

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah kanker yang paling umum terdiagnosis pada wanita, terhitung lebih dari 1 banding 10 diagnosis kanker baru setiap tahun dan merupakan penyebab kematian kedua akibat kanker paling umum pada kalangan wanita di dunia.²

Berdasarkan data *World health organization* (WHO) Pada tahun 2020, terdata 2,3 juta wanita yang terdiagnosis kanker payudara dan 685,000 kasus kematian dikarenakan kanker payudara secara global. Di Indonesia menurut data dari Globocan yang di kutip dari WHO, kanker payudara menempati peringkat pertama kasus terbanyak kanker dari total 396.914 penderita, sebesar (16.6%) atau 65.858 penderita, di ikuti oleh kanker serviks (9,2%), kanker paru (8,8%), kanker kolorektal (8,6%), kanker hati (5,4%). Provinsi Sumatera utara berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera utara pada tahun 2019 cakupan deteksi dini kanker payudara dan kanker leher Rahim pada Wanita usia 30-50 tahun yang dicurigai kanker sebanyak 113 orang, dan di kota medan yang dicurigai kanker sebanyak 31 orang.^{1,3,4}

Dalam penatalaksanaan kanker payudara dapat digolongkan menjadi beberapa jenis terapi yaitu, pembedahan, terapi sistemik (kemoterapi), terapi hormonal, terapi target, dan radioterapi. Kemoterapi merupakan suatu pengobatan kanker dengan tujuan menghambat proliferasi sel dan multiplikasi tumor, untuk menghindari invasi dan metastasis. Namun kemoterapi sendiri memiliki efek samping yang dapat menyerang sel normal ataupun sel yang sehat.^{5,6}

Tatalaksana kemoterapi dapat berupa obat tunggal maupun gabungan dari beberapa kombinasi obat kemoterapi yang diberikan secara bertahap sebanyak 4-8 siklus agar dapat memberikan manfaat baik bagi pengobatan dan efek samping yang masih dapat di terima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia dapat

memberikan pertimbangan untuk menentukan jenis regimen kemoterapi yang akan diberikan.⁶

Efek samping kemoterapi berbeda tergantung dari regimen yang digunakan, kemoterapi berbasis antrasiklin adalah agen yang sangat efektif dalam mengatasi kanker payudara. Ada beberapa jenis obat kemoterapi antrasiklin seperti, Doksorubin, Daunorubisin, Idarubisin, Epirubisin, Mitoksantron.⁷ Antrasiklin termasuk dalam kelas antibiotic antineoplastic, yang mengganggu replikasi sel dengan bekerja pada DNA. Namun kemoterapi berbasis antrasiklin memiliki beberapa efek samping pada masing-masing regimen. Kemoterapi berbasis antrasiklin diatas, menimbulkan efek samping yang umum terjadi yaitu kerontokan rambut (alopecia), mual, muntah, mukositis dan diare persisten.⁸⁻¹⁰

Alopesia merupakan efek samping yang paling sering terjadi dari sebagian besar obat kemoterapi. Regimen kemoterapi yang sering menjadi penyebab alopesia seperti Antrasiklin, Alkaloid Vinca, Paclitaxel dan Cyclophosphamide. Rambut yang rontok akan Kembali timbul antara 10 hari ataupun beberapa minggu setelah terapi.¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh *G. Caro* dkk (2017) menyatakan bahwa alopesia yang terjadi pada pasien kemoterapi merupakan aspek yang paling mengejutkan. Karena alopesia merupakan efek yang dapat mengurangi citra tubuh dan kepercayaan diri pada penderitanya. Tercatat 8% pasien yang mengalami alopesia karena menjalani kemoterapi memutuskan untuk berhenti kemoterapi dikarenakan adanya resiko kerontokan rambut.¹²

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Danbe kang* dkk (2018) pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi yang mengalami Alopesia pada penatalaksanaan 6 bulan dan 3 tahun adalah 39,5% dan 42,3%. Alopesia yang dialami ditandai dengan pertumbuhan rambut yang tidak lengkap. Pada follow-up selama 3 tahun, penipisan rambut adalah yang paling umum di laporkan (75,0%), pengurangan volume rambut (53,9%), rambut rontok (34,6%), dan rambut beruban (34,6%).¹³

Berdasarkan uraian di atas, dengan banyaknya penderita kanker payudara di Indonesia dan penatalaksanaan yang paling umum digunakan berupa kemoterapi, namun dibalik fungsi utamanya dalam pengobatan, banyak efek samping yang timbul oleh penatalaksanaan kemoterapi pada penderita kanker payudara seperti kerontokan rambut (alopesia), mual, muntah, mukositis dan diare persisten. Maka, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui lebih lanjut tentang efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin, waktu dari masing-masing efek samping muncul pertama kali (siklus), kombinasi kemoterapi berbasis antrasiklin manakah yang memiliki persentase terbesar penyebab alopesia di Rumah Sakit Murni Teguh Medan. Peneliti memfokuskan pada kemoterapi berbasis antrasiklin yaitu kombinasi AC (*doxorubicin* – *cyclophosphamide*) dan TA (*taxane* – *doxorubicin*) karena kombinasi regimen kemoterapi tersebut yang sering di gunakan di Rumah Sakit Murni Teguh Medan. Serta berdasarkan pedoman dari Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara bahwa kedua kombinasi tersebut diberikan sebanyak 4 siklus dengan interval 3-4 minggu.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin terhadap penderita kanker payudara di Rumah Sakit Murni Teguh Medan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran efek samping tatalaksana kemoterapi berbasis antrasiklin terhadap penderita kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui gambaran jenis efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin pada penderita kanker payudara.

2. Untuk mengetahui waktu timbulnya efek samping (kerontokan rambut (alopesia), mual, muntah, mukositis dan diare persisten) dari penatalaksanaan kemoterapi berbasis antrasiklin pada pasien kanker payudara.
3. Untuk mengetahui perbedaan kombinasi regimen kemoterapi berbasis antrasiklin terhadap kejadian alopecia

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Peneliti

Dapat meningkatkan wawasan dan pengetahuan peneliti mengenai efek samping yang timbul, waktu timbulnya efek samping, waktu yang dibutuhkan dalam pemulihan efek samping akibat kemoterapi berbasis antrasiklin pada penderita kanker payudara, serta menambah pengetahuan mengenai pengumpulan dan pengolahan data penelitian.

1.4.2 Institusi

Sebagai sumber referensi atau tambahan kepustakaan untuk penelitian selanjutnya bagi Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

1.4.3 Masyarakat

Sebagai upaya dalam meningkatkan kualitas pelayanan Kesehatan masyarakat terkhusus pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

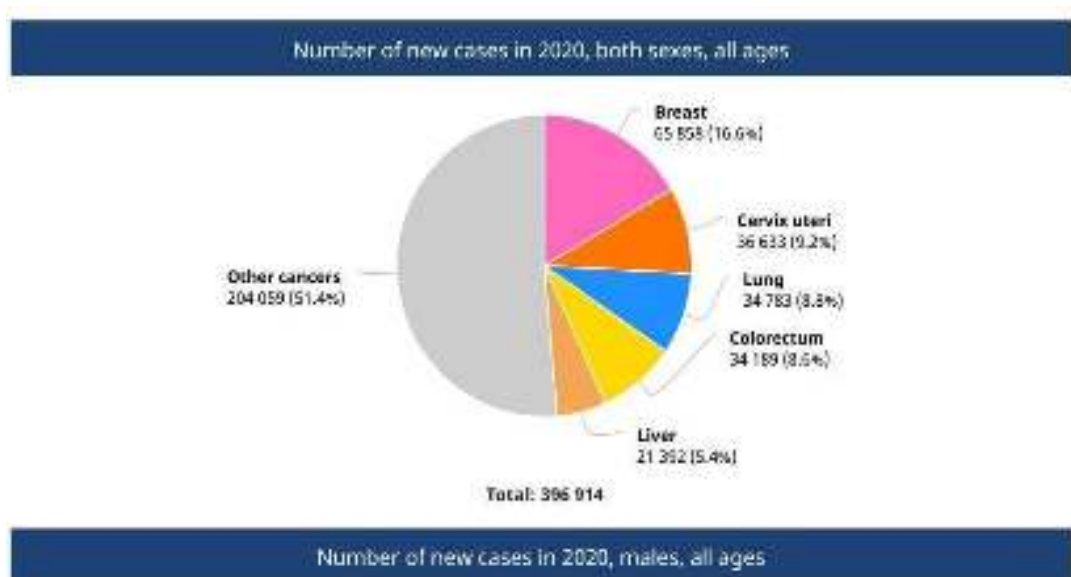
Kanker payudara (KPD) adalah suatu keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel ductus maupun lobulusnya. Pada kanker payudara, sel yang abnormal terus bertumbuh secara tidak terkendali yang akan membentuk tumor dan menyebabkan adanya benjolan pada payudara. Akibat pertumbuhan sel yang terus menerus, tingkat keparahan akan terus berlanjut pada payudara, tumor akan berubah menjadi ganas dikarenakan sel-sel tersebut akan terus menyebar, menginvasi jaringan sekitarnya bahkan dapat menyebar ke area lain pada tubuh.¹⁴

2.1.2 Epideimiologi

Pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta wanita yang terdiagnosis kanker payudara dan 685,000 kematian secara global. Sampai akhir tahun 2020, terdapat 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikan kanker payudara adalah kanker yang paling umum di dunia.⁴

Berdasarkan data dari Globocan yang dikutip dari WHO, di Indonesia kanker payudara menempati peringkat pertama kasus terbanyak kanker dari total 396.914 penderita, sebesar (16.6%) atau 65.858 penderita, di ikuti oleh kanker serviks (9,2%), kanker paru (8,8%), kanker kolorektal (8,6%), kanker hati (5,4%).¹

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera utara pada tahun 2019 cakupan deteksi dini kanker payudara dan kanker leher Rahim pada Wanita usia 30-50 tahun yang dicurigai kanker sebanyak 113 orang, dan di kota medan yang dicurigai kanker sebanyak 31 orang.³



Gambar 2.1 Data Kasus Kanker Di Indonesia oleh Globocan 2020¹

2.1.3 Jenis Kanker Payudara

2.1.3.1 Kanker Payudara Non-Invasif

Kanker payudara non-invasif adalah kanker yang belum meluas dari lobulus ataupun saluran dimana ia berada. Contoh dari jenis kanker non-invasif adalah Ductal carcinoma in situ (DCIS) dimana ketika sel-sel atipikal berkembang di dalam saluran susu, namun belum meluas ke jaringan terdekat. Kata “in situ” bermakna “di tempat”. Meskipun dari sel-sel atipikal tersebut belum meluas ke jaringan di luar lobulus atau salurannya, masih dapat berkembang ke jaringan luar dan menjadi jenis kanker payudara invasif.

1. Ductal carcinoma in situ (DCIS)

Ini adalah jenis kanker payudara non-invasif yang paling umum, terbatas pada saluran payudara. Contoh karsinoma duktal in situ adalah ductal komedocarcinoma.

2. Lobular carcinoma in situ (LCIS)

Jenis kanker ini berkembang di lobulus payudara, dimana kanker ini dalam keadaan belum meluas keluar jaringan lobulus.

2.1.3.2 Kanker Payudara Invasif

Kanker dimana Ketika sel-sel abnormal dari dalam saluran lobulus menyebar ke jaringan diluarnya. Sel kanker ini dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui system kekebalan ataupun melalui sirkulasi sistemik. Kanker payudara invasif adalah kanker payudara yang paling umum terjadi pada Wanita. Wilayah yang paling banyak adalah Australia dan eropa di mana terdapat 6% Wanita menderita kanker payudara invasif sebelum menyentuh usia 75 tahun. Dan pravelensi terjadinya kanker payudara ini akan semakin bertambah seiring bertambahnya usia. Kanker payudara jenis invasif yang menyebar ke bagian tubuh lain juga disebut sebagai kanker payudara metastatik. Organ lain yang paling umum dimana kanker ini menyebar adalah di bagian tulang, otak, paru, dan hati. Sel-sel ini akan berkembang secara tidak teratur di bagian tubuh lain dan menjadi kanker baru.

1. Infiltrating lobular carcinoma (ILC)

Infiltrating lobular carcinoma dikenal sebagai karsinoma lobular invasif. ILC berasal dari kelenjar susu (lobulus) payudara, tetapi sering meluas ke area lain dari tubuh.

2. Infiltrating ductal carcinoma (IDC)

Infiltrating ductal carcinoma juga dikenal sebagai karsinoma duktal invasif. IDC berasal dari saluran susu payudara dan meluas ke dinding saluran, menyerang jaringan lemak payudara dan mungkin bagian lain dari tubuh.

3. Medullary carcinoma

Medullary carcinoma merupakan kanker payudara invasif yang merancang jaringan normal margin diskrit dan jaringan meduler.

4. Mucinous carcinoma

Dapat disebut sebagai *karsinoma koloid*, merupakan kanker payudara yang tidak umum yang diciptakan oleh sel-sel kanker pembentuk lendir. Wanita dengan Mucinous carcinoma biasanya memiliki prognosis yang lebih baik daripada wanita dengan jenis umum tambahan karsinoma invasif.

5. Tubular carcinoma

Tubular carcinoma adalah jenis tertentu dari kanker payudara invasif. Wanita dengan tubular carcinoma biasanya memiliki prognosis yang lebih baik daripada wanita dengan jenis umum karsinoma invasif lainnya.

6. Inflammatory breast cancer

Merupakan jenis kanker yang memiliki gambaran dimana payudara bengkak (merah dan hangat) dengan tonjolan lebar oleh karena sel kanker menghalangi pembuluh ataupun saluran dari kelenjar getah bening di kulit atas payudara. Meskipun jenis ini jarang terjadi namun pertumbuhannya sangat cepat.¹⁵

2.1.4 Faktor Resiko

1. Penuaan

Selain jenis kelamin, penuaan adalah faktor resiko kanker payudara yang paling penting untuk di pahami, karena kejadian kanker payudara sangat terkait dengan bertambahnya usia. 99,3% dan 71,2% dari semua kematian terkait kanker payudara di amerika didapati pada Wanita usia 40 dan 60 tahun. Oleh karena itu, pemeriksaan mamografi sangan perlu untuk dilakukan pada Wanita usia 40 tahun ke atas.

2. Riwayat keluarga

Dari data yang di ketahui, hampir seperempat dari seluruh kasus kanker payudara terkait dengan Riwayat keluarga. Wanita yang ibu atau saudara perempuannya terdiagnosa kanker payudara, rentan terhadap kanker payudara. Sebuah studi Kohort terhadap lebih dari 113.000 wanita di Inggris menunjukkan bahwa Wanita dengan satu tingkat kerabat yang terdiagnosa kanker payudara memiliki resiko sekitar 1,75 kali lipat lebih tinggi terkena penyakit ini dari pada tanpa kerabat yang terkena. Selain itu, resiko menjadi 2,5 kali lipat lebih tinggi dengan dua atau lebih kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara.

3. Faktor reproduksi

Faktor reproduksi seperti menopause, usia akhir kehamilan pertama dapat menyebabkan peningkatan resiko terkena kanker payudara. Setiap keterlambatan 1 tahun dalam menopause dapat menyebabkan peningkatan resiko sekitar 3%.

4. Penggunaan hormon

Estrogen endogen dan eksogen berhubungan dengan factor resiko terjadinya kanker payudara. Estrogen endogen biasanya diproduksi oleh ovarium pada wanita premenopause dan ovariectomi dapat mengurangi risiko kanker payudara. Sumber utama estrogen eksogen adalah dari kontrasepsi oral dan terapi sulih hormon. Kontrasepsi oral telah digunakan secara luas sejak tahun 1960-an dan formulasinya telah ditingkatkan untuk mengurangi efek samping. Namun, kontrasepsi oral akan mengurangi resiko pada Wanita yang sudah tidak menggunakannya selama 10 tahun atau lebih.

5. Gaya hidup

Gaya hidup seperti mengonsumsi alkohol ataupun konsumsi lemak yang berlebihan dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Konsumsi alkohol dapat meningkatkan hormone estrogen dalam darah dan dapat memicu jalur reseptor estrogen. Berdasarkan 53 studi epidemiologi menunjukkan bahwa 35-44 gram alkohol per hari dapat meningkatkan resiko sebesar 32% dan tambahan 7,1%

dalam setiap 10 gram tambahan per hari. Kelebihan asupan lemak, terutama lemak jenuh dikaitkan dengan kematian dan prognosis yang buruk terhadap penderita kanker payudara. Hubungan merokok dan resiko kanker payudara masih merupakan kontroversial, mutagen dari asap rokok telah terdeteksi pada cairan payudara Wanita tidak menyusui. Resiko kanker payudara juga meningkat pada Wanita yang merokok dan mengonsumsi alcohol.¹⁶

2.1.5 Patofisiologi Kanker Payudara

Perjalanan pasti dari perkembangan kanker masih belum sepenuhnya dipahami. Pada tahun 1976, Nowell mengemukakan hipotesis evolusi klonal untuk menjelaskan tentang perkembangan kanker. dimana disebutkan bahwa perkembangan kanker terjadi oleh karena adanya ekspansi klonal dan seleksi klonal yang terjadi berulang kali di dalam tubuh manusia. Selanjutnya terdapat hipotesis cancer stem cell (CSC) yang menyebutkan bahwa pembentukan tumor terjadi melalui cara yang sama dengan stem cell yang normal, namun CSC mampu untuk memperbaiki diri dan berkembang menjadi bermacam-macam tipe sel pada tumor, menetap dalam tumor dan menyebabkan kekambuhan serta bisa mengalami metastasis. CSC inilah yang diketahui memiliki peran penting dalam perkembangan kanker. Beberapa faktor yang telah diketahui terlibat dalam perkembangan kanker payudara diantaranya faktor genetik, faktor lingkungan, diet, faktor hormonal, serta gaya hidup. Faktor genetik yang dimaksud disini ialah mutasi pada gen BRCA 1, BRCA 2, dan TP53. Sedangkan faktor diet masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Estrogen dan progestin yang digunakan dalam terapi pengganti hormon diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara melalui efeknya yang memicu pada tahap promosi.

Studi awal menyatakan bahwa terdapat beberapa tahapan perkembangan kanker yaitu:

a. Fase insiasi

Pada tahap ini terjadi suatu perubahan dalam genetic sel yang memicu sel tersebut menjadi ganas. Perubahan tersebut disebabkan oleh suatu agen yang

disebut karsinogen yang dapat berupa bahan kimia, virus, radiasi, ataupun sinar matahari. Namun tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap karsinogen. Kelainan genetik di dalam sel disebut dengan promotor, yang menyebabkan sel tersebut rentan terhadap karsinogen.

b. Fase promosi

Pada tahap ini, sel yang mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Namun sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan berpengaruh oleh sel promosi. Beberapa factor dapat menyebabkan untuk memicunya suatu keganasan (gabungan dari sel yang promotor dan suatu karsinogen).¹⁷

2.1.6 Tanda Gejala Klinis

Pada tahap stadium awal, kanker payudara biasanya bersifat asimtomatik (tanpa gejala). Pada stadium awal, kanker payudara tidak menimbulkan gejala, keluhan, ataupun tanda tanda. Hal ini juga yang menyebabkan kebanyakan kanker payudara dideteksi saat stadium lanjut. Namun dapat dilakukan deteksi dini untuk melihat gejala klinis kanker payudara stadium awal. Tanda awal yang didapati biasanya berupa benjolan kecil dan penebalan payudara yang tidak terasa nyeri.

Menurut *National Breast Cancer Foundation* dan *American Cancer society*, ada beberapa gejala kanker payudara, yaitu:

1. Benjolan yang tidak normal atau penebalan pada payudara ataupun pada daerah ketiak
2. Perubahan bentuk dan ukuran payudara yang abnormal
3. Puting terasa lembek
4. Kerutan pada kulit payudara
5. Adanya lesung pada payudara
6. Penyusutan yang abnormal pada payudara
7. Puting terasa cekung kedalam
8. Adanya perubahan kulit yang teksturnya mirip seperti kulit jeruk pada payudara, areola ataupun puting
9. Kulit bersisik, kemerahan, atau pembengkakan payudara

10. Terdapat cairan jernih pada puting saat sedang tidak kondisi hamil dan menyusui ataupun keluarnya darah pada puting.^{18,19}

2.1.7 Diagnosis

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Keluhan Utama

1. Benjolan di payudara
2. Kecepatan tumbuh tanpa rasa sakit
3. Nipple discharge, retraksi puting susu, dan krusta
4. Kelainan kulit, dimpling, peau d'orange, ulserasi, 2 venektasi
5. Benjolan di ketiak dan edema pada lengan

Keluhan Tambahan

1. Nyeri tulang (vertebra, femur)
2. Sesak dan sebagainya

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan atau kelainan medis sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi. Inspeksi dilakukan dengan pasien duduk, pakaian atas serta bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara, aksila dan sekitar klavikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke kelenjar getah bening.

Palpasi payudara dilakukan pada pasien dalam posisi terlentang (supine), lengan ipsilateral di atas kepala dan punggung diganjal bantal. kedua payudara dipalpasi dengan sistematis, dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial. Palpasi aksila dilakukan dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan

pemeriksa menopang lengan pasien. Palpasi juga dilakukan pada infra dan supraklavikula.

Kemudian dari hasil pemeriksaan fisik dilakukan pencatatan berupa:

1. Status generalis (*karnofsky performance score*)
2. Status lokalis
 - a. Payudara kanan atau kiri ataupun bilateral
 - b. Massa tumor :
 - a) Lokasi
 - b) Konsistensi
 - c) Ukuran
 - d) Bentuk dan batas tumor
 - e) Terfikasi atau tidak ke kulit, m. pectoral atau dinding dada
 - f) Perubahan pada kulit
 - i. Dumpling, kemerahan, edema
 - ii. Ulserasi, *peau de orange*
 - g) Perubahan puting susu / nipple
 - i. Erosi
 - ii. Tertarik
 - iii. Krusta
 - iv. Discharge
3. Status kelenjar getah bening
 - a. Kgb aksila: jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesame ataupun sekitar jaringan
 - b. Kgb infraklavikula: idem
 - c. Kgb supraklavikula: idem
4. Pemeriksaan pada daerah metastasis
 - a. Lokasi : tulang, hati, paru, otak
 - b. Bentuk
 - c. Keluhan

Pemeriksaan laboratorium

Dianjurkan:

1. Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis
2. *Tumor marker* : apabila hasil tinggi, perlu diulang untuk follow up

Pemeriksaan Pencitraan

Mamografi Payudara

Mamografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mamogram adalah gambar hasil mamografi. Untuk memperoleh interpretasi hasil pencitraan yang baik, dibutuhkan dua posisi mamogram dengan proyeksi berbeda 45 derajat (kraniokaudal dan mediolateraloblique). Mamografi dapat bertujuan skrining kanker payudara, diagnosis kanker payudara, dan follow up / kontrol dalam pengobatan. Mammografi dilakukan pada wanita usia diatas 35 tahun, namun karena payudara orang Indonesia lebih padat maka hasil terbaik mamografi sebaiknya dilakukan pada usia >40 tahun. Pemeriksaan Mamografi sebaiknya dilakukan pada hari ke 7-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi dikarenakan pada masa ini akan mengurangi rasa tidak nyaman pada wanita pada waktu di kompresi dan akan memberi hasil yang optimal. Untuk standarisasi penilaian dan pelaporan hasil mamografi digunakan BIRADS yang dikembangkan oleh *American College of Radiology*.

Tanda primer berupa:

1. Densitas yang meninggi pada tumor
2. Batas tumor yang tidak teratur karena adanya proses infiltrasi ke jaringan sekitar ataupun ada batas yang tidak jelas.
3. Gambaran transulen di sekitar tumor
4. Gambaran stelata
5. Adanya mikrokalsifikasi

6. Ukuran klinis tumor lebih besar dari radiologis

Tanda sekunder berupa:

1. Penebalan kulit atau retraksi kulit
2. Bertambahnya vaskularisasi
3. Perubahan posisi puting
4. Kelenjar getah bening aksila (+)
5. Keadaan daerah tumor dan jaringan fibroglandular tidak teratur
6. Kepadatan jaringan sub areolar yang berbentuk utas.

USG Payudara

Salah satu kelebihan USG adalah dalam mendeteksi massa kistik. Gambaran USG pada benjolan yang harus dicurigai ganas di antaranya:

1. Permukaan tidak rata
2. Taller than wider
3. Tepi hiperekoik
4. Echo interna heterogen
5. Vaskularisasi meningkat, tidak beraturan dan masuk ke dalam tumor membentuk sudut 90 derajat.

Penggunaan USG untuk tambahan mamografi meningkatkan akurasi hingga 7,4%. Namun USG tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai modalitas skrining oleh karena didasarkan penelitian ternyata USG gagal menunjukkan efikasinya.

MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dan CT-SCAN

Walaupun dalam beberapa hal MRI lebih baik daripada mamografi, namun secara umum tidak digunakan sebagai pemeriksaan skrining karena biaya mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama. Akan tetapi MRI dapat dipertimbangkan pada wanita muda dengan payudara yang padat atau pada payudara dengan implant, dipertimbangkan pasien dengan risiko tinggi untuk menderita kanker payudara.

Diagnosa Sentinel Node

Biopsi kelenjar sentinel (*Sentinel lymph node biopsy*) adalah mengangkat kelenjar getah bening aksila sentinel sewaktu operasi. Kelenjar getah bening sentinel adalah kelenjar getah bening yang pertama kali menerima aliran limfatik dari tumor, menandakan mulainya terjadi penyebaran dari tumor primer. Biopsi kelenjar getah bening sentinel dilakukan menggunakan *blue dye*, radiocolloid, maupun kombinasi keduanya. Bahan radioaktif dan atau *blue dye* disuntikkan disekitar tumor sehingga bahan tersebut mengalir mengikuti aliran getah bening menuju ke kelenjar getah bening (sentinel). Ahli bedah akan mengangkat kelenjar getah bening tersebut dan memintah ahli patologi untuk melakukan pemeriksaan histopatologi. Bila tidak ditemukan sel kanker pada kelenjar getah bening tersebut maka tidak perlu dilakukan diseksi kelenjar aksila. Teknologi ideal adalah menggunakan teknik kombinasi *blue dye* dan radiocolloid. Perbandingan rata-rata identifikasi kelenjar sentinel antara *blue dye* dan teknik kombinasi adalah 83% vs 92%. Namun biopsi kelenjar sentinel dapat dimodifikasi menggunakan teknik *blue dye* saja dengan isosulfan blue ataupun methylene blue. Methylene blue sebagai teknik tunggal dapat mengidentifikasi 90% kelenjar sentinel.

Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi pada kanker payudara meliputi pemeriksaan sitologi, morfologi (histopatologi, pemeriksaan immunohistokimia, pemeriksaan in situ hibridisasi dan pemeriksaan gene array (dilakukan hanya pada penelitian dan kasus khusus).

Cara Pengambilan Jaringan

Dalam pemeriksaan pada kanker payudara, terdapat tiga acara pengambilan jaringan, yaitu;

1. Biopsi Jarum Halus
2. Biopsi Apus
3. Analisa Cairan.⁶

2.1.8 Penatalaksanaan

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara, tatalaksana pada kanker payudara harus dimulai dengan diagnose yang tepat dan akurat. Diagnose dan terapi pada kanker payudara haruslah dilakukan dengan humanis dan komprehensif. Perlu di mengerti istilah yang berhubungan dengan terapi, yaitu terapi pada kanker yang dibagi sebagai berikut:

1. Menurut tujuannya

Tujuan dari kanker payudara dibagi menjadi dua, yaitu tujuan kuratif dan paliatif. Pada tujuan kuratif, harapan terapi yang di berikan akan mencapai kesembuhan dan dapat memperpanjang harapan hidup. Pada tujuan paliatif yaitu terapi yang bertujuan untuk memperbaiki keadaan umum penderita dengan sedikit harapan memperpanjang harapan hidup.

2. Menurut jenis

Jenis terapi kanker payudara dibagi menjadi primer, sekunder dan komplikasi. Pada terapi primer diberikan terapi dengan fokus pada kanker sebagai penyakit primernya. Pada terapi sekunder diberikan terapi atas penyakit sekundernya (penyakit lain selain penyakit primer kanker tersebut yang mungkin akan dapat mempengaruhi prognosa aau mempengaruhi jalannya terapi primer). Terapi komplikasi, yaitu terapi khusus terhadap komplikasi yang terjadi akibat penyakit primernya yaitu kan.

3. Menurut sifatnya

Dibagi menjadi terapi primer, terapi adjuvant, terapi neoadjuvant dan terapi paliatif.

4. Menurut strategi pemberian terapi

Menurut strategi pemberian terapi dibagi menjadi berurutan dan bersamaan. Terapi berurutan atau sequential adalah pemberian masing-masing moda terapi secara bergantian atau berurutan. Terapi bersamaan atau combined adalah pemberian masing-masing moda terapi diberikan secara bersamaan, sepanjang tidak menimbulkan efek yang tidak bisa diterima.

5. Menurut moda terapi

Menurut moda terapinya dibagi menjadi terapi lokal regional atau terapi sistemik. Contoh dari terapi lokal dan regional adalah operasi dan terapi radiasi. Sedangkan contoh dari terapi sistemik adalah terapi hormonal, kemoterapi, terapi target, terapi immuno dan komplementer.

a. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi paling awal dikenal untuk mengobati kanker payudara. Pembedahan pada kanker payudara bervariasi menurut luasnya jaringan yang diambil dengan tetapi berfokus pada kaidah onkologi. Terapi pembedahan yang biasa dikenal adalah terapi atas masalah lokal dan regional (mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional). Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal berefek sistemik (ovariektomi, adrenaletomi, dsb), terapi terhadap tumor residif dan metastase, dan terapi rekonstruksi yaitu terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu.

Adapun jenis pembedahan pada kanker payudara meliputi mastektomi radikal klasik (*classic radical mastectomy*), mastektomi, mastektomi radikal modifikasi (MRM), mastektomi dengan teknik onkoplasti, mastektomi simple, mastektomi subkutan (*Nipple-Skin-Sparing Mastectomy*), *Breast Conserving Therapy* (BCT), dan Saling Ovariectomi Bilateral (SOB).

b. Terapi Radiasi

Radioterapi merupakan salah satu hal penting dalam penatalaksanaan pada kanker payudara yang dapat dilaksanakan sebagai terapi kuratif adjuvan dan paliatif.

c. Kemotrapi

Kemotrapi merupakan pemberian obat tunggal atau gabungan dari kombinasi beberapa obat kemotrapi. Pemberian obat kemotrapi diberikan secara bertahap, biasanya dilakukan 6-8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang rendah atau dapat diterima.

6. Tata Laksana Menurut Stadium

Kanker payudara stadium dini/operable (stadium I dan II) dapat dilakukan tindakan operasi *Breast Conserving Therapy* (BCT), apabila memenuhi persyaratan tertentu akan ditambah dengan terapi adjuvan operasi yaitu kemoterapi dan atau radioterapi. Kemoterapi adjuvant diberikan bila terdapat histopatologi tumor grade III, TNBC, Ki 67 bertambah kuat, usia muda, emboli lymphatic dan vascular, atau KGB > 3.

Radiasi adjuvant diberikan bila setelah tindakan operasi terbatas (BCT) tepi sayatan dekat/tidak bebas tumor, tumor sentral/medial, KGB (+) > 3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler. Radiasi eksterna diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Indikasi untuk BCT antara lain tumor tidak lebih dari 3 cm, atau atas permintaan pasien, apabila memenuhi persyaratan tidak multiple dan/atau mikrokalsifikasi luas dan/atau terletak sentral, ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik, dan bukan *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) atau *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS). Selain itu, persyaratan lain BCT adalah belum pernah diradiasi dibagian dada, tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau scleroderma, dan memiliki alat radiasi yang adekuat.

Kanker payudara *locally advanced* (lokal lanjut) secara umum dikelompokkan menjadi operabel (III A) atau inoperabel (III B). untuk kanker payudara lokal

operabel dapat dilakukan mastektomi simpel + radiasi dengan kemoterapi adjuvant dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target, atau mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan kemoterapi adjuvant, dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target, atau kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi simple, dengan atau tanpa hormonal, dan dengan atau tanpa terapi target.

Untuk kanker payudara lokal lanjut *inoperable* dapat dilakukan radiasi preoperasi dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + hormona terapi, atau kemoterapi preoperasi/neoadjuvant dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal + dengan atau tanpa terapi target, atau kemoradiasi preoperasi/neoadjuvant dengan atau tanpa operasi, dengan atau tanpa radiasi adjuvant, dengan atau kemoterapi + dengan atau tanpa terapi target. Radiasi eksterna pascamastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy. Pada kanker payudara stadium lanjut prinsip terapi bersifat terapi paliatif, dimana terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal), dapat dilakukan locoregional (radiasi dan bedah) apabila diperlukan, dan *Hospice home care*.

7. Dukungan Nutrisi

Obesitas diketahui akan meningkatkan resiko kanker termasuk kanker payudara. Obesitas dapat mempengaruhi hasil klinis terapi kanker. Prevalensi kaheksia pada pasien kanker payudara rendah, meskipun demikian, pasien tetap memerlukan tatalaksana nutrisi secara adekuat.

2.1.9 Prognosis

Prognosis kanker payudara ditentukan tergantung pada seberapa invasif dan seberapa besar kankernya, jenis kanker, dan apakah kanker tersebut sudah menyebar hingga ke kelenjar getah bening (Kosir, 2018).

Persentase penderita dapat bertahan hidup 5 tahun setelah terdiagnosis:

1. 98,6% jika kanker tetap di tempat asal sejak terbentuknya.
2. 84,8% jika kanker telah menyebar hingga ke kelenjar getah bening di dekatnya namun tidak jauh
3. 25,9% jika kanker telah menyebar ke tempat yang lebih jauh ataupun hingga ke organ lain (bermetastasis).

Penderita kanker payudara akan memiliki prognosis yang lebih buruk jika memiliki salah satu dari hal berikut:

1. Diagnosis kanker payudara pada usia 20 sampai 30 tahun.
2. Tumor yang besar
3. Kanker yang dengan cepat berkembang, termasuk tumor yang tidak memiliki batas yang jelas.
4. Kanker yang tidak memiliki reseptor estrogen atau progesteron.
5. Kanker yang memiliki terlalu banyak reseptor *HER2*.
6. Mutase gen *BRCA1*.²⁰

2.1.10 Pencegahan Kanker Payudara

Wanita dengan kanker payudara mempunyai resiko terkena kanker payudara yang kedua sebesar 0,5% per-tahun. Wanita yang memperlihatkan peningkatan risiko kanker payudara dapat menurunkan risikonya hingga sebesar 49% dengan mengonsumsi tamoxifen selama 5 tahun. Inhibitor aromatase tumor mungkin setidaknya-tidaknya sama efektifnya dengan tamoxifen dan masih dalam proses penelitian. Wanita dengan mutase BRCA-1 dapat menurunkan risiko hingga 90% dengan mastektomi simpleks.²¹

2.2 Kemotrapi

2.2.1 Definisi

Kemoterapi adalah penatalaksanaan kanker dengan menggunakan obat-obatan yang bekerja untuk membunuh, menghentikan ataupun memperlambat pertumbuhan sel kanker yang tumbuh dan membelah sangat cepat.²²

2.2.2 Tujuan Kemoterapi

Tujuan dari pemberian kemoterapi adalah:

1. Menyembuhkan kanker, Ketika pemberian kemoterapi dapat menghancurkan sel-sel kanker sehingga tidak terdeteksi lagi di dalam tubuh, dan tidak tumbuh Kembali.
2. Mengendalikan kanker, Ketika kemoterapi dapat mencegah penyebaran kanker memperlambat pertumbuhannya, ataupun menghancurkan sel kanker yang telah menyebar ke bagian lain.
3. Meringankan gejala kanker.²²

2.2.3 Jenis-jenis Kemoterapi

Kemoterapi saat ini digunakan pada tiga situasi klinis yaitu;

a) Kemoterapi induksi primer

Merujuk pada kemoterapi yang diberikan sebagai pengobatan utama pada pasien dengan kanker stadium lanjut yang belum memiliki terapi alternatif. Pada Sebagian besar kasus, tujuan dari pengobatan ini adalah untuk meredakan gejala-gejala yang terkait tumor, memperbaiki kualitas kehidupan secara keseluruhan, dan menunda perkembangan tumor.

b) Kemoterapi neoadjuvan

Merujuk pada pemakaian kemoterapi pada pasien yang datang dengan kanker lokal dan tersedianya terapi lokal alternatif, seperti pembedahan, tetapi kurang efektif. Saat ini terapi neoadjuvan paling sering diberikan pada kanker anus, kanker kandung kemih, kanker payudara, kanker esofagus, kanker laring, kanker paru non-sel kecil tahap lanjut lokal, dan sarcoma osteogenik. Manfaat klinisnya optimal jika pemberiannya bersama terapi radiasi baik secara bersamaan atau berurutan.

c) Kemoterapi adjuvan

Tujuan utama dari kemoterapi adjuvan adalah mengurangi insiden kekambuhan lokal dan sistemik serta memperbaiki kesintasan keseluruhan pasien setelah menjalani Tindakan operasi atau radiasi.²³

d) Kemoterapi kuratif

Kemoterapi kuratif harus menggunakan formula kemoterapi kombinasi yang terdiri dengan cara kerja obat yang berbeda, efek toksik berbeda dan masing-masing efektif jika digunakan tersendiri diberikan dengan banyak siklus untuk setiap obat di dalam formula tersebut dan diupayakan menggunakan dosis maksimum yang mampu di toleransi oleh tubuh, masa interval sedapat mungkin di perpendek agar tercapai pembasmian total sel kanker di dalam tubuh.

e) Kemoterapi paliatif

Hasil dari kemoterapi ini kurang memuaskan, karena hanya dapat mengurangi gejala dan memperpanjang waktu bertahan hidup.

f) Kemoterapi investigative

Merupakan kemoterapi hasil uji klinis dengan regimen kemoterapi baru ataupun obat baru yang sedang diteliti. Untuk menemukan obat atau regimen baru dengan tingkat efektivitas yang tinggi dan toksisitas yang rendah.

g) Kemoterapi induksi

Kemoterapi yang digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi berikutnya.

h) Kemoterapi kombinasi

Merupakan kemoterapi yang menggunakan 2 atau lebih agen kemoterapi.²³

2.2.4 Cara Pemberian Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker payudara biasanya di berikan melalui vena (IV), baik secara suntikan dan sebagai infus dalam jangka waktu yang lebih lama.

Pemberian kemoterapi harus memerlukan sistem vena yang lebih kuat. Ini dikenal sebagai central venous catheters (CVC), central venous access devices (CVADs) ataupun central lines. Tindakan ini dilakukan untuk memberikan obat-obatan, produk darah, nutrisi, atau cairan langsung ke dalam darah serta dapat digunakan untuk mengambil darah sebagai pengujian.

Untuk pasien kanker payudara, central line biasanya di tempatkan di sisi yang berlawanan dengan kanker payudara. Jika seseorang menderita kanker payudara di kedua payudaranya, central line kemungkinan besar akan di tempatkan di sisi yang memiliki lebih sedikit kelenjar getah bening atau yang terkena kanker.

Kemoterapi diberikan dalam siklus, dan di ikuti dengan periode istirahat untuk memberikan waktu pulih dari efek obat. Setiap siklus kemoterapi diberikan dengan rentang waktu 2 atau 3 minggu dengan pemberian 4 sampai 8 siklus. Jadwal bervariasi tergantung dari regimen obat yang di berikan.

Kemoterapi adjuvan dan neoadjuvan sering di berikan selama total 3 sampai 6 bulan, tergantung pada regimen yang di gunakan. Lama pengobatan untuk kanker metastatic tergantung pada seberapa baik kerjanya dan efek samping yang akan di terima.²⁴

2.2.5 Jenis-jenis Obat Kemoterapi

Menurut Frimana (2017), obat kemoterapi ada yang bekerja pada fase spesifik (dase M, S, G1, G2) dan ada yang bekerja pada fase nonspesifik, yaitu pada semua fase dalam siklus sel. Obat-obatan kemoterapi berdasarkan cara kerja pada fase siklus pertumbuhan sel dapat dibedakan menjadi:

- a) Alkylating Agent (*Busulfan, Carmustine, Carboplain, Chlorambusil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Cisplatin, Procarbazine*)
- b) Golongan antimetabolite (*fluorouracil, Methotrexate, Azacitidine, Asparaginase, Cladribine, Cytarabine, Hydroxyurea, Fludarabine, Mercaptopurine, Pentostatin, Ralitrexet, Thioguanine*)

- c) Obat kemoterapi yang membunuh sel kanker dengan cara menghalangi mitosis, secara inhibisi fungsi chromatin. Ada 2 golongan, yang pertama ada golongan penghambat *microtubule* (*Doxetacel, Paclitaxel, Vinblastine, Vincristin*) dan yang kedua ada golongan *topoisomerase inhibitors* (*Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposide, Gemcitabine, Idarubicin, irinotecan, Mitoxantrone, Plicamycin, Teniposide, Topotecan*).
- d) Sebagai antibiotika yang berfungsi mengikat DNA secara ikatan kompleks yang dikenal sebagai golongan *Antracycline* (*Bleomycin, Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Mytoci C*).
- e) Sebagai hormone (estrogen, progesterone, androgen).
- f) Golongan yang belum jelas kerjanya (Nitrosurea, Cisplatin).²⁵

2.2.6 Pemilihan Obat Kemoterapi

Dalam memberikan obat kemoterapi, ada beberapa hal yang harus diperhatikan yaitu:

- a) Tepat indikasi
- b) Tepat jenis obat
- c) Tepat dosis
- d) Tepat waktu
- e) Tepat cara pemberian
- f) Waspada efek samping

Pemberian kemoterapi membutuhkan waktu yang lama. Biasanya dikenal sebagai istilah siklus. Satu siklus terdiri dari pemberian obat yang biasanya bervariasi antara 1-5 hari dan di lanjutkan masa istirahat selama 2-3 minggu. Pemberian kemoterapi biasanya dilakukan 4-8 siklus disesuaikan dengan tujuan pemberian kemoterapi. Lamanya pemberian kemoterapi di tentukan oleh:

- a) Tipe keganasan
- b) Obat-obatan yang digunakan
- c) Respon terhadap obat

Kemoterapi yang diberikan biasanya berupa kombinasi. Tujuan utama diberikan kombinasi adalah untuk mencegah timbulnya sel kanker yang resisten. Resistensi terhadap obat-obat kemoterapi dapat terjadi dengan berbagai cara, yaitu:

- a) Terjadinya impermeabilitas dinding sel terhadap kemoterapi.
- b) Perubahan spesifisitas enzim di dalam sel.
- c) Perubahan terhadap efek hambatan biokimiawi sitostatika.²⁵

2.2.7 Dosis Pemberian Kemoterapi

Berdasarkan pedoman dari Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara bahwa kemoterapi dapat diberikan berupa obat tunggal ataupun kombinasi. Kemoterapi diberikan secara bertahap agar mendapatkan hasil yang di harapkan dengan efek samping yang masih dapat di terima. Beberapa regimen kemoterapi yang menjadi standar lini pertama adalah:

- a) CMF Cyclophosphamide 100 mg/m², hari 1 s/d 14 (oral) (dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 dan 8) Methotrexate 50 mg/m² IV, hari 1 dan 8 Fluoro-uracil 500 mg/m² IV, hari 1 dan 8 Interval 3-4 minggu, 6 siklus.
- b) AC Adriamicin 80 mg/m², hari 1 Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1 Interval 3-4 minggu, 4 siklus.
- c) TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin) Paclitaxel 170 mg/m², hari 1 Doxorubin 90 mg/m², hari 1 atau Docetaxel 90 mg/m², hari 1 Doxorubin 90 mg/m², hari 1 Interval 3 minggu/21 hari, 4 siklus.
- d) ACT TC Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1 Docetaxel 90 mg/m², hari 1 Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus
- e) CAF Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 Doxorubin 50 mg/m², hari 1 Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1 Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus.
- f) CEF Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 Epirubicin 70 mg/m², hari 1 Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1 Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus.

2.2.8 Pemeriksaan Kemoterapi

Terdapat beberapa pemeriksaan sebelum dan sesudah dilakukannya pemberian kemoterapi, yaitu:

- a) Darah tepi (hemoglobin, hitung jenis, trombosit, leukosit).
- b) Fungsi hepar (SGOT, SGPT, alkali fosfat dan bilirubin).
- c) Fungsi ginjal (ureum, kreatinin, dan *Creatinin Clearance Test* jika ada peningkatan serum kreatinin).
- d) *Electrocardiography* (diutamakan jika pasien diberikan obat kemoterapi adriamisin atau epirubicin).
- e) Audiogram (terutama jika pasien diberikan obat kemoterapi *Cisplatin*).²⁵

2.3 Antrasiklin

Antrasiklin adalah obat yang di ekstrak dari *Streptomyces spp* dan digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker. Agen ini merupakan salah satu obat antikanker yang paling efektif dan paling umum untuk di gunakan hingga saat ini.²⁶

Antrasiklin yang paling sering di gunakan adalah doxorubicin dan daunorubicin. Doxorubicin merupakan antitumor yang efektif tetapi mempunyai sifat kardiotosik yang perlu di waspadai. Mekanisme kerja cincin anthraquine berhubungan dengan pasangan basa DNA, menghasilkan kerusakan DNA dan transkripsi RNA. Selain itu antrasiklin dapat memotong rantai tunggal dan ganda DNA (bekerja sama dengan topoisomerase II) dan mengganggu perbaikan DNA. Mekanisme lainnya adalah melalui pembentukan radikal bebas menghasilkan semiquinone, suatu bentuk electron yang tidak berpasangan, yang bereaksi dengan molekul oksigen dan merusak struktur sel, termasuk DNA.

Doxorubisin paling efektif terhadap fase S dan G2 dan agen ini diberukan secara intravena dan di ekskresi melalui empedu. Efek samping yang dapat muncul akibat pemberian doxorubisin dibagi menjadi tipe lambat dan segera. Tipe lambat seperti alopesia, kardiotosik, dan mielosupresi. Tipe segera seperti mual, muntah, mukositis.¹¹

2.4 Efek Samping Kemoterapi Berbasis Antrasiklin

2.4.1 Alopesia

Alopesia merupakan salah satu konsekuensi yang harus di terima pada pasien yang menjalani kemoterapi. Dikarenakan obat kemoterapi tidak dapat membedakan sel sehat dengan sel yang berbahaya (kanker), sehingga sel-sel folikel rambut akan ikut hancur dan mengakibatkan kerontokan.

Sel-sel dolikel rambut merupakan sel yang membelah dengan sangat cepat di dalam tubuh sehingga rambut akan segera tumbuh Kembali pada pasien yang telah selesai menjalani kemoterapi.

2.4.2 Mual dan Muntah

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) dikarenakan adanya rangsangan dari obat kemoterapi dan hasil metabolitnya terhadap pusat mual dan muntah, yaitu *vomiting centre* yang terdapat pada medulla oblongata dan *chemoteraphy trigger zone (CTZ)* yang terdapat di area postrema (AP) batas belakang ventrikel ke-4 melalui serabut saraf aferen. Kemudian rangsangan di respon melalui serabut saraf eferen pada nervus vagus dan pusat muntah akan memberikan stimulus reflex otonom dan reflex simpatis yang menyertakan mual dan muntah, yaitu berupa kontraksi otot abdomen dan diafragma, Gerakan balik peristaltik di usus, vasokonstriksi, takikardia, dan diaphoresis.

a) *Acute*

Mual dan muntah yang terjadi 1 sampai 24 jam pertama setelah dilakukannya pemberian kemoterapi dan berakhir dalam waktu 24 jam. Mual dan muntah ini terjadi karena adanya rangsangan dopamine dan serotonin pada CTZ.

b) *Delayed*

Mual dan muntah yang muncul minimal 24 jam pertama sampai lima hari setelah pemberian kemoterapi. Mual dan muntah tipe lambat ini dapat muncul pada

pasien yang memperoleh regimen kemoterapi kombinasi. Terjadinya mual dan muntah lambat ini karena factor manajemen yang kurang optimal pada mual dan muntah segera.

c) *Anticatory*

Mual dan muntah ini muncul sebelum 12 jam akan dimulainya kemoterapi. Hal ini dapat terjadi karena pasien yang mengalami gagal dalam control mual dan muntah pada kemoterapi pemberian sebelumnya dan karena adanya rangsangan, seperti suasana, aroma, dan suara perawatan.

2.4.3 Diare

Fungsi utama pada *gastrointestinal track* (GIT) adalah mengatur keseimbangan antara metabolisme, sekresi, asupan oral, dan penyerapan. Fungsi usus kecil adalah pada pencernaan, fungsi usus besar adalah penyerapan kembali air melewati proses yang diatur melibatkan elektrolit dan zat terlarut.

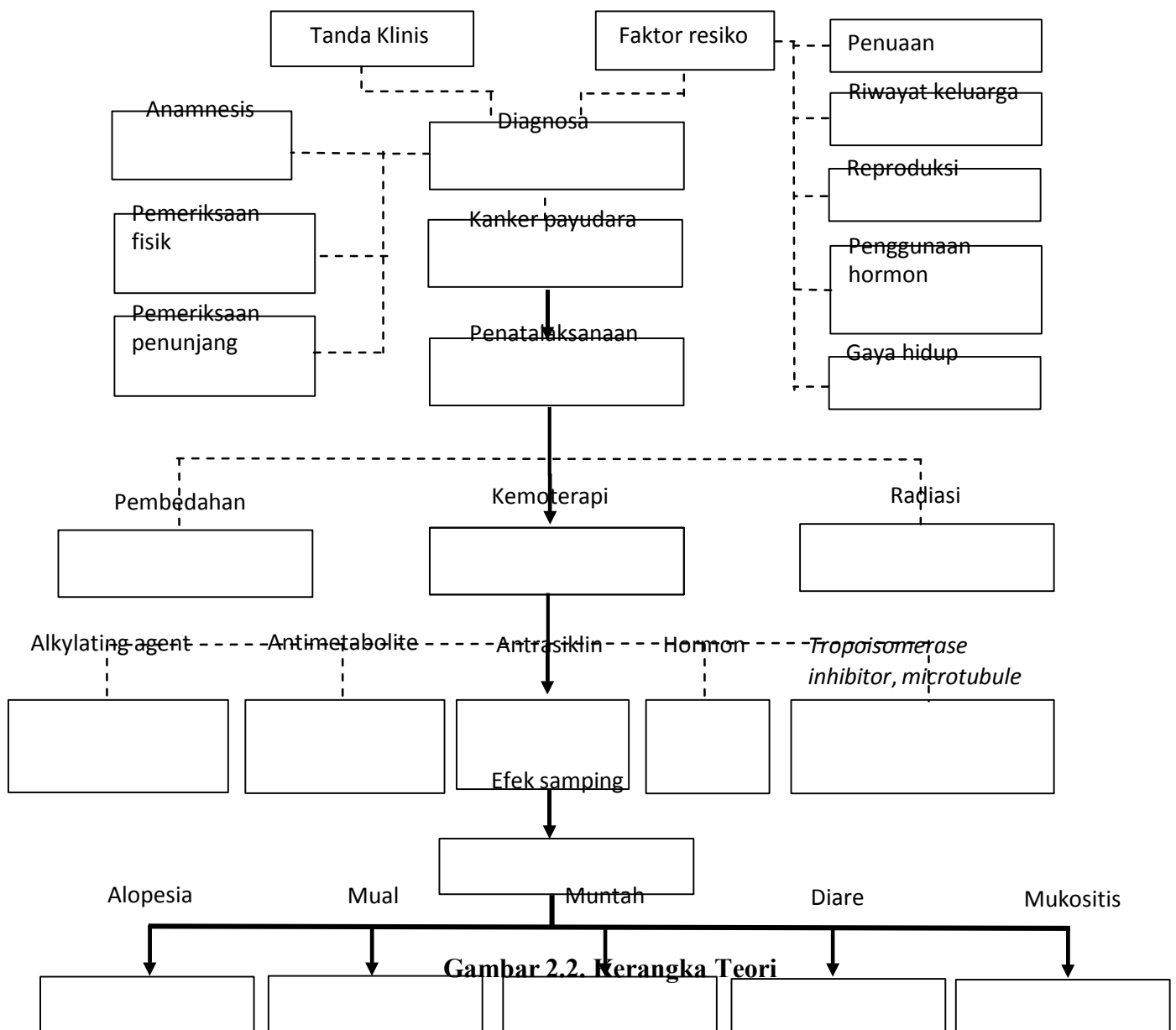
Diare adalah efek samping yang umum terjadi terutama pada pasien kanker stadium lanjut. Insiden ini dilaporkan sekitar 50-80% pasien kemoterapi. Konsekuensi yang tidak terkontrol dapat memberikan dampak baik fisik, psikologis, dan mengganggu ekonomi, dikarenakan diare dapat menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, insufisiensi ginjal, disfungsi pada kekebalan tubuh, dan dapat menyebabkan kematian pada kasus ekstrem.²⁵

2.4.4 Mukositis

Mukositis atau stomatitis adalah peradangan pada mukosa mulut dan merupakan komplikasi utama pada kemoterapi kanker. Tanda dini dari mukositis adalah ditemukan eritemia dan edema yang dapat berkembang menjadi ulkus nyeri yang menetap dalam beberapa hari sampai seminggu atau lebih. *Eritematosa mukositis* biasanya muncul pada 7 sampai 10 hari setelah terapi pada kanker dengan dosis tinggi. Ulkus nyeri menyebabkan kesulitan saat makan ataupun

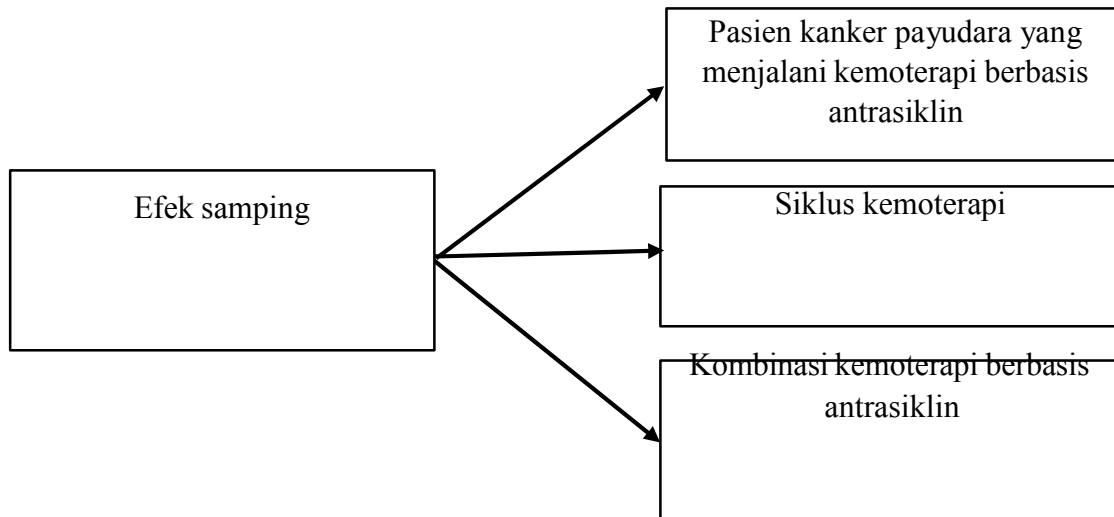
menelan. Hal ini akan berpengaruh pada kurangnya *intake* oral sehingga dapat terjadi dehidrasi dan malnutrisi.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross sectional* dengan pengambilan data hanya dilakukan sekali menggunakan kuesioner.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini di lakukan di Rumah Sakit Murni Teguh Medan, Jalan Jawa No.2 Gang Buntu, Kecamatan Medan Timur, Kota Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian di laksanakan 15 september – 15 Oktober 2022

3.3 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Murni Teguh.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Murni Teguh Medan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Pada penelitian ini pemilihan sampel menggunakan *Total sampling* dimana sampel adalah pasien Kanker Payudara yang menjalani kemoterapi berbasis Antrasiklin di Rumah Sakit Murni Teguh Medan. Setiap pasien yang

memenuhi kriteria inklusi penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai waktu yang telah ditentukan.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien Kanker Payudara yang menjalani kemoterapi berbasis Antrasiklin
2. Pasien kanker payudara yang kooperatif.
3. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

2.6.3 Kriteria Eksklusi

1. Pasien kanker payudara yang tidak menyelesaikan kuesioner secara lengkap.
2. Pasien kanker payudara dengan keadaan umum yang buruk.

3.6 Cara Kerja

1. Peneliti meminta surat survey untuk melakukan penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan
2. Peneliti mengambil data responden dengan menggunakan rekam medis
3. Peneliti menemui pasien dan memastikan identitas responden
4. Peneliti memberikan penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian kepada responden
5. Responden yang bersedia menandatangani *informed consent* yang telah di sediakan
6. Setelah menandatangani *informed consent*, peneliti memberikan kuesioner kepada responden serta menjelaskan isi dari kuesioner
7. Responden mengisi kuesioner yang telah di sediakan dengan di bantu oleh peneliti
8. Peneliti mengumpulkan dan menganalisa data untuk hasil penelitian

3.7 Identifikasi Variabel

Variabel dalam penelitian ini adalah:

1. Efek samping
2. Siklus kemoterapi
3. Kombinasi

3.8 Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat ukur	Hasil ukur	Skala ukur
1	Mual	Mual merupakan gangguan karakteristik dengan sensasi ingin muntah	kuesioner	1. Iya 2. Tidak	Nominal
2	Muntah	Muntah merupakan proses mengeluarkan isi perut melalui mulut	kuesioner	1. Iya 2. Tidak	Nominal
3	Mukositis	Mukositis adalah peradangan pada daerah mukosa mulut	kuesioner	1. Iya 2. Tidak	Nominal

		ataupun tenggorokan			
4	Diare	Diare adalah keadaan dimana bertambahnya frekuensi BAB >3 kali dalam sehari dengan disertai perubahan konsistensi menjadi cair	Kuesioner	1. Iya 2. Tidak	Nominal
5	Alopesia	Alopesia adalah keadaan berkurangnya atau hilangnya rambut di kepala	kuesioner	1. Iya 2. Tidak	Nominal
6	Siklus kemoterapi	Siklus merupakan periode dalam melakukan pengobatan kemoterapi	kuesioner	1. Siklus 1 2. Siklus 2 3. Siklus 3 4. Siklus 4 5. Siklus 5 6. Siklus 6	Nominal
7	Kombinasi	Kombinasi	kuesioner	1. regimen	Nominal

		merupakan campuran atau gabungan dari regimen obat obat		doxorubicin, cyclophosphamide, curacil 2. Regimen doxorubicin, foncopac 3. epirubicin, cyclophosphamide 4. epirubicin, curacil	al
--	--	---	--	---	----

3.9 Jenis Data dan Instrumen Penelitian

1. Rekam medis

Rekam medis pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah sakit Murni Teguh Medan. Pada penelitian ini akan digunakan untuk mengambil data pasien seperti nama, umur, alamat, pekerjaan, nomor telepon, siklus kemoterapi, stadium kanker, dan jenis obat kemoterapi yang digunakan.

2. kuesioner

Jenis data pada pementian ini merupakan data primer yang di peroleh dari kuesioner yang telah tervalidasi dan akan diisi oleh pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah sakit Murni Teguh Medan.

3.10 Manajemen Penelitian

3.10.1 Pengumpulan Data

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data primer dan sekunder. Pengumpulan data primer didapatkan langsung dari pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin ataupun dari keluarga pasien. Pengumpulan data primer adalah dengan pengisian kuesioner yang berisi tentang efek samping kemoterapi dan waktu ataupun siklus pemberian keberapa pertama

kali pasien mengalami efek samping tersebut. Pengumpulan data sekunder adalah data yang didapatkan melalui rekam medis berupa nama, umur, alamat, pekerjaan, nomor telepon, stadium kanker, siklus kemoterapi, obat kemoterapi yang digunakan.

3.10.2 Pengolahan Dan Analisis Data

Pengolahan dilakukan setelah mendapatkan data primer dan sekunder, kemudian dilakukan pengumpulan data, dan dilakukan perhitungan data untuk mendapatkan hasil statistik deskriptif yang di harapkan.

3.10.3 Penyajian Data

Data yang telah di dapat diolah secara deskriptif dan di deskripsikan dalam bentuk tabel untuk dapat menentukan persentase efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Murni Teguh Medan.

3.11 Analisis Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariat. Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik dari setiap variabel penelitian. Pada umumnya dalam analisis ini hanya menghasilkan distribusi frekuensi dan presentase dari setiap variabel.

$$P = F/N \times 100\%$$

Keterangan ;

P ; persentase

F : frekuensi

N : jumlah sampel