

KARSINOMA NASOFARING

*With Compliment
From*
 EGC Medical Publisher
NOT FOR SALE

Editor:

Prof. Dr. dr. Farhat, M.Ked (ORL-HNS), Sp.THT-KL(K)

dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), Ph.D

Dr. dr. Yussy Afriani Dewi, Sp.THT-KL(K), M.Kes, FICS

Dr. dr. Sagung Rai Indrasari, M.Kes, Sp.THT-KL(K), FICS

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC

EGC 2765

KARSINOMA NASOFARING

Editor: Prof. Dr. dr. Farhat, M.Ked (ORL-HNS), Sp.THT-KL(K)
dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), Ph.D
Dr. dr. Yussy Afriani Dewi, Sp.THT-KL(K), M.Kes, FICS
Dr. dr. Sagung Rai Indrasari, M.Kes, Sp.THT-KL(K), FICS
Editor penyelaras: Elsa Yuli Astrid, S.Ked

Hak Cipta Penerbitan
© 2019 Penerbit Buku Kedokteran EGC
P.O. Box 4276/Jakarta 10042
Telepon: 6530 6283

Anggota IKAPI

Desain kulit muka: Vidi Andika Syahputra
Penata letak: Cun Azizah
Indekser: Surya Satyanegara, SS

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Cetakan 2021

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog dalam Terbitan (KDT)

Karsinoma nasofaring / editor, Farhat ... [et al.] ; editor penyelaras, Elsa Yuli Astrid.
— Jakarta : EGC, 2020.
xiv, 261 hlm. ; 15,5 x 24 cm.

ISBN 978-623-203-228-6

1. Nasofaring. I. Farhat.

616.21

Penerbit dan editor tidak bertanggung jawab atas segala kerugian atau cedera pada individu dan/atau kerusakan properti yang terjadi akibat atau berkaitan dengan penggunaan materi dalam buku ini.



Isi di luar tanggung jawab percetakan

KEMOTERAPI

Widodo Ario Kentjono, Bakti Surarso, Muhtarum Yusuf, Achmad
Chusnu Romdhoni

Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Kemoterapi merupakan satu di antara pengobatan kanker dengan menggunakan obat-obatan khusus yang dapat membunuh sel kanker dalam tubuh. Beberapa tipe kanker dapat diobati hanya dengan kemoterapi, tetapi kadang-kadang kemoterapi perlu diberikan bersama dengan pengobatan lain, yaitu radioterapi dan operasi. Kemoterapi diberikan dengan beberapa alasan, satu di antaranya karena merupakan cara terbaik untuk mengobati kanker. Alasan lain pemberian kemoterapi adalah karena terapi lain tidak cukup untuk membunuh sel kanker, dan kemoterapi dapat memperpanjang usia hidup.¹

Pendekatan multidisiplin seharusnya dilakukan dalam penanganan kanker kepala dan leher. Pemilihan pengobatan pada kanker kepala dan leher bergantung pada lokasi tumor, perluasan penyakit, atau untuk tujuan *organ preservation*. Penggunaan kemoterapi anti-neoplastik dibedakan berdasarkan rekurensi kanker tersebut (apakah merupakan kanker yang rekuren) dan berdasarkan metastasisnya. Berdasarkan The American Joint Committee on Cancer (AJCC), sekitar 30–40% kanker kepala dan leher stadium I/II biasanya diobati dengan *single modality*, yaitu dengan radioterapi atau dengan tindakan operasi; keduanya secara sendiri-sendiri dapat memberikan hasil yang sama. Meskipun pengobatan dengan *single*

modality direkomendasikan pada pasien dengan stadium awal, menurut AJCC, sekitar 60% kanker kepala dan leher stadium lanjut (III dan IV) perlu ditangani dengan *multi-modality*.²

Tujuan penggunaan kemoterapi dengan *multi-modality* adalah meningkatkan *cure rate* pada pasien yang tidak dapat ditangani dengan tindakan operasi. Terdapat beberapa agen kemoterapi yang telah menunjukkan aktivitas sebagai agen tunggal dalam terapi kanker sel skuamosa yang telah bermetastasis pada kanker kepala dan leher. Agen kemoterapi jenis platinum (sisplatin dan karboplatin) direkomendasikan menjadi pengobatan lini pertama pada kanker kepala leher yang bersifat rekuren, metastasis, dan *inoperable*.³

Peranan Kemoterapi dalam Terapi Kanker

Terapi kanker saat ini terutama terdiri atas operasi, radioterapi, dan terapi biologis serta beberapa metode lainnya. Terapi operasi dan radioterapi dapat menjadi terapi kuratif kanker yang bersifat lokal. Begitu timbul residif lokal, diseminasi, dan metastasis jauh, operasi dan radioterapi sering sulit mengendalikannya. Terapi biologis merupakan metode terapi sistemik yang sangat prospektif, tetapi pada saat ini efektivitasnya masih kurang sehingga belum dapat dipakai luas secara klinis.

Berbeda dari terapi operasi dan radioterapi, kemoterapi adalah metode terapi sistemik terhadap kanker sistemik (misal leukemia, mieloma, limfoma, tumor trofoblas gestasional, dan lain-lain) dan kanker dengan metastasis klinis ataupun subklinis. Pada kanker lokal stadium lanjut, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi efektif. Walaupun kemoterapi modern timbul sejak diperkenalkannya nitrogen mustar pada perang dunia ke-II dan hingga kini baru berjalan selama 50 tahun, karena jenis obat antikanker bertambah dengan pesat, hingga kini yang sudah dapat digunakan secara klinis mencapai 70 jenis lebih. Di bawah panduan sitobiologi dan sitokinetika tumor, kemoterapi kombinasi telah luas dipakai. Sejak era 1970-an, kemoterapi kanker telah beranjak dari sifat paliatif menuju kuratif. Hingga saat ini, kanker yang dapat disembuhkan kemoterapi mencapai 10 jenis lebih, atau 5% dari seluruh pasien kanker, yang menduduki 10% dari angka kematian akibat kanker setiap tahun, termasuk kanker derajat keganasan tinggi seperti kanker trofoblastik, leukemia limfositik akut anak, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin, kanker sel terminal testis, kanker ovarium, nefroblastoma anak, rabdomiosarkoma embrional, sarkoma Ewing, dan leukemia granulositik akut dewasa.⁴

Kanker kepala dan leher adalah berbagai tumor ganas yang berasal dari saluran *aerodigestive* atas (UADT), yang meliputi rongga mulut, nasofaring, orofaring, hipofaring dan laring, serta sinus paranasal dan kelenjar ludah. Kanker pada lokasi berbeda memiliki jenis histopatologi berbeda dan karsinoma sel skuamosa adalah yang paling sering ditemukan (>90%).^{4,5} Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2002 menyatakan bahwa ada 600.000 kasus baru kanker kepala dan leher dengan 300.000 kematian setiap tahun di seluruh dunia.⁶ WHO memperkirakan bahwa angka kematian kanker rongga mulut dan orofaring di seluruh dunia pada tahun 2008 adalah sekitar 371.000 dan akan meningkat menjadi 595.000 pada tahun 2030.⁴

Selama 30 tahun terakhir, tingkat kelangsungan hidup pasien karsinoma sel skuamosa kepala dan leher relatif tetap. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun untuk semua stadium, berdasarkan data dari Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) adalah sekitar 60%.⁷ Dua pertiga pasien mengalami penyakit lokal lanjut, dengan tingkat ketahanan hidup 5 tahun dengan kualitas perawatan yang buruk.⁸

Kesintasan (*survival*) pada sebagian kasus kanker dapat diperpanjang, meskipun tidak dapat disembuhkan, oleh kemoterapi. Kanker jenis ini termasuk kanker payudara, kanker prostat, neuroblastoma, kanker kepala leher, kanker leher rahim, dan lain-lain. Dalam 20 tahun terakhir telah diperkenalkan "kemoterapi adjuvan", yang dapat mengendalikan lesi subklinis, sisa lesi lokal, atau, yang lebih sering ditemukan, mikrometastasis yang mungkin terjadi, yang telah meningkatkan peluang kesintasan pasca-operasi kanker tertentu, seperti karsinoma mammae, osteosarkoma, karsinoma kolon, dan lain-lain. Setelah tahun 1980-an, dikembangkan lagi "kemoterapi neoadjuvan" yang jika diberikan pra-operasi akan menambah peluang eksisi terhadap kanker kepala leher, kanker leher rahim, kanker ovarium, osteosarkoma, dan kanker sel kecil paru stadium lanjut, serta memperbaiki prognosis penyakit-penyakit tersebut. Dengan terus bermunculannya obat antikanker baru, peningkatan teknik terapi suportif dan pemanfaatan kemoterapi dosis tinggi, kemoterapi dalam terapi kanker akan semakin berperan besar.

Penggolongan Obat Anti-tumor dan Mekanisme Kerjanya

Menurut asal obat, struktur kimia, dan mekanisme kerjanya, obat anti-tumor dapat dibagi menjadi 5 golongan, di antaranya sebagai berikut.^{9,10}

1. *Alkilator*

Obat alkilator memiliki gugus alkilator yang aktif; dalam kondisi fisiologis dapat membentuk gugus elektrofilik dari ion positif karbon untuk menyerang lokus kaya elektron pada makromolekul biologis. Akibatnya, dengan berbagai gugus nukleofilik, termasuk gugus yang secara biologis penting, seperti gugus fosfat, amino, tiol, dan imidazol, gugus ini akan membentuk ikatan kovalen. Efek sitotoksik zat alkilator terutama tercapai melalui pembentukan ikatan silang secara langsung dengan N7 radikal basa guanin atau N3 adenin pada molekul DNA atau pembentukan ikatan silang antara molekul DNA dan protein hingga struktur sel rusak dan sel pun mati. Mostar nitrogen (HN) adalah wakil dari alkilator berkemampuan ganda. Obat lainnya termasuk siklofosamid (CTX), ifosamid (IFO), klorambusil (CB1348), melfalan, dll. Siklofosamid adalah turunan dari mostar nitrogen, dan obat ini sendiri tidak aktif. Setelah masuk tubuh, obat ini barulah berefek sitotoksik setelah diproses oleh enzim sistem oksidase sitokrom P-450 mikrosom hati. Obat lain seperti tiotepa (TSPA) dari golongan etilenimina, mileran dari golongan alkil sulfonat, dan golongan nitrosourea seperti karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), serta semustin (Me-CCNU) juga merupakan alkilator.

Nitrosourea bersifat larut lemak, mudah menembus sawar darah otak, dan sering dipakai untuk terapi tumor ganas sistem saraf pusat. Selain itu, antitumor golongan logam seperti sisplatin (PDD) berikatan silang dengan rantai ganda DNA dan efeknya menyerupai alkilator. Karboplatin, sebagai obat antitumor golongan platin generasi ke-II, memiliki sifat nefrotoksik dan efek simpang gastrointestinal yang lebih rendah. Oksaliplatin adalah antitumor golongan platin generasi ke-III. Obat ini efektif terhadap kanker usus resisten obat, serta bebas nefrotoksik. Dakarbazin (DTIC), prokarbazin (PCZ), heksametimelamin (HMM), dan obat lainnya memiliki efek alkilasi terhadap DNA melalui pembentukan gugus metil aktif. Temozolamin yang sejenis dengan DTIC dapat melintasi sawar darah otak sehingga efektif terhadap astrositoma anaplastik.

2. *Antimetabolit*

Obat golongan ini terutama mengusik metabolisme asam nukleat dengan memengaruhi sintesis DNA, RNA, dan makromolekul protein. Metotreksat (MTX) menghambat enzim dihidrofolat reduktase sehingga produksi tetrahidrofolat terhambat, yang akhirnya

menghambat sintesis DNA. Setelah pemberian dosis super-besar MTX, dalam 6–24 jam perlu diberikan pertolongan (*rescue*) leukovorin (CF), yang dapat membuat sel tumor, terutama sel tumor sistem saraf pusat, terbasmi relatif besar, sedangkan rudapaksa jaringan normal berkurang. Hal ini merupakan dasar terapi MTX dosis besar, dan pertolongan leukovorin (HDMTX-CFR), merkaptopurin (6MP), serta tioguanin (6TG) dapat memutus perubahan hipoxantin menjadi asam adenilat sehingga menghambat sintesis asam nukleat. 5-Fluorourasil dalam tubuh berubah menjadi *Fluoro-deoxyuridine Monophosphate* (FduMP) yang menghambat enzim timidilat sintase, memutus perubahan deoksiuridin menjadi timidin, dan mengusik biosintesis DNA.

Belakangan ini telah ditemukan bahwa dosis tinggi asam folinat berefek terhadap stabilisasi dan perpanjangan kompleks yang dibentuk dari metabolit aktif 5-FU, yaitu *Fluoro-deoxyuridine Monophosphate* (FduMP), timidilat sintase, dan asam metilentetrahidrofolat (5, 50-CH₂-FH₄). Mekanisme modulasi biokimia tersebut membuat efek sitotoksik 5-FU bertambah. Absorpsi 5-FU melalui oral terjadi secara tidak teratur. Kapsul UFT yang telah dikembangkan mengandung prekursor 5-FU yang mudah diabsorpsi secara oral (ftorafurm, FT-207) dan 5-FU dengan perbandingan 1:4 gram volume.

Dosis tinggi asam folinat juga dapat menghambat enzim dihidropirimidin dehidrogenase (DPD) sehingga menghambat degradasi 5-FU. Xeloda (kapesitabin) merupakan obat prekursor 5-FUDR yang diaktivasi oleh beberapa enzim. Setelah pemberian per oral, xeloda dimetabolisme dalam saluran gastrointestinal oleh *hydroxy acid esterase* menjadi 5-DFCR, lalu dimetabolisme pada hati oleh sitidin deaminase menjadi 5-DFUR (deoksifluorouridin), dan setelahnya di dalam jaringan tumor berubah menjadi 5-FU berkat enzim timidilat fosforilasi. Mekanisme ini serupa dengan injeksi intravena dosis kecil 5-FU secara kontinu. Kelebihan xeloda adalah efek sampingnya rendah dan efektivitasnya tinggi.

Hidroksiurea (HU) secara selektif menghambat sintesis DNA melalui hambatan aktivitas enzim nukleosida reduktase dan perubahan asam sitidilat menjadi deoksisitidilat. Sitarabin (Ara-C) menghambat enzim DNA polimerase yang selanjutnya menghambat nukleosida untuk berikatan dalam DNA sehingga menghambat sintesis DNA. Obat sejenisnya, yaitu siklositidin (Cycle-C), stabil terhadap enzim

deaminase, yang berhasil mengatasi kekurangan jumlah leukosit sebagai efek sampingnya, karena di dalam tubuh cepat terurai oleh deaminase. Difluorodeoksisitidin (gemcitabin) juga merupakan golongan senyawa nukleosida; di dalam sel telah dikatalis oleh enzim deoksisitidin kinase (DCK), teraktifkan menjadi senyawa trifosfat GCBTP, kemudian masuk ke struktur DNA, dan mengusik polimerisasi DNA. Obat ini memiliki efek fosforilasi 6 kali lipat dari Ara-C dan tidak mudah mengalami degradasi deaminasi. Metabolit aktifnya dapat menumpuk hingga konsentrasi intrasel yang tinggi dan bertahan lama serta efektif terhadap berbagai jenis tumor padat. Obat sejenisnya, fludarabin, memiliki resistensi tertentu terhadap efek deaminasi enzim timidin deaminase. Di dalam sel, obat ini mengaktivasi fosforilasi lalu menghambat ribonukleotida reduktase dan enzim terkait lain, serta menghambat sintesis DNA dan RNA. Enzim L-asparaginase menghidrolisis asparagin menjadi asam aspartat dan amonia sehingga sel tumor kekurangan asam aspartat yang diperlukan untuk sintesis protein, dan terjadilah hambatan sintesis protein. Haringtonin menghambat sintesis protein pada tahap insiasi dan membuat ribosa nukleoprotein terurai.

3. *Golongan Antibiotik*

Aktinomisin D (Act-D), daunorubisin, adriamisin (ADR), epirubisin, pirarubisin (THP), idarubisin, mitoksantron (novantron), dan obat-obat lain menyusup masuk ke pasangan basa di dekat rantai ganda DNA, yang menyebabkan terpisahnya kedua rantai DNA sehingga mengusik transkripsi DNA dan produksi mRNA. Adriamisin liposom (Doxil) menggunakan teknologi liposom fosfolipid dwilapis dari selubung mikrosfer polietilen gliserol (teknologi polimerisasi Stealth), yang mencegah bocornya obat dan pengenalan oleh sistem imun, dan menjamin kadar adriamisin dalam plasma tetap rendah dan stabil, yang dalam jangka panjang mengurangi kardi toksisitas serta meningkatkan efektivitas. Bleomisin secara langsung menimbulkan fragmentasi melalui ikatan silang antara rantai tunggal DNA mitomisin (MMC) dan DNA yang berefek sama seperti golongan alkilator.

4. *Inhibitor Protein Mikrotubuli*

Zat-zat yang titik targetnya ada pada mikrotubuli dan mengganggu fungsi mitosis spindle terbukti mampu menjadi salah satu obat kemoterapi. Perubahan minor pada dinamika mikrotubuli mengganggu *check point* spindle, yang menghambat progresivitas siklus sel

saat mitosis sehingga menyebabkan kematian sel. Inhibitor protein mikrotubuli dibagi menjadi 2, yaitu *microtubule destabilizing agents* dan *microtubule stabilizing agent*. *Microtubule destabilizing agent* menghambat polimerisasi mikrotubuli pada konsentrasi tinggi, contohnya *vinca alkaloid*, *cryptophycin*, *halichondrin*, dan kolkisin. *Microtubule stabilizing agent* menstimulasi polimerisasi mikrotubuli. Yang termasuk dalam golongan ini adalah paklitaksel, dosetaksel, epotilon, dan diskodermolid. Mikrotubuli sebagai sitoskeleton intaseluler memiliki dinamika polimerisasi yang unik dan penting untuk fungsi seluler. Disfungsi mikrotubuli menyebabkan stres intraseluler dan mengganggu stabilitas sitoskeleton mikrotubuli. *Microtubule targeting agent*, yang dikenal sebagai antimitotik, mampu menghambat proliferasi sel, terutama saat mitosis, secara intensif mengontrol dinamika mikrotubuli. Pada konsentrasi yang relatif tinggi, *microtubule targeting agent* menghambat polimerisasi mikrotubuli, destabilisasi mikrotubuli, dan menurunkan massa polimer mikrotubuli, atau justru meningkatkan polimerisasi mikrotubuli, stabilisasi mikrotubuli, dan menambah massa polimer mikrotubuli. Pada tingkat seluler, agen stabilisasi maupun destabilisasi mikrotubuli dapat menyebabkan berhentinya siklus sel saat mitosis dan memicu kematian sel melalui apoptosis. Terhentinya mitosis berhubungan dengan penyimpangan pembentukan spindel, yang dengan jelas memengaruhi fungsi mikrotubuli dan menghambat proliferasi sel. Terapi kanker dengan *microtubule stabilizing drug* pada konsentrasi rendah menyebabkan selip mitosis, terbentuknya spindel multipolar, dan akhirnya siklus sel terhenti pada G1. Oleh sebab itu, status G1 merupakan prasyarat dalam terjadinya apoptosis. Di sisi lain, obat dengan konsentrasi tinggi menimbulkan blok mitosis berkelanjutan sehingga sel melalui mitosis tanpa proses pembelahan serta terbentuklah sel G1 tetraploidi dan akhirnya sel tersebut juga akan mengalami apoptosis. Hasil tersebut mendukung fakta bahwa masuknya sel pada fase mitosis merupakan syarat utama untuk pembunuhan sel oleh *microtubule stabilizing agent*, tetapi apoptosis tidak terjadi dari terhentinya fase G2/M.

5. *Inhibitor Topoisomerase*

Inhibitor topoisomerase adalah agen yang berguna untuk memengaruhi kerja enzim topoisomerase (topoisomerase I dan II), mengontrol perubahan struktur DNA dengan mengatalisasi pemecahan dan penggabungan kembali rantai fosfodiester DNA selama siklus sel

normal. Topoisomerase I memecah rantai DNA tunggal, sedangkan topoisomerase II memecah kedua rantai DNA dan membutuhkan ATP. Topoisomerase I bekerja dengan memecahkan sementara rantai tunggal DNA melalui pelepasan ikatan superheliks. Topoisomerase I dibagi menjadi 2 subfamili, yaitu topoisomerase IA dan IB. Topoisomerase IA membentuk ikatan kovalen terhadap titik 5' pecahan DNA, sedangkan IB berikatan secara kovalen dengan titik 3' pecahan DNA. Topoisomerase II merupakan enzim homodimer yang membutuhkan ATP untuk menjalankan fungsinya. Topoisomerase II memecah sementara rantai ganda DNA; tirosin dari sisi aktif kedua monomer mengganggu ikatan fosfodiester terhadap sisi-5' fosfat dan menghasilkan ikatan kovalen 5'-fosfotirosil pada tiap-tiap rantai. Setelah ikatan enzim dan DNA, pecahan rantai ganda DNA dihasilkan dari serangan nukleofilik pada kedua residu tirosin. Tahap terakhir dari proses ini adalah religasi pecahan DNA, disosiasi, dan pelepasan DNA dari topoisomerase. Beberapa antitumor bekerja pada tingkat topoisomerase dan menghambat aktivitas enzimatis. Inhibitor topoisomerase melakukan blokade terhadap proses ligasi pada siklus sel sehingga menghasilkan rantai tunggal dan dobel yang terpecah dan mengganggu integritas genom. Pecahnya rantai inilah yang menyebabkan kematian sel.

Efek Toksik Obat Anti-tumor dan Penatalaksanaannya

1. Toksisitas Hematologi

Sitopenia perifer akibat supresi sumsum tulang merupakan efek samping kemoterapi terkait dosis yang diberikan dan dapat bermanifestasi sebagai kerusakan sumsum tulang akut maupun kronik. Kemoterapi menyebabkan destruksi aktivitas proliferasi sel prekursor hematopoietik, menurunkan pembentukan elemen, dan akhirnya insidens pendarahan dan infeksi pun meningkat. Anemia pada pasien kanker bersifat multifaktorial, dan sebabnya antara lain: kehilangan darah, berkurangnya cadangan nutrisi, infiltrasi sumsum tulang, dan efek langsung obat sitotoksik. Penyebab anemia perlu diketahui melalui hasil lab. Pemberian transfusi dilakukan berdasarkan gejala pasien. Obat yang menyebabkan anemia di antaranya adalah sisplatin, dosetaksel, altretamin, sitarabin, topotekan, dan paklitaksel. Manajemen terhadap anemia yang dapat dilakukan antara lain berupa transfusi PRC dan pemberian eritropoietin.

Trombositopenia juga bisa terjadi pada pasien kanker. Risiko perdarahan sedang muncul apabila jumlah platelet turun hingga kurang dari 50.000 sel/mm^3 dan risiko perdarahan akan semakin meningkat jika jumlah trombosit kurang dari 10.000 sel/mm^3 . Manifestasi klinisnya berupa purpura, petekia, atau perdarahan mukosa. Obat yang dapat menyebabkan trombositopenia di antaranya adalah dakarbazin, karboplatin, 5-fluorourasil, lomustin, mitomisin, dan tiotepa. Manajemen trombositopenia ringan-sedang adalah dengan memberikan transfusi platelet. Dosis platelet yang sering digunakan adalah 4–6 unit dari donor acak dan 1 unit tunggal (*single*) dari platelet donor afaresis.

Selain anemia dan trombositopenia, yang sering terjadi pada pasien kanker adalah neutropenia. Neutropenia terjadi apabila *absolute neutrophil count* (ANC) $<500 \text{ sel/mm}^3$ dan hitung sel $<1000 \text{ sel/mm}^3$ dan diprediksi akan turun hingga 500 sel/mm^3 . Terdapat hubungan terbalik antara derajat dan durasi neutropenia dengan risiko infeksi. Tujuan utama penanganan pasien neutropenia afebris adalah mencegah komplikasi infeksi dan deteksi infeksi pada tahap awal. Perkembangan demam pada neutropenia merupakan suatu urgensi dan membutuhkan penanganan tepat. Hal ini harus dilakukan karena neutropenia hanya sedikit menunjukkan gejala dan progresivitas infeksi yang terjadi akan sangat cepat. Faktor pertumbuhan sumsum tulang mampu mengurangi frekuensi dan keparahan neutropenia dan infeksi, sepsis, serta komplikasi lainnya. Faktor pertumbuhan rekombinan digunakan untuk stimulasi pertumbuhan neutrofil, yaitu GCSF (filgrastim, lenogastim, dan pegfilgrastim) dan GM-CSF (sargramostim, molgramostim, regramostim).¹¹

2. Reaksi Gastrointestinal

Anoreksia, mual, dan muntah adalah gejala yang paling sering ditemui setelah kemoterapi. Hal ini merupakan suatu proses fisiologis tubuh untuk membersihkan bahan-bahan toksik. Reaksi ini dikontrol oleh refleksi dari jalur aferen ekstremitas, pusat muntah, dan jalur eferen yang mengaktivasi dan mengkoordinasi kelompok otot yang berperan dalam menimbulkan muntah. Ekstremitas aferen meliputi jalur *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) yang melepaskan zat di CSS dan mengaktifkannya, jalur perifer yang diinisiasi oleh neurotransmitter melalui nervus vagus, jalur kortikospinal, dan jalur vestibular. Pasien yang akan memulai kemoterapi merasa gelisah karena setelahnya akan mual dan muntah. Mual mulai dirasakan 4–6 jam setelah terapi dan