

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. LATAR BELAKANG**

Kanker payudara di seluruh dunia terjadi satu juta kasus baru tiap tahunnya, paling sering ditemukan pada wanita dan 18% dari seluruh kanker pada wanita.<sup>1</sup> Penyakit kanker merupakan masalah kesehatan di berbagai negara termasuk Indonesia berdasarkan *World Health Organization* (WHO). Kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh kanker pada perempuan (*insidence rate* 38 per 100.000 perempuan), berdasarkan data Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2002.<sup>2</sup>

Jepang dan Indonesia tahun 1988–1994 menyelenggarakan penelitian epidemiologi kanker payudara yang menunjukkan bahwa penderita kanker payudara di Indonesia terbanyak pada umur 40–50 tahun.<sup>3</sup> Pada tahun 2008 WHO mendapatkan sebanyak 548.000 mortalitas/tahun kasus kanker payudara, menempati urutan kelima setelah kanker paru, lambung, kolon dan hati.<sup>4</sup> Pada tahun 2007, *the American Cancer Society* (ACS) memperkirakan hampir 178.000 perempuan akan terdiagnosis kanker payudara. Jumlah ini ditambah dengan 2 juta perempuan yang memiliki riwayat penyakit ini. Jumlah penderita kanker payudara di Indonesia menduduki tingkat kedua setelah kanker mulut rahim.<sup>5</sup> Sensus demografi Depkes RI, September 1995, mendapati bahwa kanker payudara menduduki urutan ke-5 morbiditas penyakit menahun dan urutan ke-3 penyebab kematian.<sup>3,5</sup> Tahun 2001 di Semarang, ditemukan kasus kanker payudara

sebanyak 769 kasus dan urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Usia 45–54 tahun merupakan insiden puncak.<sup>6</sup> Pendataan di RS Kariadi belum ada yang memadai, sedangkan di instalasi rawat jalan usia penderita kanker payudara berkisar 30 – 60 tahun.

Kasus kanker, *World Health Organization* menyatakan bahwa hanya sepertiga dapat diobati, sepertiga lagi tidak dapat disembuhkan dan sepertiga sisanya dapat dicegah timbulnya.<sup>7</sup> Pengobatan kanker payudara memiliki modalitas meliputi : pembedahan, radioterapi, sitostatika/kemoterapi, imunoterapi, biologi terapi.<sup>8-12</sup> Terapi definitif lokal terdiri dari pembedahan dan radioterapi, sedangkan sitostatika bersifat sistemik. Terapi ini merupakan suatu kesatuan. Kemoterapi pada kanker payudara, keberhasilannya berdasarkan pada evaluasi secara objektif terhadap respon terapi pasca kemoterapi. Berbagai regimen/protokol kemoterapi diberikan dalam dengan respon terapi antara 22%-70%. Bagian Bedah Onkologi RS dr. Kariadi Semarang, regimen kemoterapi kombinasi yang digunakan adalah FAC/FEC (*Fluouracil, Adryamicin/Epirubicin, Cyclofosfamide*) merupakan terapi lini pertama.<sup>13</sup>

Kemoterapi seringkali dihindari oleh penderita keganasan payudara, karena adanya efek samping kemoterapi yang sangat tidak nyaman. Efek samping dapat dirasakan langsung oleh pasien maupun didapati melalui pemeriksaan laboratorium. Efek samping yang langsung dialami adalah mual, muntah, sariawan, rambut rontok, diare, sakit tenggorokan, kulit menjadi hitam. Hasil laboratorium, dapat terjadi kardiotoxik, mielosupresi, dan hepatotoksik.<sup>14</sup> Selama menjalani kemoterapi tak jarang pula, didapatkan daya imunitas yang

menurun, sehingga penderita tak jarang mengalami sakit yang lain. Oleh karena itu dibutuhkan penanganan terpadu untuk mendapatkan hasil akhir yang memuaskan bagi penderita maupun dokter. Efek samping kemoterapi sampai saat ini belum ditemukan cara yang memadai untuk mengurangi pada penderita keganasan payudara.<sup>15</sup>

Penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat kronis, yaitu dibutuhkan waktu bertahun-tahun untuk penyakit tersebut menjadi nyata. Contoh penyakit yang sering dihubungkan dengan radikal bebas adalah serangan jantung, kanker, katarak dan menurunnya fungsi ginjal. Antioksidan diperlukan untuk mencegah atau mengurangi penyakit kronis karena radikal bebas.<sup>16</sup> Mekanisme penyebab yang tepat dari kardiotoxik akibat *Anthracycline* masih belum diketahui, tetapi kebanyakan penelitian menunjukkan bahwa radikal bebas yang terlibat. Meningkatkan daya tahan tubuh selama menjalani kemoterapi, seringkali penderita mengkonsumsi makanan atau suplemen yang mengandung vitamin/zat – zat yang dipercaya dapat meningkatkan daya tahan tubuh. *Virgin coconut oil* (VCO) dapat meningkatkan sistem imun. Penelitian Mary Enig juga menemukan bahwa VCO mengandung antioksidan alami. *Virgin coconut oil* mengandung asam lemak rantai sedang yang berfungsi untuk menjaga kesehatan tubuh serta ampuh dalam menangkal berbagai penyakit, seperti kanker, penyakit jantung, kolesterol tinggi, diabetes melitus dan stroke. Minyak kelapa membantu mengurangi risiko terserang penyakit jantung.<sup>15-24</sup>

*Adriamycin* (ADM) adalah turunan *Anthracycline* dan merupakan salah satu antineoplastik yang paling sering digunakan agen dalam pengobatan

leukemia dan tumor padat. Efektivitas klinis dibatasi dosis karena efek samping beracun, seperti mielosupresi, alopecia, gangguan pencernaan dan kardiomiopati irreversible. Adriamycin menginduksi kardiotoxic terjadi dalam cara biphasic, fase akut dan fase tertunda.<sup>25</sup>

Pengobatan dengan ADM menunjukkan peningkatan produksi radikal bebas oksigen pada *cardiomyocytes*, yang secara signifikan dihambat dengan antioksidan. Kelainan elektrokardiografi (EKG) dan penurunan kontraktilitas mengkarakterisasi fase akut, sedangkan kardiotoxic tertunda menyerupai gagal jantung kongestif. Adriamycin telah dibuktikan menjadi generator ampuh radikal bebas dengan jalur enzimatis atau dalam bentuk ADM-Fe<sup>3+</sup> kompleks.<sup>25</sup> Penggunaan serum serial troponin I sebagai detektor sensitif awal dari cedera miokard akut bisa menjadi nilai dasar kemoterapi Anthracycline.<sup>26</sup>

Elektrokardiografi adalah metode diagnostik yang direkomendasikan untuk mendeteksi kardiotoxic dalam onkologi. Elektrokardiografi tersedia luas dan murah biaya pemeriksaan. Anthracycline menyebabkan perubahan aktifitas elektrik otot jantung. Perubahan EKG pada 11-29% pasien yang terdaftar selama dan sesudah pemberian Anthracycline, tetapi tergantung dari frekuensi pemantauan. Perubahan EKG akut dan aritmia 41% pasien yang terdaftar diobati dengan Anthracycline.<sup>27</sup>

Virgin coconut oil adalah minyak kelapa murni yang diperoleh dari alam yang merupakan bentuk olahan dari daging kelapa. Meningkatkan daya tahan tubuh selama menjalani kemoterapi, seringkali penderita mengkonsumsi makanan atau suplemen yang mengandung vitamin/zat-zat yang dipercaya dapat

meningkatkan daya tahan tubuh. Salah satu suplemen yang dapat digunakan meningkatkan daya tahan tubuh adalah VCO. *Virgin coconut oil* mengandung asam lemak rantai sedang yang berfungsi untuk menjaga kesehatan tubuh serta ampuh dalam menangkal berbagai penyakit, seperti kanker, penyakit jantung, kolesterol tinggi, diabetes melitus dan stroke.<sup>21-24</sup>

Dalam keadaan normal, dengan cukup ATP dan O<sub>2</sub> maka aksi radikal bebas ini akan diredam oleh aktivitas antioksidan endogen.<sup>16,17</sup> Akibat penggunaan obat kemoterapi akan terjadi kerusakan sel yang dapat berakhir dengan kematian sel. Adanya kerusakan sel akan meningkatkan produksi radikal bebas.<sup>16</sup> Pada penderita kanker dan pemakaian kemoterapi, cenderung terjadi kondisi kurang gizi, yang mengakibatkan aktivitas antioksidan endogen berkurang, sehingga tubuh perlu mendapat tambahan.<sup>28-39</sup> Penambahan energi yang dihasilkan oleh metabolisme yang menghasilkan efek stimulan seluruh tubuh. Dengan peningkatan metabolisme, sel-sel bekerja lebih efisien. *Virgin coconut oil* mengandung asam lemak rantai sedang yang berfungsi untuk membentuk sel baru dan mengganti sel yang rusak dengan lebih cepat.<sup>28</sup>

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Apakah terdapat penurunan efek kardiotoxik yang dinilai dari waktu interval PR elektrokardiografi dan kadar Troponin I serum pada kelompok pasien yang menjalani kemoterapi dan diberi suplemen VCO dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi saja.

### **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1. TUJUAN UMUM**

Membuktikan adanya penurunan kardi toksik pada kelompok pasien yang menjalani kemoterapi FAC dan diberi suplemen VCO dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi FAC tanpa diberi VCO.

#### **1.3.2. TUJUAN KHUSUS**

1.3.2.1. Membuktikan adanya penurunan kadar Troponin I serum pada kelompok pasien yang menjalani kemoterapi FAC dan diberi suplemen VCO dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi FAC saja.

1.3.2.2. Membuktikan adanya penurunan waktu interval PR elektrokardiografi pada kelompok pasien yang menjalani kemoterapi FAC dan diberi suplemen VCO dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi FAC saja.

### **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

1. Memberikan bukti ilmiah suplemen tambahan berupa VCO bagi penderita keganasan payudara yang sedang menjalani kemoterapi untuk mengurangi efek samping kemoterapi seperti kardi toksik.
2. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat menambah khasanah ilmu Bedah Onkologi.
3. Dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut.

## 1.5. ORISINALITAS PENELITIAN

**Tabel 1. Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya :**

<b>Penulis</b>	<b>Judul/penerbit</b>	<b>Hasil</b>
Nevin K.G, Rajamohan T	Virgin coconut oil supplemented diet increases the antioxidant status in rats. Departement of Biochemistry, university of Kerala, kariavattom, Thiruvananthapuram, 2006, vol.99,pp. 260-266	Dari hasil penelitian didapatkan bahwa VCO sebagai antioksidan superior dibandingkan dengan minyak kopra dan minyak kacang tanah. Study ini membuktikan bahwa VCO bermanfaat sebagai antioksidan. <sup>21</sup>
Lobna Sedky, M.D. <i>et al</i>	The value of troponin measurement in assessment of anthracycline induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Faculty of Medicine, Cairo University, Kasr El-Eini Center for Clinical Oncology, 2000, vol. 12, pp. 35-40	Analisis varians dengan pengukuran berulang menunjukkan hasil statistik tinggi yang signifikansi antara troponin I serum dasar dan pengukuran berikutnya setelah masing-masing siklus. Nilai serial konsentrasi CK-MB menunjukkan perubahan statistik yang tidak signifikan dari pengukuran dasar (awal). Selain itu, terdapat hasil statistik yang nyata antara pemendekan fraksional dasar dan nilai-nilai setelah siklus kedua, keempat dan keenam terapi. Analisis multivariat dari beragam faktor resiko yang berkaitan dengan kardi toksik menunjukkan perbedaan statistik yang signifikan antara rata-rata dosis irradiasi dikirim ke volume jantung dan troponin I serum setelah siklus 2 ( $p=0,02$ ) dan ini dapat dijelaskan oleh efek

		<p>kombinasi kemoradiasi. Dan juga, terdapat hubungan signifikan yang tinggi secara statistik antara dosis adriamisin dan kadar troponin I serum setelah siklus kemoterapi V karena efek kumulatif anthracycline (<math>p=0,0004</math>).<sup>26</sup></p>
<p>Dyah Ratna Budiani dan Yekti Wijayati Widjono</p>	<p>Efek Asam Laurat Komponen Utama VCO (Virgin Coconut Oil), Terhadap Pertumbuhan Galur Sel Kanker Payudara T47D, dan Tingkat Ekspresi P53 Mutan, KI67 dan P21.  UPT.Puskom- UPT.Perpustakaan Universitas Sebelas Maret-FK, 2007.</p>	<p>Konsentrasi asam laurat di bawah LC50 memiliki efek menekan ekspresi p53 mutan dan ki67, tidak berpengaruh terhadap ekspresi p21. Pemberian asam laurat berpengaruh terhadap penekanan jumlah mitosis.<sup>29</sup></p>
<p>Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J.</p>	<p>Penilaian <i>Anthracycline-Induced Cardiotoxicity</i> dengan Elektrokardiografi  Department of Medicine Czech Republic. Exp Oncol 2009. 31. 2. 115-117.</p>	<p>Pengobatan dengan <i>Anthracycline</i> terkait perubahan aktivitas listrik miokardium. Interval QTc memanjang merupakan resiko aritmia maligna ventrikel. Penurunan tegangan QRS dan interval QTc memanjang setelah pemberian <i>Anthracycline</i> berkorelasi dengan disfungsi LV pada ECHO. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan perubahan EKG bisa sebagai akses dan metode non-invasif pemeriksaan disfungsi LV setelah pemberian <i>Anthracycline</i>.<sup>27</sup></p>



Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya, kami meneliti pengaruh penurunan kardi toksik kemoterapi terhadap suplementasi *virgin coconut oil* pada penderita kanker payudara.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. KEGANASAN PAYUDARA

##### 2.1.1. KLASIFIKASI TNM

*Union for Internasional Cancer Control (UICC)* membuat klasifikasi TNM sebagai berikut <sup>9,30</sup>.

T = Tumor primer

T<sub>x</sub> = tumor primer tak dapat diperiksa

T<sub>0</sub> = tidak terdapat tumor primer

T<sub>is</sub> = karsinoma *in situ*

T<sub>is</sub> (DCIS) *ductal carcinoma in situ*

T<sub>is</sub> (LCIS) *lobular carcinoma in situ*

T<sub>is</sub> (paget) *paget disease*

T<sub>1</sub> = ukuran tumor  $\leq 2$  cm

T<sub>1a</sub> = ukuran tumor  $> 0,1$  cm dan  $< 0,5$  cm

T<sub>1b</sub> = ukuran tumor  $> 0,5$  cm dan  $< 1$  cm

T<sub>1c</sub> = ukuran tumor  $> 1$  cm dan  $< 2$  cm

T<sub>2</sub> = ukuran tumor  $> 2$  cm dan  $< 5$  cm

T<sub>3</sub> = ukuran tumor  $> 5$  cm

T<sub>4</sub> = semua ukuran tumor dengan ekstensi ke dinding dada atau kulit

T<sub>4a</sub> = ekstensi ke dinding dada