

## Pola Penggunaan $I^{131}$ Pada Pasien Kanker Tiroid Di Instalasi Kedokteran Nuklir RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda

### Usage Patterns Of $I^{131}$ On Thyroid Cancer At Nuclear Medicine Installation Of RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda

Khairul Zhafirin Bayu Al-Hazmi<sup>1\*</sup>, Risna Agustina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

\*Email korespondensi: [jioklan.9.5.5@gmail.com](mailto:jioklan.9.5.5@gmail.com)

#### Abstrak

Kanker tiroid merupakan jenis kanker yang berasal dari mutasi sel tiroid.  $I^{131}$  merupakan radiofarmaka yang digunakan untuk teranostik kelenjar tiroid yang menjadi perhatian untuk terapi baru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan dari  $I^{131}$  pada pasien kanker tiroid. Penelitian ini bersifat non-eksperimental menggunakan data rekam medis secara retrospektif yang akan dilakukan analisa secara deskriptif. Hasil yang didapatkan dari penelitian yaitu, pola penggunaan radiofarmaka yang paling dominan adalah prosedur tiroidektomi, pemeriksaan TSH, dosis 100 mCi, satu hari perawatan, dan kontrol tahunan. Penatalaksanaan lainnya adalah diberikan terapi adjuvan yang disesuaikan dengan efek samping.

**Kata kunci:** Radiofarmaka, Radiofarmasi,  $I^{131}$ , Kanker Tiroid

#### Abstract

Thyroid cancer is type of cancer arises from mutation of thyroid cells.  $I^{131}$  is type of radiopharmacy used for thyroid gland theragnostic that become concern for new therapy. Aim of this study to find out the usage patterns of  $I^{131}$  for thyroid cancer. This research is designed as non - experimental using data from medical records to be analyzed descriptively. This study find that in a total of 212 samples, common usage patterns of  $I^{131}$  is thyroidectomy, TSH test, 100 mCi, hospitalized for one day, and annual control. Another consider management is given adjuvant adjusted to each adverse effect.

**Keywords:** Radionuclear, Radiopharmaceutical,  $I^{131}$ , Thyroid Cancer

Diterima: 30 November 2025

Disetujui: 22 Mei 2026

Publikasi : 29 Mei 2026

**Sitasi :** K. Z. B. Al-Hazmi, R. Agustina, " Pola Penggunaan  $I^{131}$  Pada Pasien Kanker Tiroid Di Instalasi Kedokteran Nuklir RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda", J. Sains. Kes, vol. 7, no. 2, pp.48-66, Mei. 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.958

**Copyright :** © 2026, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



## 1 Pendahuluan

Kanker tiroid adalah jenis kanker yang muncul dari mutasi gen pada sel folikular dan parafolikular kelenjar tiroid. Mutasi genetik pada kedua jenis sel ini akan berkembang menjadi dua karakteristik utama kanker tiroid yaitu *Differentiated Thyroid Carcinoma* (DTC) dan  $\leq 2\%$  nya adalah *Anaplastic Thyroid Carcinoma* (ATC) [1]. Di Indonesia, kanker tiroid menempati urutan ke 12 insiden kanker tertinggi dengan kasus baru menyentuh angka 38.650 dalam 5 tahun terakhir dengan 2.224 kasus kematian akibat kanker tiroid [2]. Kemoterapi dapat mempengaruhi sel normal yang berakibat pada timbulnya sekumpulan *near-death cells* (NDCs) yang dapat menolak apoptosis akibat aktivasi gen *ATF4-dependent* untuk memicu translokasi gen p52 dan RelB pada NDCs yang akhirnya memicu pertumbuhan kanker sekunder [3]. Kemoterapi ini dapat memicu penuaan pada sel kanker yang akan memicu *epithelial-mesenchymal transition* (MET) melalui aktivasi persinyalan *Notch* berakibat pada kemoterapi yang tidak peka pada sel kanker. Kemudian, sel kanker akan membuat mekanisme penyelamatan diri dengan memasuki sistem sel punca [3][4].

Penggunaan radiofarmaka di bidang kesehatan sejalan dengan keuntungan yang diberikan berupa mengurangi positif palsu dan kontras gambar yang dihasilkan menjadi lebih jelas yang membuatnya dapat mendeteksi akumulasi serta intensitas sekecil apapun sehingga sensitivitas dan spesifitasnya lebih tinggi [5].  $I^{131}$  memiliki sensitivitas 77,52%, identifikasi kekambuhan 65,08%, metastasis regional 80,43%, dan metastasis jauh 85,71% [6]. Radiofarmaka yang bentuknya merupakan atom berlabel, menjadikannya mampu menembus sel kanker yang sudah mengeras membentuk TME dan memberikan radiasi internal [7]. Kebutuhan yang tinggi akan pengobatan untuk menurunkan angka risiko dan kejadian kanker menjadikan penting untuk mengembangkan metode preventif dan strategi mitigasi yang efektif terkait kanker [8]. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka, tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana pola penggunaan dari  $I^{131}$  pada pasien kanker tiroid sebagai terapi bentuk terapi *modern*. Keterbaruan dari adanya penelitian ini sejauh yang kami ketahui adalah belum pernah dilakukannya penilaian terhadap pola dari penggunaan radiofarmaka  $I^{131}$  di rumah sakit yang ada di Indonesia terkhusus di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini memiliki sifat kuantitatif deskriptif dan didesain secara retrospektif observasional. Data yang digunakan pada penelitian ini berupa data sekunder yang didapatkan dari rekam medis pasien kanker tiroid di Instalasi Kedokteran Nuklir RSUD Abdoel Wahab Sjahranie selama periode 2022-2023. Rekam medis yang digunakan telah difilter berdasarkan persetujuan etik yang dimiliki oleh rumah sakit untuk memastikan seluruh data dan informasi yang bersifat pribadi yang dimiliki oleh pasien dapat tetap terjaga dan tidak diketahui oleh khalayak umum.

### 2.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan untuk melaksanakan penelitian ini berupa alat tulis dan laptop yang digunakan untuk mempermudah pencatatan data rekam medis dan menganalisis data setelah dilakukan perekapan. Sedangkan, bahan yang digunakan pada penelitian ini berupa rekam medis sebagai sumber utama mendapatkan hasil penelitian dan lembar pengumpulan data sebagai wadah pencatatan data rekam medis.

### 2.3 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini mencakup seluruh pasien kanker tiroid di Instalasi Kedokteran Nuklir RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda. Sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan teknik total sampling yang kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini mencakup :

- a. Pasien terdiagnosa kanker tiroid;
- b. Mendapatkan terapi  $I^{131}$ ; dan
- c. Usia  $\geq 15$  tahun.

Sedangkan, kriteria eksklusi yang diberlakukan pada penelitian kali ini mencakup :

- a. Pasien rawat jalan;
- b. Pasien meninggal dunia.

## 2.4 Analisis Data

Data pada penelitian ini dianalisis secara deskriptif setelah data yang telah direkap dengan bantuan *software Microsoft Excel* yang akan disajikan dalam bentuk tabel dan diagram. Data yang dianalisis pada penelitian ini meliputi data penggunaan radiofarmaka I<sup>131</sup> yang mencakup aspek pemberian tindakan dan profil terapi radiofarmaka.

## 3 Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Karakteristik Dan Profil Kanker Pasien

Tabel 1. Karakteristik Dan Profil Kanker Pasien Kanker Tiroid

Karakteristik (n = 212) (%)	Jenis Kanker (n = 212) (%)	Kejadian Metastasis (n = 212) (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	Pria 49 (23,11)	<b>Papillary Thyroid Carcinoma*</b> 125 (58,96)
	<b>Wanita*</b> 163 (76,87)	<i>Follicular Thyroid Carcinoma</i> 47 (22,17)
<b>Usia</b>	Remaja Akhir 17-25 19 (8,96)	<i>Adenocarcinoma Thyroid</i> 32 (15,09)
	Dewasa Awal 26-35 43 (20,28)	<i>Hurthle Cell Carcinoma</i> 5 (2,36)
	<b>Dewasa Akhir 36-45*</b> 55 (25,94)	<i>Medullary Thyroid Carcinoma</i> 2 (0,94)
	Lansia Awal 46-55 51 (24,06)	<i>Anaplastic Thyroid Carcinoma</i> 1 (0,47)
	Lansia Akhir 56-65 32 (15,09)	
	Manula 65-80 12 (5,66)	
	Tidak Diketahui/Tidak Bekerja 13 (6,13)	
<b>Pekerjaan</b>	Pegawai Negara 44 (20,75)	
	Mahasiswa 17 (8,02)	
	Pekerja Mandiri 53 (25)	
	<b>Ibu Rumah Tangga*</b> 85 (40,09)	<b>Terdapat Metastasis*</b> 118 (55,66) Tidak Terdapat Metastasis 94 (44,34)

### 3.1.1 Kaitan Penumpukan Faktor Risiko Dengan Kejadian Kanker

Salah satu hormon yang berperan penting dalam pertumbuhan kanker adalah estrogen terkhusus tipe E2. Ketika hormon ini berikatan dengan reseptornya yang berada di nukleus, proses diferensiasi sel akan terpicu sehingga terjadi perbanyakan sel terutama pada angiogenesis dan metastasis kanker tiroid [9]. Selain itu, estrogen pada kanker tiroid akan memicu produksi ROS dan mengaktifasi ERK1/2 sehingga meningkatkan survivabilitas sel kanker. Di sisi lain, hormon androgen yang dominan ada pada pria berkontribusi melalui penurunan kemampuan dari gen supresor tumor dan imunitas tubuh terhadap sel yang berpotensi mengalami keganasan [10]. Pengaruh penurunan kemampuan tubuh melakukan metabolisme dan fungsi fisiologi normal seiring bertambahnya usia membuat individu akan menumpuk faktor yang nantinya akan memicu timbulnya kanker tiroid. Salah satu sel yang sedikit banyak berperan dalam hal ini adalah *Ageing-Dependent Regulatory Cells* (ARCs) yang berperan penting dalam memicu proinflamasi dan menghambat terjadinya proses diferensiasi sel [11]. Lebih lanjut, individu yang bekerja pada daerah berisiko akan berpengaruh terhadap terpicunya perkembangan sel kanker. Secara langsung, paparan bahan kimia yang merupakan karsinogenik memicu kerusakan DNA tanpa adanya batasan konsentrasi khusus dalam waktu yang lama dan berulang menyebabkan kerusakan DNA semakin banyak. Di sisi lain, secara tidak langsung kontribusi lingkungan kerja menyebabkan kanker terjadi melalui mekanisme peningkatan stress psikologis akibat peningkatan beban kerja yang pada akhirnya berkontribusi pada penurunan sistem imun [12][13]. Hal ini akan menyebabkan gen supresor tumor yang diaktivasi sistem imun juga terganggu menyebabkan regulasi seluler terhambat [14][15]. Seiring berjalannya waktu, penumpukan faktor risiko yang tidak terkendali ini akan meningkatkan angka kematian dari kejadian kanker baik karena kankernya itu sendiri maupun komplikasi yang berkembang mengikuti. Sehingga, dengan lebih waspada terhadap individu yang memiliki risiko tinggi untuk mempunyai *field of cancerization* akan menjadi dasar untuk melakukan screening lebih awal dan penegakan diagnosis melalui *hallmarks of tumor* serta dapat memberikan tindakan yang lebih cepat untuk menghasilkan outcome lebih baik [16][17].

### 3.1.2 Kaitan Jenis Kanker Dengan Kejadian Metastasis

Tingkat agresif serta progres dari subtipe PTC cenderung lambat dan memerlukan validasi melalui diagnosis histopatologi setelah dilakukan tiroidektomi. Invasi kapsular, pembuluh limfatik, dan ekstraintiroidal merupakan daerah yang paling banyak terjadi serta menjadi awal tempat ketika kanker tiroid mengalami kekambuhan dengan prognosis yang lebih buruk. Ketika kanker tiroid menjadi sangat agresif, kemampuan menyebar kanker ini akan meluas hingga menuju ke area paru-paru, otak, dan tulang dengan prognosis lebih buruk sehingga memerlukan penatalaksanaan secepat mungkin untuk meminimalisir *outcome* yang lebih buruk [18].

Kejadian metastasis sistemik FTC terutama ke area terdekat jaringan kanker dengan variasi antara 5-23% kejadian yang didominasi di area paru-paru, tulang, otak, kulit, dan hati. FTC yang tidak tertangani dengan baik dapat berkembang menjadi bentuk *De-Differentiated* FTC (DDFTC) yang memiliki mutasi baru pada gennya, menyebabkan kanker menjadi sangat agresif dan resisten pada terapi konvensional. Gen yang berkontribusi dalam meningkatnya keagresifan FTC adalah gen BRAF, RAS, TP53, TERT *promoter*, dan P13K/AKT/mTOR *pathway effectors* [19][20].

Awal mula terjadinya adenokarsinoma dimulai ketika sel epitel mengalami inflamasi yang berlangsung secara kronis yang memaksa sel untuk melakukan pemulihan secara berulang akan menyebabkan sel mengalami kerusakan DNA akibat proses reparasi yang belum sempurna namun sudah mengalami kerusakan membentuk sekumpulan sel abnormal. Kumpulan sel abnormal ini akan membentuk *tumor microenvironment* yang lama kelamaan akan menyatu dan mengubah struktur jaringan menyusunnya melalui mekanisme *mesenchymal-epithelial transition* (MET). Metastasis yang terjadi pada kanker ini ketika kumpulan sel dapat melepaskan diri dan beredar ke seluruh jaringan yang membuatnya sulit terdeteksi [21][22].

HCC atau dengan nama lain *oncocytic thyroid carcinoma* merupakan salah satu subtipe kanker tiroid yang angka kejadiannya langka dan berasal dari mutasi sel folikular serta cukup sulit untuk

dideteksi dikarenakan kemampuannya untuk tidak mengeluarkan tiroglobulin. Jalur genetik yang bertanggung jawab terhadap perkembangan abnormalitas HCC adalah jalur PIK3-CA-Akt-mTOR dan Wnt yang bermutasi sehingga terjadi perubahan pada DNA nukleus dan mtDNA. Mutasi tersebut menghasilkan HCC yang memiliki tampilan berupa duplikasi kromosom, kehilangan heterozigositas, dan penggabungan gen secara *in-frame* [23][24].

MTC merupakan salah satu subtipe kanker tiroid yang berasal dari adanya mutasi pada sel parafolikular sehingga mampu mensekresikan kalsitonin dan *carcinoembryonic antigen* (CEA). Mutasi pada RET dan RAS akan bertanggung jawab dalam mengaktifasi jalur PI3K/AKT/mTOR yang akan berperan dalam angiogenesis, proliferasi sel, dan kemampuan bertahan hidup kanker [25]. Di samping kejadiannya yang langka, kanker ini mudah untuk mengalami metastasis, terutama pada kanker yang belum terdeteksi, namun sangat sulit dideteksi kejadian kekambuhan dan penyebarannya dengan tes spesifik (kalsitonin, CEA dan tiroglobulin) [26].

ATC merupakan salah satu subtipe kanker tiroid paling langka yang berasal dari mutasi berkelanjutan pada sel folikular yang merupakan tipe yang paling agresif dengan tingkat mortalitas yang sangat tinggi. Berkembangnya ATC merupakan hasil dari dediferensiasi kanker tipe lain yang mengalami mutasi terus menerus pada genetiknya sehingga menjadi bentuk paling buruk dari kanker tiroid. Kemampuan mengerikan lainnya dari tipe kanker ini adalah sulit untuk dibedakan dengan sel sehat di sekitarnya serta mampu menekan proses regulasi apoptosis sel melalui PDL yang diinduksi oleh sistem imun [27][28].

### 3.2 Profil Pemberian I<sup>131</sup>

Tabel 2. Pemberian Tindakan

<b>Pemeriksaan Laboratorium Fungsi Tiroid (n = 764) (%)</b>	<b>Tindakan Tiroidektomi (n = 212) (%)</b>	<b>Jumlah Kontrol (n = 212) (%)</b>	<b>Lama Rawat Inap (n = 314) (%)</b>
Tidak Ada Data Laboratorium 141 (18,45)	<b>Menerima Tiroidektomi*</b> <b>207 (97,64)</b>	<b>Satu Kali*</b> <b>76 (35,85)</b>	<b>Satu Hari*</b> 247 (78,66)
<b>TSH*</b> <b>168 (21,98)</b>	Tidak Menerima Tiroidektomi 5 (2,36)	Dua Kali 51 (24,06)	Dua Hari 67 (21,34)
TSHs 124 (16,23)		Tiga Kali 56 (26,42)	
TGB 142 (18,58)		Empat Kali 29 (13,68)	
Anti-hTG 138 (18,06)			
FT4 47 (6,15)			
FT3 4 (0,52)			

#### 3.2.1 Kaitan Pemeriksaan Laboratorium Fungsi Tiroid Dengan Pemberian I<sup>131</sup>

##### a. Kaitan Pemeriksaan Kadar TSH dan TSHs Dengan Marker Kanker Tiroid

Pada pendeteksian kanker tiroid, TSH berperan dalam menentukan risiko kanker yang dimiliki individu. TSH yang dikeluarkan secara masif akan menstimulasi sel tiroid untuk meningkatkan pembelahan sebagai respon untuk menangkap TSH lebih tinggi dan pengeluaran hormon tiroid lebih banyak sehingga menciptakan benjolan yang disebut nodul pada kelenjar tiroid. Di sisi lain, TSH yang

berikatan dengan reseptornya akan memicu pengeluaran ROS yang akan menciptakan lingkungan inflamasi di jaringan tiroid. Saat seseorang memiliki nilai TSH yang tinggi, menandakan masih terdapat jaringan tiroid yang aktif mengeluarkan hormon sehingga perlu dilakukan penyesuaian terapi dan sebaliknya TSH yang rendah menandakan terapi sudah adekuat dan dapat dilanjutkan [29][30][31][32].

#### **b. Kaitan Pemeriksaan Kadar TGB dan Anti-hTG Dengan Marker Kanker Tiroid**

Pengukuran TGB menggunakan sampel darah umumnya digunakan pada pasien yang mendapatkan terapi tiroidektomi dan atau radiofarmaka. Pemeriksaan kadar TGB akan dilakukan sebelum dan setelah terapi untuk melihat perbedaan nilai untuk menentukan apakah terjadi potensi malignansi, kekambuhan, atau keberhasilan terapi. Normalnya, setelah pasien mendapatkan tindakan operasi dan atau radiofarmaka, nilai TGB akan menunjukkan hasil rendah yang menandakan tidak adanya sel tiroid yang aktif memproduksi hormon tiroid. Keberadaan TGB yang tinggi terutama pada pasien yang telah mendapatkan total tiroidektomi menandakan masih adanya produksi hormon tiroid yang berasal dari sel kanker ekstratiroid [33][34][35].

#### **c. Kaitan Pemeriksaan Kadar FT4 dan FT3 Dengan Marker Kanker Tiroid**

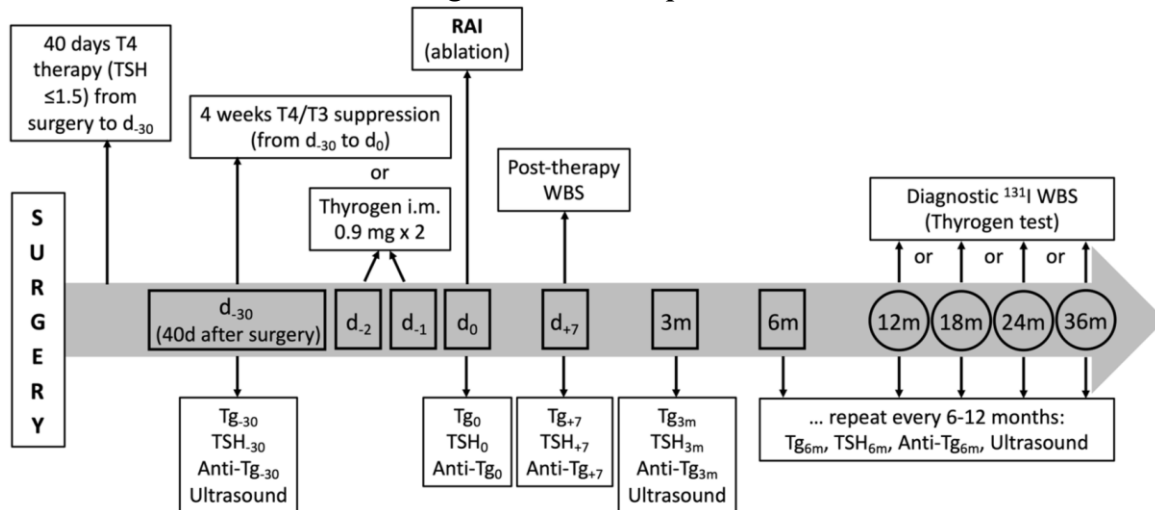
Ketika hormon tiroid diperiksa pada individu yang sudah mendapatkan operasi, pemeriksaan ini akan digunakan untuk mengetahui sejauh mana terapi supresi TSH yang diberikan memberikan dampak. Individu yang sudah mendapatkan operasi pengangkatan tiroid, normalnya tidak akan mampu lagi memproduksi hormon tiroid secara endogen, sehingga asupan hormon tiroid secara eksogen akan diperlukan. Sel kanker yang mendapatkan asupan TSH akibat kondisi hipotiroidisme akan semakin leluasa melakukan pembelahan dengan adanya dukungan lingkungan inflamasi akibat kondisi stress oksidatif yang terjadi ketika TSH berikatan dengan reseptor. Oleh karena itu, pada pasien yang sudah mendapatkan operasi dan radiofarmaka, pemberian terapi TSH-suppressor akan penting untuk mengurangi risiko kekambuhan [36][37].

### **3.2.2 Kaitan Pemberian Tindakan Dengan Pemberian $I^{131}$**

#### **a. Kaitan Tindakan Tiroidektomi Dengan Luaran Terapi Kanker Tiroid**

Tiroidektomi merupakan salah satu lini pertama dalam penanganan kanker tiroid terlepas dari apapun tipe kankernya terutama untuk memilih *personalized medicine post surgical*. Kombinasi tiroidektomi dan radiofarmaka secara signifikan akan meningkatkan kondisi klinis pasien berkaitan dengan efikasi dari radiofarmaka dan kualitas hidup pasien di kemudian hari [38]. Pada saat dilakukan operasi, jaringan tiroid dan area sekitarnya yang diberikan insisi akan mengeluarkan faktor inflamasi yang dapat memicu pertumbuhan jaringan baru. Ketika area bekas kelenjar tiroid mendapatkan asupan nutrisi dari darah, sisa jaringan tiroid akan memanfaatkannya untuk memperbaiki diri. Oleh karena itu, administrasi radiofarmaka setelah pembedahan akan membantu menghancurkan sisa jaringan tiroid yang ada di dalam tubuh. Di sisi lain, pemberian radiofarmaka untuk kanker tiroid merupakan terapi yang hanya dapat diberikan pada pasien dengan ukuran jaringan kanker yang kecil [39][40][41].

**b. Kaitan Jumlah Kontrol Dengan Luaran Terapi Kanker Tiroid**



Gambar 1. Alur Monitoring Pasien Yang Mendapatkan Tiroidektomi & Radiofarmaka [33]

Pada pasien kanker tiroid yang telah mendapatkan tiroidektomi, *follow-up* yang dilakukan setiap 6 hingga 12 bulan sekali untuk mendeteksi sekaligus mengablasi jaringan kanker yang masih tersisa. Radiofarmaka yang terkonsentrasi semakin tinggi pada ukuran kanker <1 cm membuat cakupan ablasinya menjadi semakin spesifik yang membuat kasus kekambuhan dan metastasis yang terjadi pada sekitar 66% pasien dapat dicegah ketika kedua prosedur ini dijalankan [33][42]. Sebagai perbandingan, pemberian kemoterapi membutuhkan siklus yang panjang sehingga potensi paparan dan perkembangan kanker sekunder menjadi meningkat. Serangan dari agen sitotoksik akan menyebabkan pengeluaran faktor inflamasi ketika mengalami kematian dan akan memberikan stress oksidatif ke lingkungan di sekitar sel yang apabila terjadi secara kronis akan mendukung proses mutasi genetik dan dapat melakukan invasi menjadi kanker sekunder [43][44].

**c. Kaitan Lama Rawat Inap Dengan Luaran Terapi Kanker Tiroid**

Durasi rawat inap dijalani pasien setelah pemberian radiofarmaka ini berkaitan dengan waktu paruh yang dimiliki oleh  $I^{131}$  yang rata-rata berada di angka 36,6-90,27 jam. Variasi waktu paruh yang dialami oleh setiap orang akan menentukan apakah seseorang akan diberikan rawat inap selama satu hari atau dua hari [45]. Sekitar 80% pasien yang mendapatkan terapi non-radiofarmaka akan membutuhkan waktu rawat inap yang lebih lama terlebih pada individu yang memiliki kanker tahap lanjutan. Hanya kurang dari 46% pasien yang berhasil mendapatkan terapi adjuvan setelah mendapatkan kemoterapi minimal seminggu setelah pengobatannya selesai yang semakin kecil seiring dengan bertambahnya lama rawat inap [46][47]. Di sisi lain, rawat inap yang dibutuhkan oleh pasien yang mendapatkan radiofarmaka dilakukan untuk mengeluarkan sisa-sisa radiasi yang dipancarkan secara internal di mana 65% paparan radiasi dapat dikeluarkan dalam 24 jam pertama oleh tubuh. Dengan demikian, waktu yang dibutuhkan paling lama oleh pasien untuk dirawat inap adalah kurang dari tiga hari sehingga dapat lebih cepat mendapatkan obat adjuvan [48][49].

### 3.2.3 Distribusi Terapi Radiofarmaka

**Tabel 3.** Profil Pemberian I<sup>131</sup>

Dosis I <sup>131</sup> (n = 212) (%)	Dosimetri (n = 212) (%)
35 mCi 4 (1,89)	<b>Tidak Terjadi Perubahan Dosis*</b> <b>189 (89,15)</b>
50 mCi 1 (0,47)	Terjadi Peningkatan Dosis 21 (9,91)
85 mCi 38 (17,92)	Terjadi Penurunan Dosis 2 (0,94)
<b>100 mCi*</b> <b>169 (79,72)</b>	

**a. Kaitan Variasi Dosis Dengan Luaran Terapi Kanker Tiroid**

Dosis terabsorpsi radiofarmaka yang dapat bekerja menghancurkan target sangat bergantung pada banyaknya zat radioaktif yang tersedia di tubuh yang mana setiap satuan zat radioaktif dapat memancarkan energi radiasi yang akan terdeposisi di lokasi target. Prinsip perubahan dosis yang dilakukan pada terapi radiofarmaka akan mempertimbangkan bagaimana terapi yang diberikan bisa semakin banyak menyerang sel target dan meminimalisir efek toksik ke sel non-target yang sangat dipengaruhi oleh faktor seperti seberapa besar kemampuan penyerapan jaringan, waktu paruh jaringan, dan waktu paruh fisik dari radiofarmaka yang bergerak secara eksponensial [50][51][52]. Dosimetri yang dilakukan saat pre-Rx bertujuan untuk memprediksi biodistribusi dari administrasi radiofarmaka untuk melihat apakah dosis yang diberikan sudah dapat terkonsentrasi efektif pada jaringan. Sedangkan, dosimetri yang dilakukan saat post-Rx bertujuan untuk menghitung biodistribusi aktual setelah administrasi radiofarmaka. Data perhitungan dosis terkonsentrasi dan terabsorpsi dari kedua waktu ini akan dilakukan untuk melakukan perencanaan terapi dan menentukan pemberian dosis saat dilakukan monitoring terapi [53][54][55].

**b. Kaitan Dosis Tetap, Turun, dan Naik Dengan Pemberian Terapi Kanker Tiroid**

Selama perjalanan radiofarmaka ke lokasi target, efek radiasinya akan dapat dirasakan oleh sekitar 6%-13% organ normal dan dapat melebar hingga 38% jika daerah yang dilewati memiliki lesi. Adanya akumulasi dosis yang terjadi seiring dengan pengulangan administrasi pada daerah non-target akan semakin meningkatkan kemungkinan efek samping yang terjadi pada pasien. Semakin tingginya efek samping yang dirasakan oleh pasien ini akan menyebabkan kemampuan pasien untuk melakukan toleransi terhadap efek ini semakin menurun hingga 36% [56][57][58]. Perbedaan efek samping yang terjadi pada pasien akibat dari perbedaan lokasi akumulasi dosis yang ada di tubuh pasien akan menjadi salah satu pertimbangan untuk dapat memberikan terapi pendamping atau adjuvan kepada pasien. Berkurangnya gejala efek samping yang dirasakan ketika obat adjuvan ini diberikan dapat membantu meningkatkan kemampuan toleransi pasien hingga 38%. Sehingga, ketika terapi sebelumnya mampu dengan baik diterima oleh pasien, variasi dosis (tetap, turun, atau naik) pada saat melakukan monitoring akan dapat dilakukan berdasarkan kemampuan obat adjuvan untuk menekan efek samping yang ditimbulkan oleh radiofarmaka [58][59][60].

### 3.3 Data Pemberian Obat Adjuvan

Tabel 4. Distribusi Pemberian Obat Adjuvan

Kategori	Jumlah Peresepan (n = 1437) (%)
Tiroid Analog	
<b>Euthyrox**</b>	<b>270 (18,78)</b>
<b>Anti-Emetik*</b>	
<b>Ondansetron**</b>	<b>398 (27,68)</b>
Ranitidin	341 (23,71)
Domperidone	67 (4,66)
Lansoprazole	120 (8,34)
Metoklopramid	2 (0,14)
Betahistin	1 (0,07)
Anti-Nyeri	
Paracetamol	109 (7,58)
<b>Metilprednisolon**</b>	<b>119 (8,25)</b>
Kodein	1 (0,07)
Morphine	2 (0,14)
Eperison	1 (0,07)
Anti-Alergi	
<b>Cetirizin**</b>	<b>2 (0,14)</b>
Klorfeniramin	1 (0,07)
Maleat	
Anti-Batuk	
Guaifenesin	1 (0,07)
Tremenza	1 (0,07)

Dekstrometorfan

#### 3.3.1 Kajian Pemberian Euthyrox Sebagai Terapi Adjuvan

Euthyrox merupakan obat berbentuk hormon T4 sintetis atau buatan yang digunakan untuk memberikan asupan hormon tiroid eksternal ketika tubuh tidak mampu memproduksi hormon tiroid secara internal. Dalam melakukan kerjanya sebagai pengganti hormon tiroid, euthyrox yang diadministrasikan kepada pasien yang berbentuk T4 akan masuk dan dikonversi oleh sel tubuh melalui bantuan enzim deiodinase sehingga proses metabolisme sel dapat berjalan. Di sisi lain saat bekerja sebagai supresor TSH, euthyrox yang masuk dan beredar di pembuluh darah akan terdeteksi oleh tubuh dan otak tidak akan mendapatkan sinyal kekurangan hormon tiroid untuk melakukan metabolisme oleh sel. Pendeteksian ini akan menyebabkan hipotalamus tidak mengeluarkan TRH yang akan menstimulasi pelepasan TSH dari pituitari anterior [61][62].

#### 3.3.2 Kajian Pemberian Ondansetron Sebagai Terapi Adjuvan

Pemilihan ondansetron sebagai penanganan utama pasien yang mengalami mual muntah setelah radionuklir didasari pada efektivitasnya yang tinggi untuk dapat menangani mual muntah yang muncul sesaat setelah pengobatan maupun beberapa hari setelah terapi sebanyak 50-65%. Hal ini dilandasi

karena kemampuannya yang dapat dengan kuat mengikat reseptor serotonin pada banyak area sekaligus di saluran pencernaan dan pusat mual muntah di otak [63][64][65]. Adanya penghambatan penghantaran efek serotonin ini akan menyebabkan stimulasi ke otak akan terhambat yang berakibat pada berkurangnya stimulasi otak untuk membuat saluran pencernaan lebih aktif sehingga mengurangi efek mual muntah yang diakibatkan oleh radiasi. Kemampuan obat dari golongan antagonis reseptor serotonin ini sangat kuat sehingga menjadi salah satu pilihan utama dalam terapi mual muntah akibat radiasi baik dalam fase akut maupun lambat dengan persentase >50% dibandingkan dengan obat golongan lainnya [64][66][67].

### **3.3.3 Kajian Pemberian Ranitidin Sebagai Terapi Adjuvan**

Adanya kerusakan pada mukosa lambung akibat radiasi akan menyebabkan sel lambung yang tidak terlindungi mengalami iritasi yang disebabkan oleh asam lambung dan memicu sel enterochromaffin yang ada di gastrointestinal mengeluarkan serotonin dalam jumlah banyak. Serotonin yang dikeluarkan untuk memicu refleks mual muntah ini secara tidak langsung mengaktifasi sel HGT-1 untuk mengekspresikan reseptor histamin 2 lebih banyak [68][69][70]. Pemilihan ranitidin sebagai obat yang digunakan untuk meredakan efek mual muntah yang diakibatkan oleh radionuklir ini didasari pada kemampuannya yang dapat dengan cepat meredakan mual muntah melalui mekanisme penghambatan reseptor histamin. Selain itu, dikarenakan efeknya yang lebih cepat membuatnya dapat menurunkan risiko perdarahan hingga 15% dibandingkan dengan obat penghambat sekresi asam lambung yang lain [71].

### **3.3.4 Kajian Pemberian Lansoprazole Sebagai Terapi Adjuvan**

Lansoprazole merupakan obat yang termasuk ke dalam golongan penghambat pompa proton (PPI) yang bekerja dengan menghambat pelepasan proton hidrogen ke dalam lambung yang berperan dalam pembentukan HCl atau asam lambung. Lansoprazole yang secara langsung menghambat  $H^+$  akan menghentikan produksi asam lambung ditambah waktu kerjanya yang dapat bertahan selama 20 hingga 22 jam menjadikannya sebagai pilihan utama untuk menangani mual muntah yang berkepanjangan. Kelebihan lain dari lansoprazole dibandingkan yang lainnya adalah kemampuan menurunkan sensasi terbakar pada dada yang lebih baik dibandingkan dengan yang lain dan efek samping yang lebih minimal [71][72].

### **3.3.5 Kajian Pemberian Domperidone Sebagai Terapi Adjuvan**

Domperidon merupakan obat golongan antagonis dopamin yang bekerja dengan menghambat reseptor dopamin yang ada di pusat otak maupun saluran pencernaan secara bersamaan namun bersifat parsial sehingga tubuh tidak akan kekurangan hormon dopamin yang aktif berikatan. Keunggulan utama dari domperidon dibandingkan dengan yang lain adalah kemampuannya untuk menembus otak yang lebih kecil sehingga dapat lebih berfokus ke daerah saluran cerna. Kerjanya yang lebih spesifik ke reseptor dopamin di saluran pencernaan membuatnya lebih efektif untuk mengurangi mual muntah yang diakibatkan oleh serotonin yang keluar akibat kerusakan sel. Mual muntah yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas dopamin di otak yang besar tidak dapat ditangani melalui pemberian domperidon [73][74][75].

### **3.3.6 Kajian Pemberian Metoklopramide Sebagai Terapi Adjuvan**

Metoklopramid merupakan obat golongan antagonis dopamin yang bekerja mirip dengan domperidon dengan penghambatan emesis 5% lebih tinggi dibandingkan dengan domperidon. Metoklopramid memiliki efek prokinetik yang lebih tinggi dikarenakan mampu bekerja pada dopamin dan serotonin sekaligus yang berada di otak sehingga efektivitasnya sebagai agen antiemetik menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain. Jika dibandingkan dengan domperidone, efek samping pada pernapasan yang dihasilkan oleh metoklopramid lebih kecil. Namun, penggunaan jangka panjang metoklopramid tidak dianjurkan karena efeknya yang dapat menuju otak membuat efek samping ekstrapiramidal yang dimilikinya sangat tinggi [73][74][75].

### **3.3.7 Kajian Pemberian Betahistin Sebagai Terapi Adjuvan**

Betahistin mampu bekerja sebagai analog histamin 1 yang dapat membantu memberikan efek sedatif sehingga mengurangi stimulus mual muntah yang dihantarkan otak ke saluran pencernaan.

Selain itu, betahistin mampu menghambat autoreseptor dari histamin 3 sehingga mampu meningkatkan kompensasi vestibular di otak yang bertanggung jawab untuk memicu refleks mual muntah sehingga unggul untuk mengatasi mual muntah yang diakibatkan oleh kondisi vertigo atau ketidakseimbangan tubuh akibat saraf vestibulokoklear. Kelebihan yang dimiliki oleh betahistin ini mampu mengurangi gejala vertigo yang memicu refleks mual muntah seperti pusing, *drowsiness*, kekakuan otot perut, dan kecemasan lebih baik dibandingkan dengan obat yang lain hingga 66% [76][77][78].

### **3.3.8 Kajian Pemberian Paracetamol Sebagai Terapi Adjuvan**

Parasetamol merupakan obat yang secara spesifik menghambat pembentukan enzim siklooksigenase (COX)-3 yang berperan dalam sintesis prostaglandin yang merupakan mediator nyeri dan bekerja dengan sangat besar di area sistem saraf pusat terutama area otak. Mekanisme lain yang juga dimiliki oleh parasetamol dalam meredakan gejala nyeri yaitu melalui aktivasi reseptor TRPV<sub>1</sub> untuk menghambat kerja dari reseptor Cav3.2 yang bertanggung jawab dalam menerima impuls yang dihantarkan ke otak oleh tubuh. Setelah penghambatan reseptor ini terjadi, GABA dan glutamat yang ada di otak akan dikeluarkan menuju ke reseptor mGlu5-PLC-DAGL-CB1 yang bertanggung jawab dalam aktivasi jalur bulbospinal serotonergik menyebabkan pengurangan respon nyeri yang diterima [79][80].

### **3.3.9 Kajian Pemberian Metilprednisolon Sebagai Terapi Adjuvan**

Metilprednisolon merupakan obat yang bekerja dengan menghambat enzim kolagenase yang dikeluarkan oleh sel ketika mengalami kerusakan. Adanya penghambatan terhadap kolagenase ini akan meningkatkan sintesis lipokortin yang lebih lanjut menghambat pembentukan prostaglandin yang merupakan mediator impuls nyeri ke otak. Mekanisme kedua dari obat ini adalah dengan secara langsung menghambat proses genetik yang digunakan untuk memproduksi sistem imun yang ada di tubuh menyebabkan proses pengeluaran proinflamasi menjadi berkurang. Ketika sinyal inflamasi tidak dapat dibentuk, proses pertukaran  $Ca^{2+}$  dan  $Na^{+}$  pada reseptor nyeri yang ada di saraf tidak akan terjadi [81][82].

### **3.3.10 Kajian Pemberian Kodein Sebagai Terapi Adjuvan**

Kodein merupakan obat yang berasal dari golongan opioid dengan kekuatan yang lebih lemah jika dibandingkan dengan morphine. Namun yang menjadikan keunggulan kodein dibandingkan dengan opioid yang lain adalah dikarenakan kodein yang merupakan obat prodrug hanya dikonversi sekitar 10% menjadi morphine oleh enzim CYP2D6. Dengan rendahnya jumlah obat yang dikonversi menjadi bentuk aktif, membuat kodein menjadi obat yang lebih aman untuk digunakan dalam jangka panjang dan dikombinasikan bersamaan dengan obat antinyeri yang lain. Selain itu, efek samping depresi pernapasan yang diberikan oleh kodein lebih kecil jika dibandingkan dengan opioid lain. Hal ini tentunya akan menjadi kelebihan ketika pasien yang mengalami kanker yang bermetastasis ke area paru-paru dan membutuhkan opioid untuk manajemen nyerinya untuk diberikan kodein [83][84].

### **3.3.11 Kajian Pemberian Morphine Sebagai Terapi Adjuvan**

Morphine merupakan obat yang berasal dari golongan opioid dengan kekuatan yang lebih tinggi daripada kodein. Keunggulan yang dimiliki oleh morphine dibandingkan dengan kodein adalah bentuknya yang bukan prodrug. Singkatnya waktu yang dibutuhkan untuk dapat mencapai efek maksimum membuatnya sangat efektif untuk dengan segera meredakan rasa nyeri yang terjadi secara akut dan *severe*. Selain itu, afinitasnya yang tinggi pada reseptor membuat morphine memiliki waktu kerja yang lebih panjang dibandingkan kodein sekaligus membuat morphine hanya memerlukan dosis yang lebih kecil dibandingkan kodein untuk dapat bekerja [85][86].

### **3.3.12 Kajian Pemberian Eperison Sebagai Terapi Adjuvan**

Eperison merupakan obat yang masuk ke dalam golongan antispasmodik dan bekerja dengan cara menghambat impuls saraf ke area otot. Di dalam tubuh, eperison akan berikatan dengan kanal ion natrium (VGSC) yang ada di sistem saraf pusat menyebabkan penghambatan kerja dari reseptor P2Xs yang bertanggung jawab menerima impuls yang datang ke sistem saraf pusat. Ketidakterdapatannya

impuls saraf yang diterima oleh sistem saraf pusat akan menyebabkan respon kontraksi yang diberikan kepada otot akan menjadi berkurang [87][88].

### **3.3.13Kajian Pemberian Cetirizin Sebagai Terapi Adjuvan**

Cetirizin merupakan obat yang termasuk ke dalam golongan antihistamin generasi kedua yang bekerja dengan mengikat reseptor histamin yang ada di tubuh. Berkurangnya efek histamin yang direspon oleh tubuh akan membantu menurunkan efek alergi seperti penurunan permeabilitas pembuluh sehingga mengurangi penumpukan cairan di lokasi kerja radionuklir. Kemudian, cetirizin yang banyak terkonsentrasi di area kepala dan leher membuatnya efektif untuk menghambat pengeluaran cairan saliva yang berlebih ketika pasien mendapatkan radionuklir [89][90].

### **3.3.14Kajian Pemberian Klorfeniramin Maleat Sebagai Terapi Adjuvan**

Klorfeniramin maleat atau CTM merupakan obat yang masuk ke dalam golongan antihistamin generasi pertama yang bekerja dengan menghambat kerja dari histamin sehingga reaksi alergi yang dihasilkan ketika sitokin yang keluar saat sel hancur akibat radionuklir dapat berkurang. Efek sedasi yang dimiliki oleh CTM ini mampu bekerja secara sinergis dengan obat antiemetik lainnya guna menurunkan induksi mual muntah yang sangat tinggi terutama pada pasien kanker. Kemampuannya inilah yang dapat digunakan sebagai profilaksis dan tidak menghambat pemulihan jaringan yang terkena ablasi [91][92].

### **3.3.15Kajian Pemberian Guaifenesin Sebagai Terapi Adjuvan**

Saat terpecah menjadi bentuk molekul intinya, GG akan menyebabkan aktivasi reseptor gastrik vagal yang ada di lambung yang memicu respon iritasi sehingga meningkatkan sekresi cairan untuk melapisi saluran pernapasan. Lebih lanjut, GG akan memicu stimulasi pergerakan saluran pernapasan untuk melakukan pembersihan mukus. Kelebihan utama dari pemilihan GG untuk menangani batuk dikarenakan tingkat penyerapannya yang sangat tinggi terutama di area kerja utamanya yang mengikat pada reseptor vagus gastrik. Selain itu, efek kerjanya yang cepat sangat cocok digunakan untuk mengatasi batuk yang terjadi secara akut [93][94].

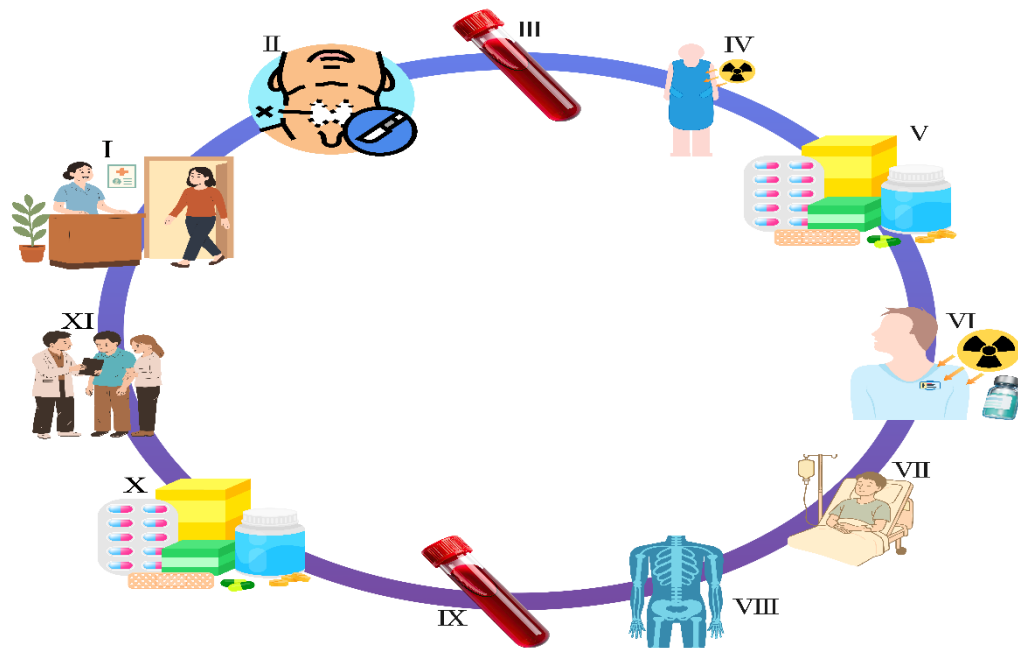
### **3.3.16Kajian Pemberian Tremenza Sebagai Terapi Adjuvan**

Tremenza yang berisi kombinasi obat pseudoefedrin dan triprolidin merupakan obat yang memiliki efek untuk mengencerkan mukus dan mencegah inflamasi yang dapat mengaktifkan refleksi batuk di saluran pernapasan. Ketika pseudoefedrin masuk ke presinaps, obat ini akan memicu pelepasan norepinefrin yang nantinya akan berikatan dengan reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$  sehingga akan mengaktifkan respon *fight or flight* yang ada di tubuh menyebabkan peningkatan pembersihan mukus disertai pelebaran bronkus di area pernapasan. Di sisi lain, triprolidin bekerja dengan menghambat histamin yang berperan dalam reaksi inflamasi menyebabkan terhambatnya pembentukan mukus yang berpotensi menyebabkan penyempitan saluran pernapasan [95][96].

### **3.3.17Kajian Pemberian Dekstrometorfan Sebagai Terapi Adjuvan**

Dekstrometorfan (DMP) merupakan obat yang masuk ke dalam golongan antitusif dan bekerja dengan menghambat reseptor NMDA dan TNF yang ada pada sistem saraf untuk menghambat degradasi membran sel melalui transkripsi MMP – 13. Komponen yang membawa sitokin sebagai mediator inflamasi ini akan tetap di dalam sel sehingga lingkungan inflamasi tidak dapat terbentuk sehingga impuls batuk ke batang otak juga akan terhambat [97][98].

### 3.4 Gambaran Alur Terapi $I^{131}$ Pada Pasien Kanker Tiroid



Gambar 2. Pola Penggunaan  $I^{131}$ . Keterangan. I, Pasien Kanker Tiroid; II, Tindakan Tiroidektomi; III, Pemeriksaan Fungsi Tiroid (Pre); IV, Dosimetri Radiofarmaka; V, Adjuvan Profilaksis; VI, Administrasi Radiofarmaka  $I^{131}$ ; VII, Rawat Inap/Isolasi; VIII, Scintigraphy/Theranostics; IX, Pemeriksaan Fungsi Tiroid (Post); X, Adjuvan Kuratif; XI, Administrasi Suppressor TSH; XII, Kontrol/Monitoring.

## 4 Kesimpulan

Kesimpulan berdasarkan hasil yang ditemukan dari penelitian ini, bahwa, pola penggunaan utama dari penatalaksanaan kanker tiroid menggunakan  $I^{131}$ , yaitu pasien datang-prosedur tiroidektomi-pemeriksaan fungsi tiroid (pre)-dosimetri-adjuvan profilaksis-administrasi radiofarmaka-isolasi/rawat inap-scintigraphy/theranostics-pemeriksaan fungsi tiroid (post)-adjuvan kuratif-administrasi supressor TSH-monitoring. Berdasarkan pola tersebut, yang paling dominan adalah pemeriksaan TSH, dosis 100 mCi, satu hari perawatan, dan kontrol tahunan. Penatalaksanaan lainnya pasien akan diberikan terapi adjuvan yang disesuaikan dengan efek samping yang dirasakan setiap individu menggunakan prinsip *personalized medicine*.

## 5 Deklarasi/Pernyataan

### 5.1. Ucapan Terima Kasih

Peneliti menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu melancarkan berjalannya seluruh rangkaian proses penelitian ini dari awal dimulai hingga selesai yang tidak dapat disebutkan satu-persatu oleh peneliti.

### 5.2. Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan sumber pendanaan dari lembaga manapun.

### 5.3. Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penelitian artikel ini. Penulis pertama yang merupakan *author* utama melakukan kontribusi besar dalam melakukan penyusunan, pelaksanaan, dan pengerjaan penelitian. Penulis kedua yang merupakan *author* pendamping memberikan kontribusi besar dalam melakukan tugasnya sebagai pemberi saran, *review*, revisi, dan komentar dalam berlangsungnya seluruh proses penelitian artikel ini.

#### 5.4. Etik

Surat persetujuan pelaksanaan penelitian ini dikelurakan oleh pihak Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda dengan SK nomor 535/KEPK-AWS/VIII/2024.

#### 5.5. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan pada penelitian artikel ini.

### 6 Daftar Pustaka

- [1] Shah, J. P. 2015. Thyroid Carcinoma : Epidemiology, Histology, And Diagnosis, *Clin Adv Hematol Oncol*, 13(4), pp.3-6.
- [2] Siriwa, M. R. 2021. *Karakteristik Sosiodemografi Dan Klinis Penderita Kanker Tiroid Di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo Dan RSP Universitas Hasanuddin Tahun 2018-2021*. Makassar : Universitas Hasanuddin.
- [3] Zhu, C., dkk. 2023. Near-Death Cells Cause Chemotherapy-Induced Metastasis Via ATF4-Mediated NF- $\kappa$ B Signaling Activation, *Adv. Sci*, 10(2205835), pp.1-12.
- [4] Veiga, L. H. S., dkk. 2012. Chemotherapy And Thyroid Cancer Risk : A Report From The Childhood Cancer Survivor Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 21(1), pp.92-101.
- [5] Kailash, & Likar, Y. N. 2016. Advantages And Disadvantages Of Nuclear Medicine Techniques Used In The Diagnosis Of Patients With Neuroblastoma : A Review, *Children`s Hematology And Oncology*, 3(2), pp.50-56.
- [6] Pothisoonthorn, P. 2021. The Capability Of Tc99m MIBI Total Body Scan Compared With  $I^{131}$  Total Body Scan For Detecting Recurrence And Metastasis In Differentiated Thyroid Carcinoma, *J DMS*, 46(2), pp.39-47.
- [7] Heide, C. D. V. D., & Dalm, S. U. 2022. Radionuclide Imaging And Therapy Directed Towards The Tumor Microenvironment : A Multi-Cancer Approach For Personalized Medicine, *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 49, pp.4616-4641.
- [8] Tran, K. B., dkk. 2022. The Global Burden Of Cancer Attributable To Risk Factors, 2010-19 : A Systematic Analysis For The Global Burden Of Disease Study 2019, *Lancet*, 400, pp.563-591.
- [9] Derwahl, M., & Nicula, D. 2014. Estrogen And Its Role In Thyroid Cancer, *Society For Endocrinology*, 21(5), pp.273-283. <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-14-0053>
- [10] Chen, L. H., Xie, T., Lei, Q. Gu, Y. R., & Sun, C. Z. 2024. A Review Of Complex Hormone Regulation In Thyroid Cancer: Novel Insights Beyond The Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis, *Frontiers In Endocrinology*, 15(1419913), pp.1-15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1419913>
- [11] Palmer, A. K., & Jensen, M. D. 2022. Metabolic Changes In Aging Humans: Current Evidence And Therapeutic Strategies, *The Journal Of Clinical Investigation*, 132(16), pp.1-8. <https://doi.org/10.1172/JCI158451>
- [12] Li, P., dkk. 2012. Occupational And Environmental Cancer Incidence And Mortality In China, *Occupational Medicine*, 62(4), pp.281-287. doi:10.1093/occmed/kqs016
- [13] Collatuzzo, G., Teglia, F., & Boffetta, P. 2022. Role Of Occupation In Shaping Cancer Disparities, *MDPI Cancer*, 14(4259), pp.1-15. <https://doi.org/10.3390/cancers14174259>
- [14] Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., Sandbank, E., & Ben-Eliyahu, S, 2021. Stress And Cancer: Mechanisms, Significance And Future Directions, *Nature Reviews : Cancer*, 21(12), pp.767-785. <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>
- [15] Petrinovic, S. V., Milosevic, M. S., Markovic, D., & Momcilovic, S. 2023. Interplay Between Stress And Cancer-A Focus On Inflammation, *Frontiers In Physiology*, 14(1119095), pp.1-8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1119095>

- [16] Takeshima, H., & Ushijima, T. 2019. Accumulation Of Genetic And Epigenetic Alterations In Normal Cells And Cancer Risk, *Precision Oncology*, 3(7), pp.1-8. <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0079-0>
- [17] Parsa, N. 2012. Environmental Factors Inducing Human Cancers, *Iranian J Publ Health*, 41(11), pp. 1-9. <http://ijph.tums.ac.ir/>
- [18] Zhang, J., & Xu, S. 2024. High Aggressiveness Of Papillary Thyroid Cancer: From Clinical Evidence To Regulatory Cellular Networks, *Cell Death Discovery*. 10(378), pp.1-15. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02157-2>
- [19] Wu, M. H., Lee, Y. Y., Lu, Y. L., & Lin, S. F. 2022. Risk Factors And Prognosis For Metastatic Follicular Thyroid Cancer, *Frontiers In Endocrinology*, 13(791826), pp.1-9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.791826>
- [20] Parameswaran, B., Hu, J. S., En, N. M., Tan, W. B., & Yuan, N. K. 2017. Patterns Of Metastasis In Follicular Thyroid Carcinoma And The Difference Between Early And Delayed Presentation, *Ann R Coll Surg Engl*, 99(2), pp.151-154. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0300>
- [21] Zhang, S., dkk. 2024. Tumor Initiation And Early Tumorigenesis: Molecular Mechanisms And Interventional Targets, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(149), pp.1-36. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7>
- [22] Xing, P., dkk. 2023. Treatment Strategies And Drug Resistance Mechanisms In Adenocarcinoma Of Different Organs, *Drug Resistance Update*, 71(101002), pp.1-11. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.101002>
- [23] Coca-Pelaz, A., dkk. 2021. Hurthle Cell Carcinoma Of The Thyroid Gland: Systematic Review And Meta-Analysis, *Adv Ther*, 38, pp.5144-5164. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01876-7>
- [24] Chindris, A. M., dkk. 2015. Clinical And Molecular Features Of Hürthle Cell Carcinoma Of The Thyroid, *J Clin Endocrinol Metab*, 100(1), pp.55-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1634>
- [25] Angeousi, A., Hayes, A. R., Chatzellis, E., Kaltsas, G. A., & Grossman, A. B. 2022. Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A New Way Forward, *Endocrine Related Cancer*, 29(7), pp.85-103. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0368>
- [26] Kazakou, P., Simeakis, G., Alevizaki, M., & Saltiki, K. 2021. Medullary Thyroid Carcinoma (MTC): Unusual Metastatic Sites, *Endocrinology Diabetes & Metabolism*, 21(63), pp.1-5. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0063>
- [27] Lee, J. S., dkk. 2022. Prognosis Of Anaplastic Thyroid Cancer With Distant Metastasis, *MDPI Cancers*, 14(5784), pp.1-10. <https://doi.org/10.3390/cancers14235784>
- [28] Stenman, A., dkk., 2020. Metastatic Anaplastic Thyroid Carcinoma In Complete Remission: Morphological, Molecular, And Clinical Work-Up Of A Rare Case, *Endocrine Pathology*, 31, pp.77-83. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09606-5>
- [29] Rianto, B. U. D., Wibowo, A. S., & Herdini, C. 2019. The Role Of Thyroid Stimulating Hormone Level As A Predictive Factor For Advance Stage Thyroid Carcinoma, *Journal Of The Medical Sciences*, 51(4), pp.340-350. <http://dx.doi.org/10.19106/JMedSci005104201908>
- [30] Alaraifi, A. K., Alessa, M., Hijazi, L. O., Alayed, A. M., & Alsalem, A. A. 2023. TSH Level As A Risk Factor Of Thyroid Malignancy For Nodules In Euthyroid Patients, *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 43(3), pp.183-188. <https://doi.org/10.14639/0392-100X N2288>
- [31] Fan, X. Y., dkk. 2024. A Meta-Analysis Of The Value Of Serum Tsh Concentration In The Diagnosis Of Differentiated Thyroid Cancer In Patients With Thyroid Nodules, *Heliyon*, 10(2), pp.1-11. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24391>
- [32] Zhang, S., dkk. 2024. Tumor Initiation And Early Tumorigenesis: Molecular Mechanisms And Interventional Targets, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(149), pp.1-36. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7>

- [33] Signore, A., dkk. 2023. Predictive Role Of Serum Thyroglobulin After Surgery And Before Radioactive Iodine Therapy In Patients With Thyroid Carcinoma, *MDPI Cancers*, 15(2976), pp.1-13. <https://doi.org/10.3390/cancers15112976>
- [34] Holsinger, F. C., dkk. 2022. Measuring The Extent Of Total Thyroidectomy For Differentiated Thyroid Carcinoma Using Radioactive Iodine Imaging Relationship With Serum Thyroglobulin And Clinical Outcomes, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 140(5), pp.410-415. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.264>
- [35] Li, S., dkk. 2022. The Role Of Thyroglobulin In Preoperative And Postoperative Evaluation Of Patients With Differentiated Thyroid Cancer, *Frontiers In Endocrinology*, 13(872527), pp.1-12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.872527>
- [36] Zhang, X., Tianl., Teng, D., & Teng, W. 2023. The Relationship Between Thyrotropin Serum Concentrations And Thyroid Carcinoma, *MDPI Cancers*, 15(5017), pp.1-14. <https://doi.org/10.3390/cancers15205017>
- [37] Dewi, I G, A. S., & Seputra, D. P. G. S. 2020. Differences In Pre-Operative Mean Serum Concentration Of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) And Free Thyroxin (FT4) In Patients With Benign Thyroid Nodules And Thyroid Carcinoma At Sanglah General Hospital Denpasar, *Indonesian Journal Of Cancer*, 16(1), pp.3-8. <http://dx.doi.org/10.33371/ijoc.v16i1.813>
- [38] Yang, Y., Jiao, Y., Yu, J., & Wang, C. 2019. Clinical Treatment Efficacy Of Total Thyroidectomy Combined With Radioactive Iodine On Treatment Of Thyroid Cancer And Its Effect On The Quality Of Life Of Patients, *Iran J Public Health*, 48(8), pp.1461-1468. <http://ijph.tums.ac.ir/>
- [39] Toraih, E. A., dkk. 2024. Initial Versus Staged Thyroidectomy For Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Multi-Dimensional Cohort Analysis Of Effectiveness And Safety, *MDPI Cancers*, 16(2250), pp.1-17. <https://doi.org/10.3390/cancers16122250>
- [40] Li, G., & Wu, L. 2022. Total Or Near-Total Thyroidectomy In Treatment Of Thyroid Cancer, *Pakistan Journal Of Medical Sciences*, 38(6), pp.1661-1667. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.6.5765>
- [41] Choi, J. B., dkk. 2018. Oncologic Outcomes In Patients With 1-Cm To 4-Cm Differentiated Thyroid Carcinoma According To Extent Of Thyroidectomy, *Journal Of The Sciences And Specialities Of The Head And Neck*, 41(1), pp.56-63. <https://doi.org/10.1002/hed.25356>
- [42] Cherenko, S. M., Glagolieva, A. Y., & Makhmudov, D. E. 2024. Radioiodine Ablation After Thyroidectomy Could Be Safely Abandoned Or Postponed In Selected Stage I Papillary Thyroid Carcinoma Patients Of Low-Risk Group: An Observational Prospective Study, *International Journal Of Endocrinology*, 20(1), pp.7-10. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1351>
- [43] Demoor-Goldschmidt, C., & De Vathaire, F. 2019. Review Of Risk Factors Of Secondary Cancers Among Cancer Survivors, *British Journal Of Radiology*, 92(1093), pp.1-8. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180390>
- [44] Karagiannis, G. S., Condeelis, J. S., & Oktay, M. H. 2018. Chemotherapy-Induced Metastasis: Mechanisms And Translational Opportunities, *Clin Exp Metastasis*, 35(4), pp.269-284. <https://doi.org/10.1007/s10585-0179870-x>
- [45] Klain, M., dkk. 2021. Whole-Body Radioiodine Effective Half-Life In Patients With Differentiated Thyroid Cancer, *MDPI Diagnostics*, 11(1740), pp.1-9. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101740>
- [46] Alamgeer, M., dkk. 2023. Frailty And Long-Term Survival Among Patients In Australian Intensive Care Units With Metastatic Cancer (FRAIL-CANCER Study): A Retrospective Registry-Based Cohort Study, *Lancet Healthy Longev*, 4(12), pp.675-684. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(23\)00209-x](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(23)00209-x)

- [47] Ameri, M., Ali, N., Dickson, K., Koom-Dabzle, K., & Al-Ameri, A. 2022. Analysis Of Extended Length Of Stay In A Comprehensive Cancer Center, *Recent Adv Clin Trials*, 1(1), pp.1-6. <http://dx.doi.org/10.33425/2771-9057.1006>
- [48] Sharma, A., dkk, 2017. Estimation Of Effective Half-Life Of  $I^{131}$  In Differentiated Thyroid Cancer Patients In A Tertiary Care Hospital In India: A Retrospective Study, *JMSCR*, 5(3), pp.18740-18746. <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i3.76>
- [49] Lawhn-Heath, C., Dkk. 2022. Dosimetry In Radionuclide Therapy: The Clinical Role Of Measuring Radiation Dose, *The Lancet Oncology*, 23(2), pp.75-87. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00657-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00657-4)
- [50] Barakat, A., Santoro, L., Vivien, M., Kotzki, P. O., Deshayes, E., & Khier, S. 2023. Clinical Pharmacokinetics Of Radiopharmaceuticals From SPECT/CT Image Acquisition By Contouring In Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Lu177 DOTATATE (Lutathera®) Case, *European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 48(4), pp.329-339. <https://doi.org/10.1007/s13318-023-00829-5>
- [51] Solanki, J. H., dkk. 2017. Cellular Response To Exponentially Increasing And Decreasing Dose Rates: Implications For Treatment Planning In Targeted Radionuclide Therapy, *Radiation Research*, 188(2), pp.221-234. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5669265/>
- [52] Szumowski, P., dkk. 2021. Dosimetry During Adjuvant  $I^{131}$  Therapy In Patients With Differentiated Thyroid Cancer-Clinical Implications, *Scientific Reports*, 11(13930), pp.1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93431-1>
- [53] Karimzadeh, A., dkk. 2024. Organ And Tumor Dosimetry Including Method Simplification For [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T For Treatment Of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, *EJNMMI Physics*, 11(63), pp.1-20. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00668-6>
- [54] Mandal, B., dkk. 2023. A Prospective Study Comparing Dosimetry Between Computed Tomography (CT) Based Radiation Planning And Positron Emission Computed Tomography (PET-CT) Based Radiation Planning In Treatment Of Non-Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma, *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, 24(7), pp.2543-2550. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.7.2543>
- [55] Kayal, G., dkk. 2024. Quality Assurance Considerations In Radiopharmaceutical Therapy Dosimetry Using PLANETDose: An International Atomic Energy Agency Study, *J Nucl Med*, 65(1), pp.125-131. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265340>
- [56] O'Donoghue, J., Zanzonico, P., Humm, J., & Kesner, A. 2022. Dosimetry In Radiopharmaceutical Therapy, *J Nucl Med*, 63(10), pp.1467-1474. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262305>
- [57] Lassmann, M., & Eberlein, U. 2018. The Relevance Of Dosimetry In Precision Medicine, *J Nucl Med*, 59(10) 1494-1499. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.206649>
- [58] Miura, K., dkk. 2021. Impact Of Concomitant Medication On Clinical Outcomes In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Study, *Thorac Cancer*, 12(13), pp.1983-1994. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14001>
- [59] Ahn, B. C., 2016. Personalized Medicine Based On Theranostic Radioiodine Molecular Imaging For Differentiated Thyroid Cancer, *BioMed Research International* 2016(1), pp.1-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1680464>
- [60] Piwowarska-Bilska, H., Kurkowska, S., & Birkenfeld, B. 2022. Individualization Of Radionuclide Therapies: Challenges And Prospects, *Cancers*, 14(3418), pp.1-16. <https://doi.org/10.3390/cancers14143418>
- [61] Kwak, D., Ha, J., Won, Y., Kwon, Y., & Park, S. 2020. Effects Of Thyroid-Stimulating Hormone Suppression After Thyroidectomy For Thyroid Cancer On Bone Mineral Density In Postmenopausal Women: A Systematic Review And Meta – Analysis, *BMJ Open*, 11(5), pp.1-11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043007>

- [62] Jin, J., Allemang, M. T., & McHenry, C. R., 2013. Levothyroxine Replacement Dosage Determination After Thyroidectomy, *The American Journal Of Surgery*, 205(3), pp.360-364. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.10.015>
- [63] Siino, G. P. R., dkk. 2016. Efficacy, Safety And Effectiveness Of Ondansetron Compared To Other Serotonin – 3 Receptor Antagonists (5 – HT3RAs) Used To Control Chemotherapy – Induced Nausea And Vomiting: Systematic Review And Meta – Analysis, *Expert Review Of Clinical Pharmacology*, 9(6), pp.1-43. <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2016.1190271>
- [64] Tricco, A. C., dkk. 2015. Comparative Efficacy Of Serotonin (5 – HT3) Receptor Antagonists In Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review And Network Meta – Analysis, *BMC Medicine*, 13(316), pp.1-13. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0371-y>
- [65] Salvo, N., dkk. 2012. Prophylaxis Of Radiation – Induced Nausea And Vomiting Using 5 – Hydroxytryptamine – 3 Serotonin Receptor Antagonists: A Systematic Review Of Randomized Trials, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 82(1), pp.408-417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.060>
- [66] Yokoi, A., Mihara, T., Ka, K., & Goto, T. 2017. Comparative Efficacy Of Ramosetron And Ondansetron In Preventing Postoperative Nausea And Vomiting: An Updated Systematic Review And Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis, *PLoS ONE*, 12(10), pp.1-25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186006>
- [67] Ashour, A. M. 2023. The Preventive Effects Of Ondansetron On Chemotherapy-Induced Nausea And Vomiting In Adult Cancer Patients: Systematic Review From Clinicaltrials.gov, *Frontiers In Pharmacology*, 14(1310455), pp.1-6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1310455>
- [68] Chen, G., Yu, Z., Zhang, Y., Liu, S., Chen, C., & Zhang, S. 2023. Radiation-Induced Gastric Injury During Radiotherapy: Molecular Mechanisms And Clinical Treatment, *Journal Of Radiation Research*, 64(6), pp.870-879. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad071>
- [69] Holik, A. K., dkk. 2021. Gastric Serotonin Biosynthesis And Its Functional Role In L – Arginine – Induced Gastric Proton Secretion, *MDPI International Journal Of Molecular Sciences*, 22(5881), pp.1-15. <https://doi.org/10.3390/ijms22115881>
- [70] Guzel, T., & Mirowska – Guzel, D. 2022. The Role Of Serotonin Neurotransmission In Gastrointestinal Tract And Pharmacotherapy, *MDPI Molecules*, 27(1680), pp.1-16. <https://doi.org/10.3390/molecules27051680>
- [71] Begg, M., dkk. 2023. Comparing The Safety And Efficacy Of Proton Pump Inhibitors And Histamine – 2 Receptor Antagonists In The Management Of Patients With Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review, *Cureus*, 15(8), pp.1-10. <https://doi.org/10.7759/cureus.44341>
- [72] Prasad, M., McFarland, L. V., Thacker, H. P., Puri, R., & Lawate, P. S. 2024. Efficacy And Safety Of Omeprazole For The Treatment Of Acid Peptic Disorders: A Systematic Review And Meta – Analysis, *International Journal Of Clinical Practice*, 1(9990554), pp.1-13. <https://doi.org/10.1155/2024/9990554>
- [73] Belkacemi, L., & Darmani, N. A. 2020. Dopamine Receptors In Emesis: Molecular Mechanisms And Potential Therapeutic Function, *Pharmacol Res*, 161(105124), pp.1-60. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105124>
- [74] Junqueira, D. R., Bennett, D., Huh, S. Y., Fahrback, K., Neupane, B., & Betts, M. 2023. Risk Of Adverse Events Associated With Domperidone And Metoclopramide In Gastroparesis: Systematic Review And Meta – Analysis, *Drugs In R&D*, 23, pp.1-20. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00413-x>
- [75] Alkhowaiter, S., dkk. 2024. Safety Of Prolonged Use Of Metoclopramide And Domperidone As Treatment For Chronic Gastrointestinal Dysmotility Disorders In Patients With Systemic Sclerosis, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(102039), pp.1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102039>

- [76] Dyhrfeld – Johnsen, J., & Attali, P. 2019. Management Of Peripheral Vertigo With Antihistamines: New Options On The Horizon, *Br J Clin Pharmacol*, 85(10), pp.2255-2263. <https://doi.org/10.1111/bcp.14046>
- [77] Parfenov, V. A., dkk. 2017. Effectiveness Of Betahistine (48 Mg/Day) In Patients With Vestibular Vertigo During Routine Practice: The VIRTUOSO Study, *PLoS ONE*, 12(3), pp.1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174114>
- [78] Gameiro, B. S., dkk. 2024. Betahistine In The Treatment Of Peripheral Vertigo: An Evidence – Based Review, *The Egyptian Journal Of Otolaryngology*, 40(108), pp.1-12. <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00674-6>
- [79] Mallet, C., Dusmeules, J., Pegahi, R., & Eschaliere, A. 2023. An Updated Review On The Metabolite (AM404) – Mediated Central Mechanism Of Action Of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence And Potential Clinical Impact, *Journal Of Pain Research*, 16, pp.1081-1094. <https://doi.org/10.2147/jpr.s393809>
- [80] Shaheed, C. A., dkk. 2021. The Efficacy And Safety Of Paracetamol For Pain Relief: An Overview Of Systematic Reviews, *Med J Aust*, 214(7), pp.324-331. <https://doi.org/10.5694/mja2.50992>
- [81] Ghanem, M. A. 2021. Efficacy Of Interrupted Cyclic Treatment With Prednisolone On Cancer Pain: A Randomized Crossover Study, *Journal Of Anesthesiology*, 13(52), pp.1-9. <https://doi.org/10.1186/s42077-021-00169-z>
- [82] Leppert, W., & Buss, T. 2012. The Role Of Corticosteroids In The Treatment Of Pain In Cancer Patients, *Curr Pain Headache Rep*, 16(4), pp.307-313. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0273-z>
- [83] Tay, E. M. Y., & Roberts, D. M. 2018. A Spotlight On The Role, Use, And Availability Of Codeine And The Implications Faced, *Expert Review Of Clinical Pharmacology*, 11(11), pp.1057-1059. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1537122>
- [84] Celic, I., Bach – Rojceky, L., Mercep, I., Soldo, A., Petrak, A. K., & Bucan, A. 2020. Resolving Issues About Efficacy And Safety Of Lowdose Codeine In Combination Analgesic Drugs: A Systematic Review, *Pain Ther*, 9, pp.171-194. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00162-8>
- [85] Deslandes, M., dkk. 2024. Effectiveness And Safety Of Prehospital Analgesia With Nalbuphine And Paracetamol Versus Morphine By Paramedics – An Observational Study, *Scandinavian Journal Of Trauma, Resuscitation, & Emergency Medicine*, 32(42), pp.1-8. <https://doi.org/10.1186/s13049-024-01215-z>
- [86] Milella, M. S., D'Ottavio, G., Pirro, S. D., Barra, M., Capriolli, D., & Badiani, A. 2023. Heroin And Its Metabolites: Relevance To Heroin Use Disorder, *Translational Psychiatry*, 13(120), pp.1-16. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02406-5>
- [87] Okada, M., & Nose, T. 2024. Eperisone Hydrochloride, A Muscle Relaxant, Is A Potent P2X7 Receptor Antagonist, *Chem Pharm Bull*, 72(3), pp.345-348. <https://doi.org/10.1248/cpb.c24-00032>
- [88] Oldfield, B. J., dkk. 2024. Long – Term Use Of Muscle Relaxant Medications For Chronic Pain A Systematic Review, *JAMA Network Open*, 7(9), pp.1-12. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.34835>
- [89] Einhorn, O. M., Georgiou, K., & Tompa, A. 2020. Salivary Dysfunction Caused By Medication Usage, *Physiology International*, 107(2), pp.195-208. <http://dx.doi.org/10.1556/2060.2020.00019>
- [90] Corsico, A. G., dkk. 2019. Focus On The Cetirizine Use In Clinical Practice: A Reappraisal 30 Years Later, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14(40), pp.1-7. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0203-6>
- [91] Rizvi, S. A. A., Ferre, G., Khawaja, U. A., & Sanchez – Gonzales, M. A. 2022. Chlorpheniramine, An Old Drug With New Potential Clinical Applications: A Comprehensive

- Review Of The Literature, *Current Reviews IN Clinical AND Experimental Pharmacology*, 19(2), pp137-145. <https://doi.org/10.2174/2772432817666220601162006>
- [92] Abdelrahman, T. N., & Kasem, A. A. 2020. Role Of Preemptive Chlorpheniramine Maleate In Reducing Postoperative Agitation After Functional Endoscopic Sinus Surgeries (FESS), *Journal Of Anesthesiology*, 12(26), pp.1-8. <https://doi.org/10.1186/s42077-020-00074-x>
- [93] Ohar, J. A., Donohue, J. F., & Spangenthal, S. 2019. The Role Of Guaifenesin In The Management Of Chronic Mucus Hypersecretion Associated With Stable Chronic Bronchitis: A Comprehensive Review, *JCOPDF*, 6(4), pp.341-349. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139>
- [94] Albrecht, H. H., Dicipinigitis, P. V., & Guenin, E. P. 2017. Role Of Guaifenesin In The Management Of Chronic Bronchitis And Upper Respiratory Tract Infections, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 12(31), pp.1-11. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>
- [95] Glowacka, K., & Wiela – Hojenska, A. 2021. Pseudoephedrine – Benefits And Risks, *MDPI International Journal Of Molecular Sciences*, 22(5146), pp.1-11. <https://doi.org/10.3390/ijms22105146>
- [96] Febbraro, S., Shea, T., & Cravo, A. S. 2020. Bioavailability Of Triprolidine As A Single Agent Or In Combination With Pseudoephedrine: A Randomized, Open – Label Crossover Study In Healthy Volunteers, *Clinical Pharmacology In Drug Development*, 9(4), pp.486-495. <https://doi.org/10.1002/cpdd.777>
- [97] Taylor, C. P., Traynelis, S. F., Siffert, J., Pope, L. E., & Matsumoto, R. R. 2016. Pharmacology Of Dextromethorphan: Relevance To Dextromethorphan/ Quinidine (Nuedexta®) Clinical Use, *Pharmacology & Therapeutics*, 164, pp.170-182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.010>
- [98] Ghosh, A. 2019. Comparison Of Safety And Efficacy Of Dextromethorphan And Levocloperastine In Treatment Of Dry Cough: A Randomized Open Label Phase IV Clinical Trial, *International Journal Of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(10), pp.2284-2287. <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20194272>