

T4b = edema (termasuk *peau d' orange*), atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada payudara ipsilateral

T4c = T4a dan T4b

T4d = *inflammatory carcinoma*

N = limfonodi regional

Nx = limfonodi regional tak dapat diperiksa

N0 = tak ada metastase di limfonodi regional

N1 = metastase di limfonodi aksila ipsilateral *mobile*

N2 = metastase di limfonodi aksila ipsilateral *fixed*

N2a = metastase di limfonodi aksila ipsilateral *fixed* antar limfonodi atau *fixed* ke struktur jaringan sekitarnya

N2b = metastase di limfonodi mamaria interna

N3a = metastase di limfonodi infraklavikula ipsilateral

N3b = metastase di limfonodi mamaria interna dan aksila ipsilateral

N3c = metastase di limfonodi supraklavikula

M = metastase jauh

Mx = metastase jauh tak dapat diperiksa

M0 = tak ada metastase jauh

M1 = metastase jauh

### 2.1.2. STAGING KANKER PAYUDARA

Memudahkan penatalaksanaan kanker payudara, maka dilakukan *staging* sebagai berikut : <sup>3,6,9,10,30</sup>

Stadium 0	= Tis	N0	M0
Stadium I	= T1	N0	M0
Stadium IIA	= T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	= T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	= T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium III B	= T4	N0,N1,N2	M0
Stadium III C	= Setiap T	N3	M0
Stadium IV	= Setiap T	Setiap N	M1

Kanker payudara dapat ditinjau dari modalitas terapi, dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu : <sup>3,6,10</sup>

1. Stadium 0 (Lesi *in situ* non metastase), yaitu *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS).
2. Stadium dini invasif (stadium I dan beberapa dari stadium II)

3. Stadium *intermediate* operabel (stadium II dan IIIA)
4. Stadium in operabel atau stadium lanjut lokal (stadium IIIA – IIIC)
5. Stadium lanjut (stadium IV)

## 2.2. KEMOTERAPI

Kemoterapi, penggunaan obat-obatan untuk membunuh sel kanker.<sup>32,34,35</sup>

Penggunaan kemoterapi modern mulai diperkenalkan pada awal tahun 1940an. Kemoterapi diberikan secara intravena ataupun peroral. Tujuan bagi penderita kanker dalam penggunaan kemoterapi :<sup>13,31,32,34,35</sup>

1. Terapi induksi : kemoterapi satu-satunya pilihan terapi untuk keganasan yang telah menyebar atau keganasan dimana tidak ada pilihan terapi lainnya.
2. Neoadjuvan terapi : sebelum pembedahan, untuk mengecilkan ukuran tumor.
3. Adjuvan terapi : setelah pembedahan, untuk mengurangi penyebaran atau kekambuhan.
4. Sebagai pengobatan setempat : obat kemoterapi disuntikkan langsung ke dalam tumor, misal pada kanker hati.

Neoadjuvan ataupun adjuvan kemoterapi dapat diberikan pada penderita kanker payudara.<sup>3,6,9-11</sup>

### 2.2.1. MEKANISME KERJA KEMOTERAPI

Kemoterapi bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan differensiasi sel, dengan cara menghambat pembelahan dan proliferasi sel<sup>31,32</sup> dengan tujuan meningkatkan apoptosis sel.<sup>15</sup> Obat-obat kemoterapi mempengaruhi satu atau beberapa komponen pada siklus sel. Mekanisme kerjanya meliputi :<sup>31,32</sup>

1. Menghambat atau mengganggu sintesis DNA dan atau RNA dengan cara menghambat ketersediaan purin dan pirimidin.
2. Merusak replikasi DNA dengan adanya gug alkil yang tidak stabil
3. Mengganggu transkripsi DNA dengan cara mengikat langsung obat dengan DNA
4. Mencegah mitosis dengan cara mengikat tubulin dan mencegah pembentukan *spindle* mitosis.

Obat-obat kemoterapi bekerja secara spesifik non siklus sel dan spesifik siklus sel (fase M, S, G1, G2).<sup>30,31</sup> Obat-obat kemoterapi berdasarkan cara kerja obat pada fase siklus sel dibedakan menjadi :<sup>11,31-34</sup>

1. *Alkylating agent* (*Cisplatin* dan *Cyclophosphamide*), merupakan spesifik non siklus sel. Bekerja dengan cara memberikan gugus *alkyl* yang tidak stabil untuk berikatan dengan DNA, sehingga merusak replikasi DNA. Umumnya bekerja pada fase G1 atau mitosis namun pada dosis tinggi dapat bekerja pada G0.
2. Golongan antimetabolit (*Fluorouracil* dan *Methotrexate*), bekerja secara spesifik pada fase sintesis DNA dan RNA.

3. Obat kemoterapi yang membunuh sel kanker dengan cara menghalangi mitosis, secara inhibisi fungsi chromatin. Ada 2 golongan, yang pertama adalah golongan *topoisomerase inhibitors*, yaitu : *Bleomycin*, *Doxorubicin*. Golongan kedua adalah penghambat *microtubule*, yaitu : *Doxetacel*, *Vincristin*.
4. Sebagai antibiotika yang mengikat DNA secara ikatan kompleks, yang dikenal sebagai golongan *Antracycline*, yaitu : *Mytocin C*.
5. Sebagai hormon (estrogen, progestin, anti estrogen, androgen).
6. Golongan yang belum jelas kerjanya (Nitrosurea).

Mekanisme kerja *Antracycline* dalam membunuh sel kanker adalah dengan cara merusak langsung DNA pada sel kanker sedangkan produksi radikal bebas merupakan mekanisme sampingan dari *Antracycline*. Mekanisme sampingan ini banyak menyebabkan efek samping pada sel sehat termasuk kardiotosik. Penggunaan obat-obat kemoterapi mengakibatkan kerusakan pada sel tumor maupun sel sehat. Tujuan penggunaan obat kemoterapi adalah kerusakan pada sel tumor. Kerusakan yang terjadi pada sel sehat memberikan manifestasi berupa efek samping sehingga dengan pemberian suplemen diharapkan dapat mengurangi efek samping kemoterapi dengan tanpa mengurangi efektifitas membunuh sel kanker.<sup>15</sup>

### **2.2.2. PEMILIHAN OBAT KEMOTERAPI**

Harus diperhatikan dalam memberikan obat kemoterapi :<sup>11,13,31-34</sup>

1. Indikasi yang tepat
2. Jenis obat yang tepat

3. Dosis yang tepat
4. Waktu yang tepat
5. Cara pemberian yang tepat
6. Waspada efek samping obat

Membutuhkan waktu yang cukup lama dalam pemberian kemoterapi. Biasanya dinamakan dengan istilah siklus. Satu siklus terdiri dari masa pemberian obat, yang biasanya bervariasi antara 1-5 hari, yang setelah itu dilanjutkan dengan masa istirahat. Masa istirahat ditentukan berdasarkan lamanya kejadian efek samping. Oleh karena itu, biasanya lama interval istirahat adalah 3-4 minggu.<sup>13,31</sup> Pemberian kemoterapi dapat dilakukan sebanyak 4-8 siklus, sesuai dengan tujuan pemberian kemoterapi tersebut.<sup>14</sup>

Waktu pemberian kemoterapi ditentukan oleh :<sup>11,32</sup>

1. Tipe keganasan
2. Obat-obatan yang digunakan
3. Respon terhadap obat kemoterapi

Kemoterapi yang diberikan biasanya merupakan suatu kombinasi. Tujuan utama pemberian kemoterapi kombinasi adalah untuk mencegah timbulnya sel kanker yang resisten.<sup>31,32,34,35</sup> Kemoterapi sampai saat ini tidak ada yang dapat menghancurkan sel kanker secara tuntas atau 100%. Setiap kali obat kemoterapi diberikan, paling banyak 99,9% sel kanker yang mati. Menggunakan kemoterapi kombinasi, diharapkan semakin banyak sel kanker yang dapat mati. Pemberian kemoterapi kombinasi akan menyebabkan bertambahnya kejadian dan kualitas efek samping.

Kemoterapi kombinasi yang digunakan untuk keganasan payudara adalah<sup>14,33,34</sup>

1. CMF (*Cyclofosfamide, Methotrexate* dan *5 – FU*)
2. FEC (*Epirubicin, cyclofosfamide* dan *5 – FU*)
3. E-CMF (*Epirubicin*, yang digabung dengan CMF)
4. AC (*Doxorubicin (Adriamycin), Cyclofosfamide*)
5. MMM (*Methotrexate, Mitozantrone, Mitomycin*)
6. MM (*Methotrexate* dan *Mitozantrone*)

Bagian Bedah Onkologi RS dr. Kariadi Semarang, regimen kombinasi kemoterapi yang digunakan adalah CAF/CEF (*Cyclofosfamide, Adryamicin/Epirubicin, 5-Fluorouracil*) sebagai terapi lini pertama.

### **2.2.3. EFEK SAMPING KEMOTERAPI**

Selain membunuh sel kanker, kemoterapi juga membunuh sel pada berbagai jaringan sehat.<sup>13,31,32</sup> Sel yang paling banyak mengalami kerusakan adalah sel yang mempunyai daya proliferasi tinggi, seperti traktus gastrointestinal, sumsum tulang, dan folikel rambut.<sup>13,14,31-34</sup>

Efek samping lainnya yang jarang terjadi tapi tak kalah pentingnya adalah kerusakan otot jantung, sterilitas, fibrosis paru, kerusakan ginjal, kerusakan hati, sklerosis kulit, reaksi anafilaksis, gangguan syaraf, gangguan hormonal, perubahan genetik yang dapat mengakibatkan kanker baru.<sup>13,14,33-35</sup>

Bagian Bedah Onkologi RS dr. Kariadi Semarang, regimen kemoterapi yang digunakan adalah CAF/CEF (*Cyclofosfamide, Adryamicin/Epirubicin, 5-*

*Fluorourasil*) sebagai terapi lini pertama. Oleh karena itu, kemungkinan efek samping yang dapat terjadi adalah :

**Tabel 2. Efek Samping Regimen CAF/CEF**

Obat	Efek segera	Efek lambat
Adrimicin	Mual muntah	Myelosupresi, alopesia, mucositis, kardiotoxik
Epirubicin	Mual muntah	Myelosupresi, alopesia, kardiotoxik, hepatotoksik
Cyclofosfamide	Mual muntah	Myelosupresi, chemical cystitis, alopesia, karsinogen, hepatotoksik
5-Fluorouracil	Mual diare	Myelosupresi, angina

Dikutip dari : Gianni Baretta. Cancer Treatment Medical Guide. Ed ke-10. Farmitalia Carlo Erba-Erbamont. Milan. Italy.1991

Kardiotoxik adalah relatif sering dan berpotensi komplikasi serius dari pengobatan onkologi. *Anthracycline* mewakili beberapa obat antikanker yang umum digunakan. Efek samping penggunaan *Anthracycline* adalah mielosupresi dan kardiotoxik. *Anthracycline* terkait dengan kardiotoxik baik akut dan kronis. Kardiotoxik kronis dalam bentuk gagal jantung kongestif tergantung dosis dan terjadi 4-8 minggu setelah dosis terakhir *Anthracycline*, meskipun mungkin terjadi selama pengobatan atau beberapa tahun kemudian. Kardiotoxik tergantung dari bertambahnya usia (>70 tahun), jenis kelamin perempuan, kemoterapi kombinasi, radiasi mediastinum, penyakit jantung sebelumnya, hipertensi, penyakit hati dan hipotermi. Mekanisme penyebab yang tepat dari kardiotoxik akibat



*Anthracycline* masih belum diketahui, tetapi kebanyakan penelitian menunjukkan bahwa radikal bebas yang terlibat. Perubahan otot jantung setelah terapi *Anthracycline* termasuk hilangnya sel otot jantung oleh nekrosis atau apoptosis, kehilangan myofibrillar, distensi retikulum sarkoplasma dan pembengkakan mitokondria. Manifestasi kardi toksik dari *Anthracycline* termasuk berbagai ragam *tachyarrhythmias*, *AV block*, akut *bundle branch block* sebagai bentuk kegagalan kronis kongestif sebagai manifestasi kronis. Berbagai macam cara yang direkomendasikan untuk monitor kardi toksik dalam onkologi.<sup>27,36,37</sup>

Beberapa mekanisme yang menyebabkan perubahan status gizi akibat asupan diet nutrisi yang tidak adekuat pada penderita penyakit keganasan adalah .<sup>17-19</sup>

- *Early satiety* (adanya rasa cepat kenyang segera setelah makan)
- *Food aversion* (adanya ketidaksukaan pada makanan tertentu)
- *Taste alteration* (adanya perubahan terhadap rasa, yaitu setiap makanan terasa hambar)
- Obat kemoterapi yang mengakibatkan mual, muntah, diare, konstipasi, sariawan, nyeri saat menelan, yang menyebabkan asupan diet berkurang
- Pertumbuhan sel tumor menyebabkan terjadinya perubahan metabolisme terhadap nutrien dan vitamin

Akibat ketidakseimbangan nutrisi juga mempengaruhi berat ringannya efek samping kemoterapi. Karena hal ini perlu diberikan suplemen untuk mendukung nutrisi penderita.

### **2.3. VIRGIN COCONUT OIL**

*Virgin coconut oil* merupakan minyak kelapa murni yang diperoleh dari alam, bentuk olahan dari daging kelapa. Untuk 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 strok.<sup>22-25</sup>

#### **2.3.1. MANFAAT DAN KANDUNGAN VIRGIN COCONUT OIL**

Komponen utama VCO adalah asam lemak jenuh sekitar 90% dan asam lemak tak jenuh sekitar 10%. Asam lemak jenuh VCO didominasi oleh asam laurat yang memiliki rantai C<sub>12</sub>. *Virgin coconut oil* mengandung ±53% asam laurat dan sekitar 7% asam kapriat. Keduanya merupakan asam lemak jenuh rantai sedang yang biasa disebut *medium chain fatty acid* (MCFA), sedangkan menurut Price (2004), VCO mengandung 92% lemak jenuh, 6% lemak mono tidak jenuh dan 2% lemak poli tidak jenuh.<sup>40</sup>

Sama seperti yang terdapat pada Air Susu Ibu (ASI) yang memberikan perlindungan kepada sang bayi, asam laurat juga dibutuhkan manusia dewasa. Bagi manusia dewasa membutuhkan asam ini rata-rata 24 g per hari, yang berarti

setara dengan tiga sendok makan VCO, artinya dalam satu hari VCO dapat dikonsumsi sebanyak tiga kali.<sup>40</sup>

### **2.3.2. VIRGIN COCONUT OIL SEBAGAI ANTIOKSIDAN**

Pada saat ini dikenal dan terdapat banyak sekali antioksidan yang berada di alam, maupun secara endogen telah tersedia dalam tubuh manusia. Antara lain berbentuk vitamin, *glutathione* dan beberapa antioksidan dengan berat molekul rendah, enzim serta hormon yang berperan sebagai antioksidan, dan ada berbagai preparat antihipertensi, statin serta berbagai lipid antioksidan.<sup>24</sup>

Asam laurat merupakan suatu asam lemak jenuh dengan rantai karbon sedang (memiliki 12 atom karbon), termasuk *medium chain fatty acid* (MCFA). *Medium chain fatty acid* di dalam tubuh mempunyai sifat unik, yaitu tidak membutuhkan enzim untuk percepatan saat menembus dinding mitokondria sehingga proses metabolisme tubuh akan meningkat dan energi dihasilkan dengan cepat dan efisien. Penambahan energi yang dihasilkan oleh metabolisme itu menghasilkan efek stimulan di seluruh tubuh. Manfaat lain dapat meningkatkan tingkat energi kita dan seiring dengan peningkatan metabolisme adalah peningkatan daya tahan terhadap penyakit dan percepatan penyembuhan dari sakit. Dengan peningkatan metabolisme, sel-sel kita bekerja lebih efisien. *Medium chain fatty acid* membentuk sel-sel baru serta mengganti sel-sel yang rusak dengan lebih cepat.<sup>40</sup>

### **2.3.3. PEMBUATAN VIRGIN COCONUT OIL**

Pembuatan VCO diekstrak secara langsung dari daging kelapa segar. Ada dua cara utama pembuatan VCO yaitu yang pertama dengan pengeringan cepat dimana daging buah kelapa dipanaskan dan minyak kelapa diperas secara mekanik. Cara yang kedua adalah dengan cara basah, didapatkan ekstrak susu dari kelapa segar melalui pemerasan kemudian dipisahkan air dari minyak. Ada beberapa cara pemisahan air dari minyak, cara yang sering digunakan adalah fermentasi, menggunakan enzim dan secara mekanik.<sup>22, 23</sup> *Virgin coconut oil* yang digunakan dalam penelitian ini adalah VCO yang dibuat dengan cara basah, didapatkan dari ekstrak susu kelapa segar melalui pemerasan kemudian dipisahkan air dari minyak secara mekanik dan dikemas dalam bentuk kapsul serta sudah mendapat sertifikasi dari badan POM RI.

### **2.3.4. DOSIS DAN TOKSISITAS VIRGIN COCONUT OIL**

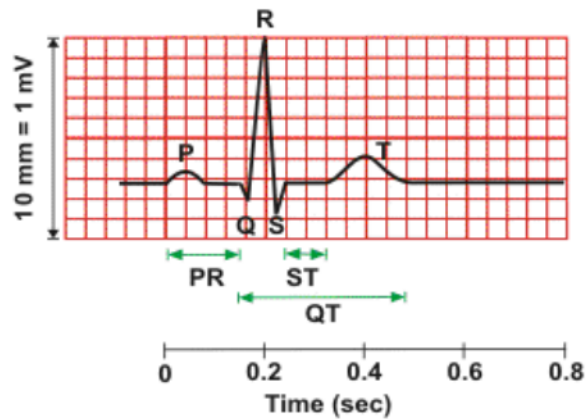
Berbagai hasil penelitian didapatkan dosis VCO yang optimal adalah 3-4 sendok makan per hari pada orang dewasa, ini setara dengan 24 gram asam laurat. Bila dalam bentuk kapsul maka dosisnya adalah 24 gram (3 x 2 kapsul) sehari dan lama pemberian supaya didapatkan efek kerja adalah setelah minimal 2 minggu pemberian. Minyak kelapa merupakan bahan yang sudah rutin dikonsumsi setiap hari dan dari penelitian tidak didapatkan adanya toksisitas dan efek samping dari konsumsi VCO.<sup>22</sup>

#### 2.4. INTERVAL PR ELEKTROKARDIOGRAFI

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

Gelombang P merupakan gelombang depolarisasi yang menyebar dari *node* SA seluruh atrium, dan dalam durasi 0,08-0,1 detik (80-100 ms). Isoelektrik singkat (tegangan nol) periode setelah gelombang P muncul dimana gelombang menjalar dalam AV *node* (dimana kecepatan konduksi lambat). Rerata atrial dapat dihitung dengan menentukan interval waktu antara gelombang P.<sup>41</sup>

Periode waktu awal gelombang P ke kompleks QRS disebut interval PR yang durasinya 0,12-0,2 detik. Interval ini merupakan waktu antara terjadinya depolarisasi atrium dan terjadinya depolarisasi ventrikel. Jika interval PR > 0,2 detik, ada blok konduksi AV, disebut juga sebagai blok jantung tingkat pertama.<sup>41</sup>



P wave (0.08 - 0.10 s)      QRS (0.06 - 0.10 s)  
P-R interval (0.12 - 0.20 s)    Q-T<sub>c</sub> interval (≤ 0.44 s)\*  
\*QT<sub>c</sub> = QT / √RR

**Gambar 1. Interval PR elektrokardiografi**

## 2.5. KADAR TROPONIN I

Troponin adalah protein yang ditemukan di otot rangka dan jantung. Diidentifikasi ada 3 subunit : Troponin I, Troponin T dan Troponin C. Troponin I adalah spesifik untuk otot jantung nekrosis. Kadar troponin jantung normal sangat rendah sehingga tidak terdeteksi pada kebanyakan tes darah. Kadar Troponin I normal < 10 µg/L. Serum meningkat 4-8 jam setelah onset sakit dada, puncak pada 12-16 jam dan kembali ke *baseline* dalam waktu 5-9 hari.<sup>42-43</sup>