diri, berorientasi nilai dan dalam kondisi saat ini.

- 1) Memperkuat keyakinan pasien pada kekuatan spiritual/harapan.
- 2) Memperkuat kemampuan pasien dalam menghadapi ketidaknyamanan fisik.
- 3) Mengingatkan pasien bahwa mereka tidak sendiri dan didukung oleh keluarga dan orang terkasih (Creswell, 2023).

b. Penerapan dalam situasi ancaman

1) Mekanisme *buffering*

Mengalihkan fokus pasien dari sensasi fisik mual ke integritas diri (ketenangan dan fokus) yang tidak terancam, sehingga mengurangi aktivasi respon stress.

2) Peningkatan resiliensi

Membangun kembali rasa kompetensi (*self-competence*) dan keyakinan pasien yang terancam oleh rasa tidak berdaya akibat mual.

3) Penguatan jangka panjang

Membangun sumber daya psikologis secara berkelanjutan, sehingga pasien lebih stabil dalam menghadapi ancaman di masa depan (Sherman & Cohen, 2020).

8. Teknik pemberian afirmasi positif

Afirmasi positif merupakan intervensi psikologis berbasis bukti dengan teknik pemberian yang terstruktur. Teknik-teknik ini bertujuan untuk memicu proses kognitif yang bermanfaat dalam penguatan integritas diri dan membentuk ketahanan diri (*resilience*). Berdasarkan studi *health behavior*, teknik pemberian afirmasi positif yang paling umum dan teruji secara klinis berfokus pada penegasan nilai-nilai pribadi dan refleksi diri (Armitage & Arden, 2021).

a. Penegasan nilai inti (*core value affirmation*)

Teknik ini bertujuan untuk mengaktifkan sistem penilaian diri pasien yang berfungsi sebagai penyangga (*buffer*) psikologis. Langkah-langkah:

- 1) Pasien diberikan daftar nilai-nilai pribadi yang luas, seperti hubungan dengan keluarga/teman, spiritualitas, dan kompetensi diri seperti kesabaran, keberanian, keteguhan hati dan rasa syukur.
- 2) Pasien diminta untuk memilih satu atau dua nilai inti dan menulis secara singkat alasan mengapa nilai tersebut berarti, terutama selama menjalani masa pengobatan.

Tindakan menulis tentang nilai inti dapat mengaktifkan area VMPFC dan jalur *reward* di *Nucleus Accumbens*, sehingga pasien dapat mengalihkan fokus dari ancaman situasional seperti mual menjadi integritas diri yang lebih kuat (Armitage & Arden, 2021).

b. Afirmasi intervensi minimal (*brief affirmation interventions*)

Teknik ini lebih sederhana dan sering digunakan dalam pengaturan klinis yang terbatas waktu, misalnya di ruang tunggu kemoterapi. Langkah-langkah:

- 1) Pasien diberikan kartu atau catatan yang berisi pernyataan afirmasi sederhana, seperti “Saya adalah orang yang kuat.”, “Mual adalah tanda obatnya bekerja, saya mampu mengendalikan ini.”
- 2) Pasien diminta untuk membaca atau mengulang pernyataan tersebut selama beberapa menit sebelum atau sesudah menerima infus kemoterapi.

Meskipun sederhana, pengulangan pernyataan positif tentang diri sendiri secara singkat dapat memicu aktivasi sistem penilaian diri yang berfungsi untuk memulihkan kondisi mental dan psikologis pasien. (Sherman & Cohen, 2020).

c. Afirmasi masa depan dan harapan (*future-oriented affirmation*)

Teknik ini menggabungkan penegasan diri dengan fokus pada perencanaan dan harapan masa depan sehingga sangat relevan bagi pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang. Langkah-langkah:

- 1) Pasien diminta untuk melakukan afirmasi nilai-nilai dalam diri.
- 2) Pasien diminta untuk menulis atau memvisualkan rencana langkah demi langkah yang menghubungkan nilai inti diri dengan tujuan masa depan, khususnya setelah pengobatan selesai.

Penerapan teknik ini dapat memperkuat motivasi yang lebih besar daripada hanya fokus pada kesulitan saat ini (Sherman & Cohen, 2020).