

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Kanker

2.1.1 Definisi Kanker

Kanker adalah sel yang tumbuh secara terus-menerus secara tidak terkendali, tidak terbatas, dan tidak normal (abnormal). Secara normal, seluruh tubuh melakukan pembelahan untuk membentuk jaringan sel yang kompak demi terciptanya keseimbangan tubuh. Selain melakukan pembelahan, sel juga memiliki teknik membaca pesan yang sama demi menjalankan fungsi sebagai satu-kesatuan (Supriyanto,2014).

Kanker adalah suatu penyakit pertumbuhan sel, yang akibat adanya kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Pembelahan sel ini tidak terkendali, sel-sel tersebut kemudian menyerang dan merusak jaringan biologis lainnya baik dengan dengan pertumbuhan secara langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (Sukardja, 2010).

Kesimpulan dari penjelasan diatas yaitu kanker merupakan proses terjadinya perubahan sel yang abnormal secara berlebihan sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan tubuh yang normal akan mati. Hal ini dapat memicu sel kanker terus tumbuh dan tidak terkendali juga tidak pernah mati.

2.1.2 Etiologi

Supriyanto (2014) mengatakan bahwa Kanker disebabkan oleh banyak faktor, dan berkembang dalam waktu bertahun-tahun. Berikut adalah factor-faktor yang paling sering menyebabkan timbulnya kanker :

1. Virus

- (a) Virus Human Paapilloma (HPV), virus yang diduga sebagai penyebab kanker serviks.
- (b) Virus Hepatitis B dan C, keduanya diduga sebagai penyebab terjadinya kanker hati.
- (c) Virus Epstein-Bar, penyebab kanker hidung dan tenggorokkan
- (d) Virus HIV (*Human Immunodeficiency virus*), merupakan penyebab limfoma dan kanker darah lainnya.

2. Bakteri

- (a). Parasite *Schistosoma* atau *Bilharzia* dapat menyebabkan kanker kandung kemih
- (b). Infeksi *Clonorchis sinensis*, merupakan penyebab penyakit pancreas dan saluran empedu
- (c). *Helicobacter pylori*, merupakan penyebab kanker lambung

3. Zat-zat kimia (karsinogen)

Bahan-bahan yang termasuk kedalam karsinogenik diantaranya asap rokok, asbestos, dan alcohol. Selain itu, zat kimia yang terdapat pada makanan yang diproses berlebihan, seperti makanan yang digoreng dalam rendaman minyak ulang pakai, diasap, atau dibakar. Bisa juga makanan mengandung

pengawet dan pewarna, dan makan yang terkontaminasi logam berbahaya, seperti merkuri pada seafood.

4. Paparan Sinar Ultraviolet (UV)

Paparan radiasi sinar ultraviolet (UV) dari matahari secara berlebihan, khususnya antara pukul 10.00-14.00 dapat menyebabkan kulit terbakar. Kerusakan permanen terhadap kulit dan mata dalam jangka panjang berpotensi menyebabkan kanker kulit.

5. Ketegangan atau Stress

Stress kronis dapat melemahkan system kekebalan tubuh seseorang yang pada akhirnya dapat menjadi salah satu faktor pencetus terjadinya kanker, seperti Kaposi sarcoma dan beberapa jenis limfoma (kanker getah bening). Stress juga berpengaruh negative terhadap pengeluaran hormone endokrin, yaitu hormone yang mengatur perbaikan DNA yang mengatur pertumbuhan sel.

6. Hormon

Terapi hormone telah digunakan selama bertahun-tahun oleh wanita menopause untuk meringankan gejala dan menghambat gejala osteoporosis. Namun, hal ini bukan tanpa efek samping. Karena ada kaitannya antara pengguna terapi hormone (kombinasi progeteron dan estrogen atau estrogen saja). Dengan meningkatkan risiko terkena kanker payudara dan kanker ovarium pada wanita.

7. Faktor Genetic

Sekitar 5-10% kasus kanker merupakan penyakit yang diturunkan. Pada keluarga tertentu, gen abnormal dapat diwariskan. Jenis kanker yang

diwariskan dalam keluarga antara lain kanker payudara, ovarium, prostat, atau kolon (usus besar).

Menurut (Sukardja, 2010) Kanker disebabkan adanya genom abnormal, yang menimbulkan salah atur, lebih atau kurang aturean. Gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel itu disebut protoonkogen dan suppressor gen, terdapat pada semua chromosom dan banyak jumlahnya. Protoonkogen yang telah mengalami perubahan sehingga dapat menimbulkan kanker disebut onkogen. Kerusakan itu dapat terjadi pada saat fertilisasi, tetapi umumnya setelah embryogenesis, setelah sel itu mengadakan diferensiasi atau setelah dewasa. Kerusakan mutasi dalam arti luas, seperti :

- 1) Perubahan urutan nukleotida
- 2) Tambahan (addition) nukleotida
- 3) Sisipan (insertion) nukleotida
- 4) Pengurangan (deletion) nukleotida
- 5) Perpindahan (translokasi) gen
- 6) Persilangan (transposisi) sebagian Chromosom, dsb.

2.1.3 Gejala Kanker

Supriyanto (2014) menjelaskan pada stadium awal, biasanya kanker tidak menimbulkan gejala. Gejala kanker baru muncul ketika telah berkembang menjadi besar dan menekan organ-organ disekitarnya. Namun, ada beberapa gejala umum yang biasanya semakin lama semakin buruk diantaranya :

1. Rasa sakit atau nyeri yang kerap datang serta semakin memburuk dan sulit diobati, yang merupakan system tahap lanjut penyakit kanker.
2. Sering demam yang terlihat dalam tahap-tahap lanjut, terutama bila kanker mempengaruhi system kekebalan dan mengurangi pertahanan terhadap infeksi.
3. Rasa lelah yang berlebihan
4. Perubahan warna kulit, sehingga kulit menguning, memerah, gatal-gatal atau pertumbuhan rambut yang berlebihan.
5. Perubahan dalam kebiasaan buang air besar atau kecil
6. Perubahan warna kulit tubuh atau wajah yang menetap (kuning, merah, atau cokelat)
7. Penurunan bobot badan secara signifikan (diatas 10kg) dalam waktu singkat (hitungan bulan) tanpa sebab yang jelas.

Selain tanda-tanda yang bersifat umum, perlu diketahui tanda-tanda kanker yang bersifat khusus. Diantaranya sebagai berikut :

1. Adanya benjolan yang tumbuh dan membesar di permukaan kulit atau di organ lain.
2. Adanya borok yang tak kunjung sembuh
3. Perdarahan tidak normal dan sering terjadi, seperti flek atau perdarahan diluar siklus menstruasi, mimisan, atau batuk memburuk dan batuk berdarah.
4. Perubahan dalam kebiasaan buang air besar dan kecil
5. Kesulitan mencerna atau menelan makanan

6. Batuk atau suara parau yang tidak kunjung hilang
7. Terdapat masalah pendengaran.

2.1.4 Jenis-jenis kanker

Supriyanto (2014) mengatakan bahwa Kanker dapat menyerang semua jenis organ tubuh, sehingga ada banyak maca-macam kanker yang dapat menjadi faktor kematian utama, diantaranya:

- a. Kanker payudara
- b. Kanker serviks
- c. Kanker Hati
- d. Kanker kulit
- e. Kanker usus besar
- f. Kanker Esophagus
- g. Kanker Prostat
- h. Leukemia
- i. Kanker paru-paru
- j. Kanker ovarium
- k. Kanker otak
- l. Kanker colon
- m. Kanker tulang
- n. Kanker Hati
- o. Kanker Mata, dsb.

2.1.5 Patofisiologi

Sukardja (2010), menjelaskan semua sel baik yang normal maupun sel kanker membelah dalam diri suatu siklus sel. Namun, sel-sel yang normal didalam tubuh berada pada keseimbangan antara kecepatan sel-sel tersebut untuk membelah dan membentuk sel-sel baru dengan kecepatan kematian sel. Secara umum, sel-sel didalam tubuh terbagi menjadi 3 kelompok yaitu :

- a). Kelompok sel yang aktif berpoliferasi
- b). Kelompok sel yang berdiferensiasi
- c). Kelompok sel yang tidak aktif berfoliferasi (G_0) yang dapat masuk kedalam siklus sel dengan stimulasi tertentu.

Setiap sel memulai pertumbuhannya selama fase pasca-miotic (G_1) dimana enzim-enzim yang penting untuk produksi DNA, RNA, dan protein lain diproduksi. Fase ini diikuti oleh fase sintesis DNA (S). setelah sintesis DNA lengkap, sel masuk fase pra-miotik (G_2) dimana terjadi sintesis protein dan RNA lebih lanjut. Fases ini diikuti fase mitosis (M) dimana pembelahan sel terjadi, satu sel akan membelah menjadi dua sel. Sel kemudian memasuki fase G_1 kembali. Sel yang berada pada fase G_1 dapat memasuki fase istirahat (G_0).

Kanker muncul dari lesi genetic yang menyebabkan pertumbuhan atau pembelahan sel yang berlebihan yang tidak diiringi dengan kematian sel yang adekuat. Kegagalan diferensiasi selular menyebabkan perubahan posisi selular dan kapasitas untuk untuk berproliferasi. Secara normal, sel-sel akan dirangsang

untuk memasuki siklus sel dari G_0 atau tetap berada di siklus sel bawah pengaruh sinyal-sinyal tertentu seperti oleh faktor pertumbuhan, sitokin dan hormone. Sel kemudian memasuki G_1 dan fase S setelah melalui titik pemeriksaan untuk memastikan bahwa gen-nya siap melakukan replikasi. Enzim-enzim kinase tergantung *siklin* (*cyclin-dependent kinase, CDKs*) adalah enzim yang berperan mengatur perjalanan sel memasuki setiap fase dalam siklus sel. Salah satu titik pemeriksaan terpenting agar sel dapat memasuki fase S adalah yang diatur oleh produk dari gen pensupresi tumor p53. Produk gen ini merupakan inhibitor CDK 4 dan 6. Enzim CDK 4 dan 6 yang teraktivasi akan menfosforilasi produk gen renoblastoma (pRb). pRb yang terfosforilasi akan melepaskan E2FS yang berperan dalam menyelesaikan replikasi DNA selama fase S. selama fase G_2 , CDK2 bersama-sama dengan siklin A dan E memastikan bahwa sintesis DNA yang benar telah lengkap. Sel selanjutnya akan memasuki fase M dibawah pengaruh CDK1 dan siklin B.

Poliferasi sel kanker juga diatur oleh protoonkogen yang dalam keadaan aktif akan menyebabkan pertumbuhan sel. Onkogen dapat menjadi 2 kelompok, 1) onkogen yang bekerja di sitoplasma untuk mengganggu sinyal faktor pertumbuhan normal, *ras*, *raf*, dan enzim tirosin kinase dari *src*, *erbB* *tau* *sis*; 2) onkogen inti, yang mengubah kontrol transkripsi gen, seperti *jum*, *fos*, *myc*, dan *myb*. Gen pensupresi tumor, seperti p53 dan pRb bekerja menghambata atau mencegah terjadinya pertumbuhan sel yang tidak teratur akibat aktivitas proto-onkogen tersebut. Selanjutnya, kapasitas sel untuk membelah diatur oleh aktivitas telomerase yang mengatur replikasi kromosom. Kapasitas invasi dan

metastasis dipengaruhi oleh kerjasama antara metaloprotease untuk menarik sel stroma pejamu pada tempat invasi melalui tumor-*induced* angiogenesis.

2.1.6 Deteksi Dini Kanker

Jenis kanker	Populasi	Tes dan Prosedur	Frekuensi pemeriksaan
Kanker payudara	Wanita usia diatas 20 tahun	SADARI (Pemeriksaan payudara sendiri)	Sejak usia 20 tahun, wanita diharapkan melakukan SADARI. Apabila ditemukan kelainan, harap segera melakukan konsultasi dengan dokter
		PPK (pemeriksaan payudara dengan klinis)	(a). Untuk wanita berusia diatas 20 tahun atau 30 tahun, PPK sebaiknya dilakukan setiap 3 tahun sekali sebagai bagian dari pemeriksaan kesehatan periodic. (b). Wanita berusia diatas 40 tahun, PPK sebaiknya dilakukan setiap tahun

			sebagai bagian dari pemeriksaan kesehatan periodic setiap tahunnya.
		<i>Memografi</i>	<i>Memografi sebaiknya mulai dilakukan sejak usia 40 tahun. Sebaiknya perlu dilakukan pemeriksaan payudara secara klinis sebelum di mamografi.</i>
Kanker Kolorektal	Pria dan wanita berusia diatas 50 tahun	<i>Stool DNA Test</i>	(a). Bertujuan untuk mengamati apakah DNA yang terlepas melalui feses adalah DNA kanker (b). sebaiknya mulai dilakukan sejak usia 50 tahun dan dilakukan secara rutin setiap tahun.
		FOBT dan <i>Flexible Sigmoidoscopy</i>	(a). FOBT dan <i>Flexible Sigmoidoscopy</i> sebaiknya mulai dilakukan sejak umur 50 tahun (b). FOBT dilakukan

			secara periodic setiap tahun, sedangkan <i>Flexible Sigmoidoscopy</i> dilakukan setiap 5 tahun
		<i>Double-contrast Barium Enema</i>	Mulai dilakuakn pada usia 50 tahun dan dilakukan secara periodic setiap 5 tahun
		<i>Colonoscopy</i>	Mulai dilakukan pada usia 50 tahun dan dilakukan periodic setiap 10 tahun
		<i>CT Colonography</i>	Mulai dilakukan pada usia 50 tahun dan dilakukan periodic setiap 5 tahun.
Kanker prostat	Pria berusia diatas 50 tahun	<i>Digital Rectal Examination (DRE) dan prostate-spezifik Antigen test (PSA)</i>	Mulai dilakukan saat usia 50 tahun bagi pria yang memiliki risiko rata-rata dan yang memiliki harapan hidup setidaknya selama 10 tahun.
Kanker	Wanita berusia	<i>Tes pap Smear</i>	(a). dimulai 3 tahun sejak

serviks	diatas 28 tahun		<p>pertama kali berhubungan intim, tetapi tidak dari usia 21 tahun. Skrining dilakukan dengan test pap smear setiap tahun</p> <p>(b). wanita berusia 30 tahun dengan hasil tes pap smear selama 3 tahun berurutan adalah normal, dapat melakukan skrining setiap 2 atau 3 tahun dengan tes pap smear saja atau setiap 3 tahun bersamaan dengan test HPV DNA.</p> <p>(c). Wanita berusia 70 tahun atau lebih yang memiliki tiga atau lebih hasil tes pap smear normal atau tidak ditemukan kelainan 10 tahun terakhir serta</p>
---------	-----------------	--	---

			wanita yang telah diangkat rahim secara total dapat memilih untuk tidak melakukan skrining.
Kanker Endometrial	wanita usia menopause	wanita pada usia menopause hendaknya menyadari risiko dan gejala kanker endometrium. Disarankan untuk melakukan konsultasi dengan dokter apabila menemukan adanya perdarahan atau noda darah abnormal.	

Sumber : Cancer Fast and Figures (2009) by American Cancer .Society

2.1.7 Stadium Kanker

Beberapa jenis kanker memang memiliki stadium tertentu yang berbeda dengan yang lain. Namun secara umum, dokter biasanya menggunakan dasar sistem TNM dalam menentukan stadium pada kanker. TNM (*tumor formation, lymph node involvement, dan metastasis*) mempermudah dokter dalam mendiagnosis stadium kanker pada pasien.

Meskipun demikian, pasien biasanya perlu melakukan tes lebih lanjut untuk mengetahui kondisi stadium yang dideritanya. Simak penjelasan lengkap mengenai lima jenis stadium pada kanker seperti yang dikutip dari *Live Strong* (17/04) berikut ini.

Stadium Kanker	Keterangan
Stadium 0	Gejala awal dari stadium 0 pada kanker biasanya ditunjukkan dengan adanya ketidaknormalan sel pada bagian tubuh tertentu.
Stadium I	Sel-sel yang tidak normal mulai berkumpul membentuk jaringan yang bersifat kanker. Hal tersebut merupakan tanda dari stadium I pada kanker yang biasanya masih bisa disembuhkan.
Stadium II	Kanker stadium II ditandai dengan adanya jaringan yang berkembang menjadi tumor kecil. Meskipun demikian, biasanya stadium II pada kanker belum terlalu menyebar pada organ di tubuh pasien.
Stadium III	Setelah tumor berkembang dan bersifat ganas, maka pasien didiagnosis telah terserang kanker stadium III.
Stadium IV	Stadium akhir pada kanker ini ditandai dengan beberapa bagian organ dalam tubuh yang telah terserang sel kanker. Selain itu, kanker stadium IV biasanya paling susah disembuhkan.

Sumber : Cancer Fast and Figures (2009) by American Cancer .Society

2.1.8 Diagnosis Kanker

Sukardja (2010) diagnosa kanker ialah usaha untuk mengidentifikasi jenis kanker yang diderita dengan cara pemeriksaan tertentu secara *lege artis*.

2.1.8.1 Macam-macam diagnosa

Untuk penderita dengan neoplasma ada 2 diagnosa, yaitu :

- a. Diagnosa Klinik atau Topografi

- 1) Diagnose utama (morbiditas utama), ialah penyakit karena tumor itu sendiri.
- 2) Diagnose komplikasi, ialah penyakit komplikasi utama
- 3) Diagnose sekunder (co-morbiditas), ialah penyakit-penyakit lain yang tidak ada hubungannya dengan penyakit neoplasma, tetapi mungkin dapat mempengaruhi prognose atau terapinya.

Dasar diagnosa klinik suatu kanker yaitu ada plaque, tumor atau ulkus seperti :

- 1) Tumbuh progresif
- 2) Hipervaskuler atau ada neovaskularisasi
- 3) Rapuh dan mudah berdarah
- 4) Menunjukkan infiltrasi
- 5) Ada tanda-tanda metastase

b. Diagnosa patologi atau Morfologi

Diagnose patologi atau morfologi didasarkan atas hasil pemeriksaan mikroskopi. Nomenklatur diagnose patologi didasarkan atas histogenesis tumor. Dalam diagnose patologi dianjurkan supaya dicantumkan :

- 1) Jenis histologi tumor
- 2) Sifat tumor
- 3) Derajat diferensiasi sel.

Dasar diagnosa patologi yaitu pada pemeriksaan mikroskopi, terdapat :

- 1) Struktur sel yang khas untuk sel kanker
- 2) Banyak sel yang menunjukkan mitose
- 3) Struktur jaringan yang distorsi
- 4) Infiltrasi sel kanker ke jaringan sekitar atau pembuluh darah

2.1.8.2 Pemeriksaan Kanker

Table 1 : Pemeriksaan pada diagnosa kanker

No	Pemeriksaan Non Mikroskopis	No	Pemeriksaan Mikroskopis
1	Klinik saja	5	Hematologi dan sitology
		6	Histologi metastase
		7	Histologi tumor primer
		8	Autopsy dengan Histologi
2	Penunjuk klinik 1. Radiologi 2. Laboratorium 3. Endoskopis 4. EEG 5. Lain-lain		
4	Operasi eksplorasi		
5	Test imunologi atau biokimia		

Sukardja (2010) juga menjelaskan apabila pemeriksaan kanker sudah mencapai pada tindakan biopsy dan menunjukkan hasil positif kanker, maka akan diteruskan dengan pemeriksaan lanjutan untuk menganalisis tahap

perkembangan sel-sel kanker ke pembuluh darah getah bening atau organ tubuh lainnya. Berikut beberapa pemeriksaan perkembangan beberapa jenis kanker :

- a) X-Ray dada untuk memeriksa penyebaran kanker ke paru-paru
- b) *Bone Scan* (scan tulang) untuk memeriksa ada tidaknya penyebaran kanker tulang
- c) Tes penanda tumor CA 15-3 dan CEA melalui pengambilan sampel darah. Bertujuan untuk mengetahui penyebaran tumor ke organ pencernaan atau risiko kekambuhan.
- d) Pemeriksaan pap smear atau pengambilan cairan vagina untuk pemeriksaan kanker serviks
- e) *Colposcopy* atau teropong leher rahim
- f) Tes penanda tumor SCC dan CEA untuk melihat penyebaran kanker ke paru-paru dan usus besar.
- g) Pemeriksaan CT scan spiral bagi kanker paru
- h) Pengambilan sampel sputum untuk diperiksa di laboratorium
- i) Pemeriksaan Bronskopi atau teropong paru-paru
- j) Pemeriksaan darah PTH untuk mendeteksi kanker paru atau kanker pleura
- k) Pemeriksaan mediastinoskopi untuk mendeteksi penyebaran kanker ke getah bening.
- l) Guaiac Fecal Occult Blood Test (gFOBT) yaitu pemeriksaan ada tidaknya darah dalam tinja (gejala awal kanker usus)
- m) Foto rontgen dengan enema barium (barium dimasukkan ke usus besar melalui anus)

2.1.9 Terapi Kanker

Sukardja (2010), terapi pada kanker merupakan tindakan untuk melakukan pengobatan selanjutnya setelah di diagnosa kanker. Sebelum dilakukan terapi pada penderita kanker, terlebih dahulu bagaimana prinsip-prinsip pengelolaan kanker.

2.1.9.1 Tujuan Terapi

Adapun tujuan terapi kanker yang akan dijelaskan dibawah ini adalah :

a. Kuratif (Penyembuhan)

Terapi kuratif ialah tindakan untuk menyembuhkan penderita yaitu membebaskan penderita dari kanker yang dideritanya untuk selamanya.

b. Paliatif (Meringankan)

Terapi paliatif ialah tindakan aktif guna meringankan beban penderita kanker terutama bagi yang tidak mungkin disembuhkan lagi. Tujuan paliatif ialah untuk :

- 1) Memperbaiki kualitas hidup
- 2) Mengatasi komplikasi yang terjadi
- 3) Mengurangi dan meringankan keluhan

2.1.9.2 Macam – macam Terapi

Ada bermacam-macam terapi kanker, yaitu :

a. Terapi Utama

Terapi utama adalah terapi yang ditujukan kepada penyakit kanker itu sendiri. Terapi utama dapat dengan cara :

- 1) Bedah
- 2) Radioterapi
- 3) Kemoterapi
- 4) Hormonoterapi
- 5) Bioterapi

Pada umumnya terapi utama ini yang dilakukan sesuai dengan karakteristik kanker seperti :

- 1) Masih local atau lokoregional yang operable, risiko operasi kecil, mutilasi atau defek minimal dengan cara pembedahan.
- 2) Masih local atau lokoregional yang radiosensitive, yang operasinya sukar, inoperable, komplikasi radioterapi kecil, dengan cara radioterapi.
- 3) Telah menyebar luas yang hormone dependen dengan cara hormonoterapi.

b. Terapi Tambahan (*adjuvant*)

Terapi tambahan ialah terapi yang ditambahkan pada terapi utama untuk menghancurkan sisa sel-sel kanker yang mikroskopik yang mungkin masih ada. Tidak jarang walaupun pada terapi utama penderita kelihatan bebas kanker, setelah beberapa lama timbul residif atau metastase. Ini berarti waktu selesai terapi utama masih ada sisa kanker yang mikroskopik. Terapi tambahan berupa :

- 1) Adjuvant kemoterapi
- 2) Adjuvant hormonoterapi
- 3) Adjuvant radioterapi
- 4) Adjuvant operasi

c. Terapi Komplikasi

Terapi komplikasi ialah terapi terhadap komplikasi kanker baik yang terjadi karena penyakitnya sendiri atau karena pengobatan kanker, seperti :

- 1) Fraktur : Reposisi-fiksasi-immobilisasi
- 2) Obstruksi :
 - a) Usus
 - (1) Reseksi Usus-anastomose
 - (2) Operasi terobosan (bypass operation)
 - b) Trachea tracheostomy
 - c) Urethra :
 - (1) Dauercatheter
 - (2) Kistostomi
- 3) Pendarahan :
 - (a) Transfuse darah
 - (b) Ligase arteri
 - (c) Tampon, dsb.
- 4) Depresi sumsum tulang: transplantasi sumsum tulang.

- (a) Anemia : hematinic, tranfusi
 - (b) Leukopenia : GSF (granulosit colony stimulating Factor)
 - (c) Pansilopenin : transplantasi sumsum tulang
- 5) Infeksi : Antibiotika
- 6) Nyeri :
- (a) Analgesic
 - (b) Narkotika
 - (c) Hypnose
 - (d) Akupuntur
 - (e) Manipulasi saraf
 - (1) Blok saraf
 - (2) Stimulasi sraf
 - (3) Ablasi saraf

d. Terapi Bantuan

Terapi bantuan ialah untuk membantu tubuh tetap dapat mempertahankan kekuatannya, seperti :

- 1) Nutrisi, untuk memperbaiki keadaan fisik penderita
- 2) Transfuse darah, untuk koreksi anemia
- 3) Fisioterapi untuk memperbaiki keadaan fisik penderita
- 4) Psychoterapi untuk menguatkan mental penderita terhadap menghadapi stress agar terapi dapat dilakukan dengan efektif.

e. Terapi Sekunder

Terapi sekunder adalah terapi untuk mengatasi penyakit-penyakit yang menyertai (*co-morbiditas*).

2.1.9.3 Tempat Kerja Terapi

Adapun tempat kerja terapi yaitu dapat :

a. Terapi local

Terapi local ialah terapi yang ditujukan pada tempat tumor primer dan atau metastase regionalnya tumbuh. Terapi local dapat dilakukan dengan cara operasi, radioterapi, EKG.

b. Terapi regional

Terapi regional ditujukan pada region tumor primer dan metastase regionalnya. Bedanya dengan terapi local adalah daerah antara tempat tumbuh tumor primer dan tempat tumbuh metastase regionalnya ikut mendapat terapi. Terapi regional dapat dikerjakan dengan operasi, radiokrapiata perfusi regional menggunakan kemoterapi.

c. Terapi sistemik

Terapi sistemik ditujukan ke seluruh tubuh termasuk tumor primer dan metastasenya. Terapi sistemik dikerjakan dengan kemoterapi, hormonoterapi, immunoterapi.

2.1.9.4 Cara Terapi

Cara terapi kanker ada bermacam-macam, seperti :

a. Operasi

operasi ialah terapi untuk membuang tumor, memperbaiki komplikasi dan merekonstruksi defek yang ada melalui pembedahan.

b. Radioterapi

Ialah terapi untuk menghancurkan kanker dengan sinar ionisasi. Kerusakan yang terjadi akibat sinar tidak terbatas pada sel-sel kanker saja tetapi juga pada sel-sel normal di sekitarnya, tetapi kerusakan pada sel kanker umumnya lebih besar dari sel normal. Sehingga perlu diatur dosis agar kerusakan jaringan dapat diminimalkan dan pulih kembali.

c. Kemoterapi

Ialah terapi untuk membunuh sel-sel kanker dengan obat anti kanker yang disebut sisostatika.

d. Hormonoterapi

Ialah terapi untuk mengubah lingkungan hidup kanker, sehingga pertumbuhan sel-selnya terganggu dan akhirnya mati sendiri. Hormone terapi hanya dipaki untuk beberapa jenis kanker yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh hormone (*hormondependent*), seperti kanker mammae, endometrium, thyroid, dan prostat.

e. Immunoiterapi

Ialah terapi untuk menguatkan daya tahan tubuh dan memperbesar kemampuan tubuh menghancurkan sel-sel kanker. Kemampuan immunoiterapi menghancurkan sel-sel kanker terbatas.

f. Bioterapi

Ialah terapi dengan menggunakan produk biologi, seperti sitokin, interferon, antiangiogenesis dsb.

g. Terapi lain-lain

1) Elektrokoagulasi

Yaitu membakar sel-sel kanker dengan alat listrik, elektrocauter.

2) Laser surgery

Yaitu membakar sel-sel kanker dengan sinar laser. Laser dapat dipakai untuk eksisi dan sekaligus koagulasi jaringan sehingga perdarahan jauh berkurang dan sangat efektif untuk operasi kanker. Misalnya dipakai untuk membuka lumen saluran pernapasan yang tertutup seperti pada operasi bronchus, oesafagus, rectum.

3) Cryo surgery

Yaitu membekukan sel-sel kanker sampai mati dengan alat cryo menggunakan karbondioksida

4) Khemosurgery

Yaitu mematikan sel-sel kanker dengan zat kimia.

h. Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi ialah terapi kombinasi antara cara-cara terapi diatas. Dalam praktek kesehari-hari terapi kombinasi banyak digunakan. Dengan memberikan cara kombinasi maka operasi dapat

disederhanakan, dosis radoterapi dapat dikurangi sehingga komplikasi terapi dapat diperkecil.

Table 2.1.8.4 : Pedoman Terapi

No	Variable	Operasi	Radioterapi	Medikamen	Cara terapi paliatif
1.	Tumor 1. Lokasi 2. Operabilitas 3. Sensivitas	Lokoregional Insitu-minimal-dini-lanjut Operable dengan : a. Resiko operasi kecil b. Detek minimal c. Mutilasi minimal	Lokoregional Insitu-minimal-dini-lanjut Inoperable dengan komplikasi kecil Radio-sensitive	Diseminasi Sistemik Tidak tergantung operabilitas, komplikasi kecil khemoresistan	Diseminasi metastase jauh Tidak tergantung operabilitas Radioresistan Khemoresistan
2.	Penderita 1. Harapan hidup 2. Generalis	Panjang Baik	Cukup Baik	Cukup Baik	Pendek Jelek

	3. Penampilan	Baik	Cukup	Cukup	Jelek
3.	CO-Morbiditas	Ringan-sedang	Ringan-sedang	Ringan-sedang	Berat
4.	Contoh	Serviks, mammae, paru kulit, jaringan lunak, hampir semua kanker	Pharynx, larynx, limfoma maligna, hampir semua kanker	Leukemia, limfoma maligna, testis, choriocarcinoma	Serviks, Mammae, semua kanker.

2.2 Konsep Kemoterapi

2.2.1 Definisi Kemoterapi

Aziz Farid (2006) mengatakan bahwa berbeda dengan terapi radiasi dan pembedahan, kemoterapi atau disebut juga dengan istilah “kemo” adalah pengobatan kanker dengan menggunakan obat-obatan atau hormone yang bersifat sitotoksik dalam terapi kanker yang dapat menghambat proliferasi sel kanker. Kemoterapi dapat digunakan dengan efektif pada penyakit-penyakit baik yang diseminata maupun yang masih terlokalisasi. Terdapat tiga program kemoterapi yang dapat diberikan pada pasien kanker yaitu sebagai berikut :

1. *Kemoterapi primer*, yaitu kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan medis lainnya, seperti operasi dan radiasi.
2. *Kemoterapi adjuvat*, yaitu kemoterapi yang diberikan sesudah tindakan operasi atau radiasi. Tindakan ini ditujukan untuk

menghancurkan sel-sel kanker yang masih tersisa atau metastasis kecil.

3. *Kemoterapi neoadjuvant*, yaitu kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan operasi atau radiasi yang kemudian dilanjutkan kembali dengan kemoterapi. Tindakan ini ditujukan untuk mengecilkan ukuran massa kanker yang dapat mempermudah saat dilakukannya tindakan operasi atau radiasi.

Pemberian kemoterapi pada penyakit yang sudah sistemik/metastatic tidak selalu berarti pemberian baru dimulai pada pasien-pasien yang sudah mengalami kaheksia atau morbid. Pemberian harus segera diberikan begitu didapatkan tanda-tanda yang diakibatkan oleh proses penyakit kanker seperti nyeri akibat penekanan syaraf atau sesak akibat metastase paru-paru. Pada penderita yang tidak simptomatis pun kemoterapi harus segera diberikan. Akan tetapi surasi pengobatan bergantung pada beberapa faktor, seperti jenis dan stadium kanker, kondisi kesehatan pasien, dan jenis rejimen kemoterapi yang diresepkan.

Terdapat beberapa pemeriksaan yang harus dilakukan sebelum dan/atau sesudah pasien menjalani kemoterapi, diantaranya sebagai berikut :

1. Darah tepi (hemoglobin, , leukosit, hitung jenis dan trombosit).
2. Fungsi hepar (SGOT,SGPT, alkali fosfat, dan bilirubin).
3. Fungsi ginjal (ureum, kreatinin, dan *creatinin clearance Test* jika ada peningkatan serum kreatinin).

4. Audiogram (terutama jika pasien diberikan obat kemoterapi *cisplatin*)

Rasionalisme pemberian kemoterapi sebagai pengobatan kanker adalah untuk kemampuan membunuh sel kanker secara selektif.

Hipotesis dasar sel *killer* sebagai berikut :

1. Ketahanan pasien kanker berbanding terbalik dengan jumlah sel yang ada.
2. Satu sel kanker mampu memperbanyak diri sehingga pada saatnya dapat menyebabkan kematian *bost*. Pada kebanyakan obat terdapat hubungasn antara dosis yang diberikan dan kemampuan eradikasi sel-sel kanker.
3. Dosis tertentu dari kemoterapi hanya membunuh sel-sel kanker dalam fraksi yang konstan tidak bergantung pada berapa jumlah populasi sel.

Prinsip keempat yang berimplikasi terhadap destruksi sel kanker oleh sitostostatik mengikuti kenetik sel yang awal, seperti pengobatan yang mengurangi populasi sel dari satu juta menjadi 10³ sel, selanjutnya akan mengurangi populasi dari 1000 menjadi satu.

Berdasarkan hal tersebut pengobatan pertama adalah yang paling efektif dalam menurunkan populasi sel. Oleh karena itu, dosis yang diberikan sebesar mungkin sampai mencapai batas toleransi *bost* atau mulai terapi pada saat populasi sel sekecil mungkin.

1. Pertumbuhan sel kanker/Gompertz

Disebutkan pertumbuhan gompertz bila massa tumor makin membesar, waktu gandanya akan semakin panjang. Pola ini tampaknya hanya akan berlaku pada tumor yang secara klinis dapat dipalpsi. Pada masa pertumbuhan tumor subklinis pertumbuhan sel terjadi secara eksponensial. Implikasi dari konsep gompertz adalah bila massa tumor mengecil, waktu ganda tumor akan semakin pendek. Hal ini disebabkan semakin banyak sel yang memasuki siklus, yang selanjutnya akan meningkatkan sel dengan metabolisme aktif sehingga sel tersebut menjadi sensitif terhadap kemoterapi.

Berdasarkan konsep ini dikembangkan penggunaan kemoterapi sekuensial yaitu penggunaan kemoterapi nonspesifik untuk mengurangi massa tumor yang diikuti dengan obat yang fase spesifik. Implikasi lain dari konsep gompertz adalah sel-sel tumor metastatic dapat lebih sensitif terhadap kemoterapi daripada sel-sel induknya. Makin kecil tumor metastatik, maka akan makin sensitif terhadap kemoterapi. Berdasarkan konsep ini dikembangkan pemberian kemoterapi adjuvan.

2. Waktu Ganda (Double Time)

Waktu ganda masing-masing tumor bervariasi. Pada tumor embrional dan limfositik, waktu ganda yaitu 20-40 hari. Pada adenokarsinoma dan squamous cell carcinoma 50-150 hari. Sel tumor metastatic waktu gandanya lebih pendek dari sel-sel induknya.

Berdasarkan hipotesis pertumbuhan sel pada stadium dini adalah eksponensial, maka pertumbuhan tumor dari satu sel menjadi 1 mm induk mengalami 20 kali waktu penggandaan. Tumor dengan ukuran 5 mm (ukuran terkecil yang terdeteksi dengan sinar X) sudah mengalami 27 kali waktu penggandaan tumor dengan ukuran 1 cm sudah mengalami 30 kali waktu ganda, sehingga tumor ukuran 1 cm yang secara klinis digolongkan sebagai lesi dini sebenarnya sudah mengalami 30 kali penggandaan. Dalam hal ini mungkin sudah banyak terjadi perubahan DNA secara bermakna. Hal-hal tersebut sebenarnya teknik diagnostic klinis yang ada saat ini mendeteksi tumor pada saat pertumbuhan lanjut dan proses metastatic terjadi sebelum tumor bermanifestasi secara klinis. Implikasi lain dari hal ini adalah pada pertumbuhan lanjut tumor, dimana dari ukuran 1 cm hanya memerlukan 3 atau lebih penggandaan tumor, sudah dapat mencapai ukuran yang sangat besar ± 8 cm.

Dua faktor yang berhubungan dengan perkembangan tumor yaitu fraksi pertumbuhan (*growth fraction*) dan kematian sel. Fraksi pertumbuhan (*growth fraction*) adalah jumlah angka sel dalam massa tumor yang secara aktif terlibat dalam proses pertumbuhan.

3. Kinetika Sel

Pemberian kemoterapi dengan dosis tinggi dan intermitten secara substansial lebih efektif daripada pemberian dengan dosis rendah. Obat-obat kemoterapi bekerja berdasarkan kinetik sel. Obat tersebut membunuh sel berdasarkan fraksi sel yang konstan bukan jumlah sel yang konstan.

Pemberian kemoterapi pertama dapat membunuh 2 sampai 4 log sel. Bila pada satu populasi sel kanker sebanyak 10^2 (1 kg tumor) diberikan dosis tunggal kemoterapi, secara bagian besar sel kanker hilang, tetapi tidak dapat menghilangkan tumor tersebut secara tuntas. Oleh karena itu, diperlukan pemberian kemoterapi ulangan secara intermitren.

Konsep bahwa kemoterapi membunuh sel secara logistic (*log kill hypothesis*) juga merupakan dasar dari pemberian kemoterapi kombinasi dan kemoterapi adjuvan. Kemoterapi adjuvant bertujuan untuk mengeradikasi masa tumor yang subklinis 10^4 sel yang tidak mungkin terdeteksi pasca pembedahan. Dengan jumlah sel kanker yang relative sedikit kemoterapi akan bekerja secara efektif.

Sifat alamiah serta penggunaan kemoterapi harus benar-benar dimengerti sehingga dapat dibuat keputusan yang tepat dan rasional. Untuk memahami rasional dari pengobatan kanker harus mengerti kinetika sel dalam siklus pembelahan. Setiap sel yang membelah diri akan mengikuti pola replikasi sel yang disebut waktu generasi (*generation time*) yang terdiri atas lima fase berikut ini :

1. fase G 1: pada saat ini diproduksi enzim untuk sintesis DNA dan RNA berlangsung kira-kira 4-24 jam
2. fase S: pada fase ini mulai terjadi sintesis DNA kira-kira 10-20 jam
3. fase G 2 (premitosis) : pada fase ini terjadi sintesis RNA dan protein seluler (2-10 jam). Setelah fase ini selanjutnya sel akan masuk fase M.

4. fase M: terjadi mitosis sel, terjadi pembelahan sel dari 1 sel akan terbentuk 2 sel anak (0,5-1 jam) yang selanjutnya akan masuk ke G 2
5. fase G 0: sel-sel yang tidak aktif akan masuk ke fase G 0 dimana proses makromolekuler relative tidak aktif sehingga sel tersebut tidak sensitif terhadap kemoterapi.

Kanker tidak berkembang lebih cepat daripada jaringan normal. Pada jaringan tumor lebih banyak sel yang berada dalam fase aktif dari siklus sel jika dibandingkan pada jaringan normal. Pada jaringan normal sebagian besar populasi sel berada dalam fase G 0.

2.2.2 Macam Kemoterapi

2.2.2.1 Terapi Kombinasi

Kemoterapi kombinasi bertujuan untuk memperbaiki laju respons dan memperbaiki laju respons dan memperbaiki daya ketahanan hidup. Efektivitas kemoterapi kombinasi meningkat karena mencegah timbulnya klon yang resisten. Efek sitolitik akan meningkat karena menggabungkan 2 macam obat yaitu fase spesifik dan fase nonspesifik sehingga dapat membunuh sel baik yang berada dalam pembelahan maupun sel dalam fase inaktif.

- a. Prinsip pemilihan kemoterapi kombinasi adalah :
 - 1) Obat yang dipilih adalah obat yang aktif secara individual
 - 2) Obat tersebut harus mempunyai toksisitas yang berbeda
 - 3) Kombinasi obat hendaknya rasional secara biokimiawi

b. Penilaian yang harus dilakukan sebelum pengobatan kemoterapi pada penderita kanker :

- 1) Penegakkan diagnosis
- 2) Sebelum pemberian kemoterapi diagnosis kanker harus ditegakkan secara histopatologi atau sitology yang konsisten dengan diagnosis klinik
- 3) Penentu stadium
- 4) Penetapan status penampilan

Status penampilan pasien merefleksikan tingkat efektivitas pasien dan seberapa jauh penyakit kanker berdampak pada pasien dan merupakan indicator prognosis sebagaimana pengaruh pengobatan terhadap keadaan umum penderita. Macam-macam status penampilan (*performance status*) :

1. Karnofsky

- a) Terdiri dari 10 tingkat aktivitas
- b) Keuntungan variasi cukup besar
- c) Kerugian sukar untuk diingat

2. *Eastern cooperation oncology group* (ECOG)

Penggunaan status performance sebagai parameter penting untuk menetapkan pengobatan individual pasien. Nilai status penampilan membantu klinisi untuk menetapkan apakah kemoterapi yang diberikan akan memperbaiki atau memperburuk keadaan umum. Penderita dengan nilai 2

ECOG, respon terapi kombinasi tidak baik dan efek toksik terhadap pasien cukup besar. Oleh karena itu, sebaiknya pemberian kemoterapi ditunda.

2.2.3 Spesifitas kemoterapi terhadap fase dan siklus sel

Aziz Farid (2006) Kemoterapi dapat digolongkan berdasarkan mekanisme kerja obat pada siklus sel atau pada fase tertentu dari siklus sel.

1. Obat kemoterapi fase spesifik (phase specific drug)

Obat golongan ini sangat efektif membunuh sel yang berasal dari fase tertentu dari siklus sel. Sifat-sifatnya seperti terdapat limitasi daya bunuh obat dalam satu kali pemberian. Karena obat harus bekerja pada salah satu fase siklus sel saja, peningkatan dosis tidak akan meningkat bila pemberian obat dalam waktu panjang atau diberikan berulang untuk meningkatkan populasi sel masuk ke fase tertentu tempat obat-obat tersebut aktif bekerja.

2. Obat kemoterapi spesifik siklus sel (cell cycle specific drug)

Obat-obat golongan ini aktif bekerja pada sel aktif dalam siklus sel, tetapi tidak bekerja pada salah satu fase yang spesifik. Golongan ini alkil, antibiotic antitumor.

3. Obat – obat nonspesifik siklus sel (cell cycle non specific)

Obat ini bekerja efektif pada setiap sel tidak bergantung pada siklus tempat sel tersebut berada. Bekerja pada sel-sel yang berada pada fase G₀.

Berdasarkan penjelasan fase dan siklus sel diatas, maka dapat dijelaskan terdapat beberapa klasifikasi kemoterapi, yaitu :

1. Siklus sel spesifik :

a. Alkylating agent :

(a) Nitrogen mustard : Klorambusil, siklofosamid, Melfalan

(b) Alkil Sulfonat : Busulfan

(c) Triazin logam berat : Dakarbazen, sisplatin, karboplatin

b. Produk alami :

(a) Antibiotic antitumor : Daktinomisin, Danorubisin,
Doksorubisin, Idarubisin

2. Siklus sel nonspesifik : Nitrogen Mustard, Nitrosurea, Metkloretamin,
Karmustin.

Tabel 2.2.3-1 : Kemoterapi fase spesifik

Fase obat bekerja	Klasifikasi	Tipe	Obat
G1	Produk alami Hormone	Enzim Kortikosteroid	Asparaginase
S	Antimetabolit	Pirimidin analog Analog asam folat Analog purin	Sitaribin 5 FU MTX Tioperazin Hidrourea
G2	Produk alami	Antibiotic Topoisomerik	Bleomicin Etopoksid
M	Produk alami	Mitosis	Vinkristin Vinblastin

2.2.3-2 : Klasifikasi obat sitostatika

No	Klasifikasi	Obat
1.	Alkylating agent : Alkil sulfonat Etilenimin Nitrosourea	Busulfan Tresulfan Karmustin Lomustin Klorambusil Siklofosamid Melfalan
2.	Antimetabolit : Analog asam folat Analog purin Analog pirimidin	Metotreksate 6 merkpto purin 5 fluoro urasil
3.	Alkaloid : Derivat podofilin Taksan Alkaloid vinca	Etoposid Teniposid Doksetaksel Paklitaksel Vinkristin Vinblastin
4.	Antibiotic : Antrasiklin Lain-lain	Doksorubisin Epirubisin Mitoksantron Belomisin Mitomisin Dektinomisin D
5.	Sitostatika lain : Derivat platinum	Sisplatin

	Devirat	Karboplatin
Kamptotesin		Irinotesan Topotesan

Table 2.2.3-3 : Obat-obat kemoterapi yang bersifat vesiken

Nama Generik	Nama Dagang
<i>Dactinomycin</i>	<i>Cosmegen</i>
<i>Danurubicin</i>	<i>Uribidine</i>
<i>Doxorubicin</i>	<i>Adriamycin</i>
<i>Idarubicin</i>	<i>Edamycin</i>
<i>Mecklorethamin</i>	<i>Mustragin</i>
<i>Mitomycin</i>	<i>Mutamycin</i>
<i>Vinblastine sulfat</i>	<i>Velban</i>
<i>Vincristine sulfat</i>	<i>Oncovin</i>
<i>Vindesin sulfat</i>	<i>Eldisine</i>

Table 2.2.3-4 : Obat-obat kemoterapi bersifat iritan

Nama Generik	Nama Dagang
<i>Bleomycin sulfat</i>	<i>Blenoxan, Blenamax</i>
<i>Carmustine</i>	<i>Bicno</i>
<i>Ciplatin</i>	<i>Platimol, platocin, platamin</i>
<i>Dacarbazine</i>	<i>DTIC-Done</i>
<i>Etopozid</i>	<i>Vepesid</i>
<i>Fluorourasil</i>	<i>Adrucil</i>
<i>Mitoxantrone</i>	<i>Novantrone</i>

<i>Paclitaxel</i>	<i>Taxol</i>
<i>Streptozcin</i>	<i>Zonaxan</i>
<i>Tenpozide</i>	<i>Vumon</i>
<i>Menogaril</i>	<i>Tomosar</i>

2.2.4 Mekanisme Resistensi

Berbagai mekanisme terjadinya resistensi kanker terhadap obat kemoterapi dapat terjadi baik secara alamiah maupun didapat. Resistensi alamiah yaitu tidak adanya respons dari tumor terhadap obat kemoterapi sejak semula. Sementara itu, resistensi yang didapat sel-sel kanker menjadi tidak sensitive setelah pemberian obat I yang responsive. Ada 3 kategori dasar terjadinya resistensi yaitu :

a. Kinetika sel dan Resistensi

Berdasarkan kinetika berhubungan dengan siklus sel dan fase spesifisitas, fraksi pertumbuhan, serta jadwal pemberian obat. Kebanyakan tumor sel-selnya berada dalam fase pertumbuhan yang lambat dan fraksi pertumbuhan yang rendah sehingga sel-sel tersebut tidak sensitive terhadap obat-obat antimetabolite dan beberapa kemoterapi yang lain.

b. Resistensi dengan Biokimia

Resistensi terjadi berdasarkan proses biokimia meliputi :

- (1) Ketidakmampuan tumor mengubah obat yang inaktif menjadi obat yang aktif
- (2) Kemampuan tumor mengubah obat menjadi bentuk yang inaktif.
- (3) Lokasi obat-obat kemoterapi tidak dapat melewati barrier (*drug sanctuaries*)

Resistensi multiple (*multi drug resistance*) atau disebut juga resistensi pleiotropic adalah suatu keadaan dimana pengobatan kanker dengan 1 macam obat kemoterapi akan menimbulkan resistensi terhadap obat-obat lebih baik yang segolongan maupun bukan yang segolongan. MDR dimediasi oleh *efflux* obat keluar sel sehingga konsentrasi obat intraseluler menjadi rendah. Pada keadaan ini ditemukan adanya over ekspresi protein transport membrane sel P glikoprotein protein. Namun dengan kemoterapi kombinasi dapat mengatasi hal ini dengan meningkatkan konsentrasi kemoterapi intraseluler.

Penggunaan obat yang melindungi sel normal dapat meningkatkan dosis obat kemoterapi sehingga dapat mengatasi resistensi terhadap kemoterapi yang disebabkan oleh rendahnya aktivasi obat atau tingginya inaktivasi obat kemoterapi. Cara lain untuk mengatasi resistensi adalah memberika transplantasi sumsum tulang autologous setelah pemberian obat kemoterapi dengan dosis yang mendekati dosis letal sumsum tulang. Terapi ini tampaknya memberika hasil yang baik pada pengobatan limfoma. Teknik lain adalah dengan memberikan kemoterapi dosis tinggi denga disertai *growth factor* darah, misalnya

granulocyte colony stimulating factor dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor*.

c. Resistensi farmakologi

Kebanyakan resistensi ditimbulkan oleh rendahnya atau kesalahan absorbs obat, peningkatan ekskresi, metabolisme, dan interaksi obat, yang kesemuanya hal tersebut akhirnya akan mengakibatkan rendahnya kadar obat dalam darah.

2.2.5 Cara Pemberian Kemoterapi

Aziz Farid (2006) mengatakan pada pemberian obat kemoterapi harus dilakukan evaluasi sebelum dilakukan pengobatan antara lain, yaitu :

1. Evaluasi terhadap jaringan sekitar jarum infus apabila dibalut harus dibuka
2. Kanula harus terfiksir dengan baik
3. Mengajarkan pada pasien untuk segera memberi tahu jika ada keluhan pada saat pengobatan dilakukan (rasa panas atau seperti tersengat, gatal pada lokasi insersi jarum atau sepanjang vena).

Sedangkan Setiati (2014) menjelaskan ada beberapa teknik pemberian kemoterapi. Masing-masing teknik ditentukan oleh jenis keganasan yang diobati, lokasi dari keganasan, dan jenis obat sitostatika yang diperlukan :

1) Pemberian Peroral

Beberapa jenis kemoterapi telah dikemas untuk pemberian peroral, diantaranya adalah chlorambucil dan etoposide (VP-16). Diberikan pada kanker ovarii yang kambuh dengan platinum dan taksan.

2) Pemberian secara Intravena

Pemberian ini dapat dengan bolus perlahan lahan atau diberikan secara infus (drip). Pemberian dapat dilakukan Pada kanker payudara baik sebagai terapi ajuvan, neoajuvan maupun kanker payudara yang sudah metastasis. Obat yang sering digunakan pada IV adalah epirubisin, siklofosfamid, sitarabin.

3) Pemberian secara Intravascular

Pemberian dengan pemasangan reservoir sub Q secara operatif dan dengan kateter ventricular (SRVC). Diberikan untuk terapi meningitis neoplastic, tumor solid, profilaksin dengan risiko tinggi limfoma dan leukemia. Contoh obatnya adalah metotreksat, tiotepa, dan sitarabin.

4) Pemberian secara Intraperitoneal

cara ini juga jarang dilakukan karena membutuhkan alat khusus (kateter intraperitoneal). Pemberian kemoterapi ini diindikasikan pada minimal tumor residu kanker ovarium, untuk trial terapi ajuvan, kanker gaster dan kolon. Jenis obat pada terapi ini adalah sisplatin/karboplatin, metotreksat, dosorubisin, paklitaksel, dan interferon alfa.

5) Pemberian Intra-arterial

Kemoterapi intra-arteri (IAC) merupakan metode pemberian obat kemoterapi langsung ke jaringan kanker melalui pembuluh darah arteri dengan menggunakan kateter dan sistem pencitraan X-ray untuk melihat arteri. Metode IAC ini efektif, baik sebagai pengobatan primer atau sekunder (setelah radiasi atau kemoterapi IV).

6) Pemberian Intravesikal

Terapi adjuvan profilaksis dan etiologic adalah untuk mengemilnasi karsinoma in situ, karsinoma superfisial yang tidak dapat diresksi dan mencegah kekambuhan. Terapi intravesikal, didasarkan pada kecenderungan dan resiko terjadinya progresi dan kekambuhan.

2.2.6 Mekanisme Umum Kerja obat Kemoterapi Kanker

Aziz Farid (2006) , Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker adalah mencegah/menghambat multiplikasi sel kanker, menghambat invasi dan metastase. Karena proliferasi juga merupakan proses yang terjadi pada beberapa sel organ normal, kemoterapi juga berefek toksik terhadap sel-sel normal terutama pada jaringan-jaringan yang mempunyai siklus sel yang cepat antara lain sumsum tulang, epitel mukosa, dan folikel rambut. Oleh karena itu, kemoterapi yang ideal harus mempunyai efek menghambat yang maksimal terhadap pertumbuhan sel kanker, tetapi mempunyai efek minimal terhadap sel-sel jaringan tubuh yang normal.

Proses inhibisi proliferasi sel dan pertumbuhan kanker dapat terjadi pada beberapa tingkat proses dalam sel (1) sintesis makromolekul, (2) organ dalam sitoplasma, dan (3) fungsi sintesis membrane sel. Kebanyakan obat sitotoksik mempunyai efek yang utama pada proses sintesis dan fungsi molekul makroseluler, yaitu proses sintesis DNA, RNA, atau protein atau mempengaruhi kerja molekul tersebut. Proses ini cukup menimbulkan kematian sel.

2.3 Konsep Efek Samping

2.3.1 Definisi Efek Samping

Aziz Farid (2006) menjelaskan bahwa efek samping merupakan reaksi objektifitas tubuh yang bersifat toksisitas, sehingga tubuh akan memberi respon negatif.

Kemoetriapi bukannya tampak efek samping. Pasien yang menjalani kemoterapi baik per IV di rumah sakit (RS) maupun OP secara mandiri di rumah, keduanya memiliki resiko terhadap efek dan ketidakpatuhan dalam menjalani pengobatan. Efek obat kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel kanker, tetapi sel-sel sehatpun ikut “terbasmi”. Hal ini dikarenakan kemoterapi tidak dapat membedakan antara sel kanker dan sel yang sehat. Dengan demikian kemoterapi dapat mengakibatkan terjadinya efek samping.

2.3.2 Respon objektif

Pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor sehingga regresi tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan.

Regresi tumor dapat dievaluasi dengan berbagai cara :

1. Regresi ukuran tumor

- (a) Respon komplit : hilang massa tumor pada 2 kali pemeriksaan berselang 4 minggu
- (b) Respon parsial : berkurangnya ukuran tumor yaitu diameter terbesar dan diameter perpendikuler sebesar 50% atau lebih tanpa ada pertumbuhan lesi baru selama 4 minggu
- (c) Tumor yang stabil (*stable disease*) berkurangnya ukuran tumor < 50%
- (d) Lesi progresif: ukuran tumor meningkat > 50%

2. Produk tumor

Pada beberapa kanker ukuran tumor tidak dapat dievaluasi sehingga dapat digunakan pengukuran produksi tumor untuk mengevaluasi respons tumor, contoh beta hCG untuk mengevaluasi koriokarsinoma

3. Evaluasi keadaan klinis penderita

Perubahan objektivitas dari keadaan klinik dapat dijadikan ukuran respons penyakit terhadap pengobatan contohnya derajat deficit neurologi pada penderita dengan tumor serebri.

4. Perubahan status penderita

2.3.3 Toksisitas

Toksisitas merupakan adalah tingkat merusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme. Toksisitas dapat mengacu pada dampak terhadap seluruh organisme, seperti hewan, bakteri, atau tumbuhan, dan

efek terhadap substruktur organisme, seperti sel (sitotoksitas) atau organ tubuh seperti hati (hepatotoksitas).

Faktor yang mempengaruhi terhadap toksisitas kemoterapi. Salah satu ciri kemoterapi adalah sering terjadi efek samping yang berat walaupun pada dosis terapeutik. Oleh sebab itu, hal yang paling penting diperhatikan dalam pemberian obat kemoterapi adalah monitor efek samping sehingga skema pemberian obat disesuaikan untuk mencegah efek samping yang fatal. Hal-hal lain yang dapat mempengaruhi terjadinya efek samping obat kemoterapi :

- 1) Jenis obat
- 2) Dosis obat
- 3) Jadwal pemberian obat
- 4) Cara pemberian obat
- 5) Faktor predisposisi

2.3.4 Toksisitas umum obat-obat kemoterapi

- 1) Mual muntah

Keluhan mual dan muntah setelah kemoterapi digolongkan menjadi 3 tipe yaitu akut, tertunda (delayed) dan terantisipasi (antipatory). Muntah akut terjadi pada 24 jam pertama setelah kemoterapi. Muntah yang terjadi setelah periode akut ini kemudian digolongkan dalam muntah tertunda (delayed) yang terjadi pada 24-96 jam setelah kemoterapi. Sedangkan muntah antisipasi merupakan suatu respon klasik

yang sering dijumpai pada pasien kemoterapi (10-40%) dimana muntah terjadi sebelum diberikannya kemoterapi/tidak ada hubungannya dengan pemberian kemoterapi. Obat kemoterapi secara umum disebut sitostatika, berefek menghambat atau membunuh semua sel yang sedang aktif membelah diri. Jadi, sel normal yang aktif membelah atau berkembang biak juga terkena dampaknya, seperti sel akar rambut, sel darah, sel selaput lendir mulut, dll.

chemotherapy-induced nausea dan vomiting (CINV) disebabkan oleh adanya rangsangan zat obat kemoterapi dan hasil metabolit terhadap pusat mual dan muntah, yaitu *vomiting center* yang terdapat di medulla oblongata dan *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) yang terdapat di area postrema (AP) batas belakan ventrikel keempat melalui serabut saraf eferen. Selanjutnya rangsangan direspons melalui serabut saraf eferen di nervus vagus dan secara bersamaan pusat muntah memberikan stimulus reflex otonom dan reflex simpatis yang menyertai mual dan muntah, yaitu berupa kontraksi otot abdomen dan diafragma, gerakan balik peristaltic usus, vasokonstriksi, takikardi, dan diaphoresis. Proses ini melibatkan beberapa neurotransmitter dan kemoreptor.

Menurut Hakesth (2008), CINV dikategorikan menjadi tiga yang didasarkan pada waktu terjadinya, yaitu sebagai berikut :

a. Acute

Mual muntah yang terjadi dalam satu sampai 24 jam pertama pasca pemberian kemoterapi dan berakhir dalam waktu 24 jam. Mual muntah ini terjadi akibat stimulasi dopamine dan serotonin pada CTZ, biasanya agen cyclophosphamide dan carboplatin dapat menyebabkan timbulnya efek mual muntah pada 8 sampai 10 jam pasca kemoterapi. Penggunaan terapi antimetik sebelum kemoterapi dapat memberikan efek penurunan mual munta akut secara efektif.

b. Delayed

Mual muntah yang muncul minimal 24 jam pertama hingga lima hari pasca-kemoterapi. Mual muntah lambat ini dapat muncul pada pasien yang memperoleh agen kemoterapi cisplatin dengan dosis 50 mg/m^2 atau kemoterapi kombinasi. Terjadinya mual muntah ini dikarenakan faktor manajemen yang kurang optimal pada mual muntah akut. Hal ini dikarenakan mual muntah aku ada resiko terjadinya mual muntah lambat. Oleh karena itu, mual muntah lambat dapat dicegah dengan penanganan pada gejala-gejala akut kemoterapi.

c. Anticipatory

Mual muntah yang muncul sebelum 12 jam dimulainya kemoterapi selanjutnya. Hal ini terjadi pada pasien yang mengalami kegagalan dalam mengontrol mual muntah pada kemoterapi sebelumnya dan disebabkan oleh adanya stimulasi, seperti suasana, bau, dan suara dari ruang perawatan, serta yang memberikan kemoterapi.

2) Alopesia

Kerontokan rambut sering terjadi pada kemoterapi akibat efek letal obat terhadap sel-sel folikel rambut. Pemulihan akan terjadi ketika kemoterapi dihentikan. Pada beberapa pasien rambut dapat tumbuh kembali pada saat terapi masih berlangsung. Tumbuhnya kembali merefleksikan proses proliferasi kompensatif yang meningkatkan jumlah sel-sel induk atau mencerminkan perkembangan resistensi obat pada jaringan normal.

Dicky (2017) juga menjelaskan bahwa karena efek obat kemoterapi tidak mampu membedakan sel kanker dan sel yang sehat/ normal sehingga sel-sel folikel juga ikut hancur dan menyebabkan kerontokan. Namun sel-sel folikel merupakan salah satu sel yang dapat membelah diri dengan cepat sehingga dapat rambut dapat kembali setelah pasien selesai menjalani kemoterapi.

3) Mukositis

Mukositis dapat terjadi pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esophagitis), usus (enteritis), dan rektum (proktitis). Umumnya mukositis terjadi pada hari ke 5-7 setelah kemoterapi. Satu kali mukositis muncul, siklus selanjutnya akan terjadi mukositis kembali, kecuali obat diganti atau dosis diturunkan. Mukositis dapat menyebabkan infeksi sekunder, asupan nutrisi yang buruk, dehidrasi, penambahan lama waktu perawatan, dan peningkatan biaya perawatan.

Adapun mekanisme mukositis yang melibatkan empat tahapan yaitu sebagai berikut :

a. Tahap I : fase inflamasi awal atau vaskuler

Selama fase ini, sel-sel yang terpapar (epitel, endotel, dan jaringan ikat) pada mukosa akan melepaskan radikal bebas, protein dimodifikasi dan sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin-1 β , prostaglandin dan *tumor necrosis faktor (TNF)*. Melalui mediator inflamasi menyebabkan kerusakan lebih lanjut baik secara langsung maupun tidak langsung dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga meningkatkan penyerapan obat sitotoksik ke mukosa mulut.

b. Tahap II : fase epitel

Pada fase ini, kemoterapi atau radiasi menghambat pembelahan sel pada epitel mukosa mulut yang menyebabkan penurunan onset dan pembaruan sehingga kerusakan epitel. Ini hasil lebih lanjut dalam eritema dari peningkatan vaskularisasi dan atrofi epitel 4-5 hari setelah memulai kemoterapi.

c. Tahap III: fase ulseratif/bakteriologis merupakan kerusakan epitel akhirnya menghasilkan fase ulseratif, yang terjadi dalam waktu satu minggu terapi. Kehilangan epitel dan eksudat yang mengarah pada pembentukan pseudomembran dan bisul. Pada fase ini, kolonisasi mikroba dari permukaan mukosa yang rusak oleh organisme gram-negatif dan ragi terjadi.

d. Tahap IV: fase penyembuhan

Fase ini biasanya berlangsung 12-16 hari. Hal ini bergantung pada faktor-faktor seperti tingkat epitel proliferasi, pemulihan hematopoietic, pembangunan kembali flora mikroba dan tidak adanya faktor yang mengganggu penyembuhan luka, seperti infeksi dan iritasi.

Mencegah terjadinya infeksi sekunder akibat mukositis maka kebersihan mulut selalu dijaga seperti pada penderita yang menggunakan gigi palsu harus memilih pasta gigi yang lebih halus. Setiap kali habis makan, mulut dibersihkan dan

kumur dengan obat antiseptic. Jika terjadi infeksi sekunder maka dianjurkan untuk mengobati dengan obat/pengobatan yang sesuai.

Adapun kemungkinan faktor-faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan timbulnya stomatitis, diantaranya yaitu dehidrasi, trauma kimia (misalnya makanan asam, obat-obatan, agen berbahaya dan alcohol), trauma mekanik (misalnya gigi palsu, kawat gigi, tabung endotrakeal atau nasogastric). Operasi pada rongga mulut, tidaka supan pada mulut selama dari 24 jam, kebersihan mulut yang tidak efektif, pernpasan mulut, malnutrisi, infeksi dan kurangnya atau penurunan air liur Gulanick, Schroeder, dan Buastita, 2012)

4) Diare

Fungsi normal gastrointestinal track (GIT) adalah keseimbangan antara metabolisme, sekresi, asupan oral, dan penyerapan cairan. Fungsi utama usus kecil adalah pencernaan. Permukaan luminal diatur dalam kriptus, vili, dan enzim yang membantu dalam pencernaan, metabolisme dan penyerapan. Fungsi utama dari usus besar adalah penyerapan kembali melalui proses yang sangat diatur melibatkan elektrolit dan zat terlarut. Sel-sel epitel menyerap natrium dan klorida, dan sebagai hasilnya air mengikuti karena gradient osmotik. Toksisitas langsung dari kemoterapi pada sel-sel *crypt* kolon yang berkontribusi terhadap

chemotherapy-induced diarrhea (CID). Sisanya sel *crypt* dewasa mencoba untuk mengompensasi dengan melepaskan senyawa yang lebih sekretori. Kerusakan vili dalam usus halus menyebabkan penyerapan cairan yang tidak tepat dan meningkatkan sekresi pada dinding usus. Ada penekanan yang memperlambat atau menghentikan gerakan usus dan menyebabkan pasien akan mengalami nyeri disekitar abdomennya.

Kemoterapi mempengaruhi daya serap dan peningkatan zat terlarut dalam lumen usus. Hal ini menyebabkan pergeseran osmotik air ke lumen sehingga terjadinya diare. Selain itu diare disebabkan karena kerusakan sel epitel saluran cerna sehingga absorpsi tidak adekuat. Obat golongan antimetabolite adalah yang sering menimbulkan diare. pasien dianjurkan untuk makan rendah serat, tinggi protein (enteramin) dan minum cairan yang banyak. Jika terjadi lecet pada perianal, maka segera atasi agar tidak memicu infeksi.

Diare merupakan efek samping yang sering dialami oleh penderita kanker dengan stadium lanjut. Diare dapat menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, insufisiensi ginjal, disfungsi kekebalan tubuh dan kemungkinan dapat menyebabkan kematian dalam kasus yang ekstrem.

5) Infertilitas

Spermatogenesis dan pembentukan folikel ovarium merupakan hal yang rentan terhadap efek toksik obat antikanker. Pria yang mendapatkan kemoterapi seringkali produksi spermanya menurun. Biopsi testis seringkali menunjukkan hilangnya sel-sel germinal pada tubulus seminiferous, hal ini terjadi akibat efek obat terhadap sel-sel yang berproliferasi cepat. Sedangkan pada perempuan seringkali menyebabkan premenopause mengalami penghentian menstruasi menopause. Hilangnya efek ini sangat tergantung dari umur, jenis obat yang digunakan, serta lama intensitas kemoterapi. Biopsi ovarium menunjukkan kegagalan pembentukan folikel ovarium.

6). Reaksi alergi atau hipersensitivitas

Kemoterapi dapat menyebabkan reaksi alergi atau hipersensitivitas, yang dipicu oleh respon sistem kekebalan tubuh. Anafilaksis adalah reaksi alergi yang parah, yang dapat menyebabkan tekanan darah rendah, syok, atau bahkan kematian. Gejala utama reaksi alergi antara lain sulit bernafas, ruam kulit, gatal-gatal, pembengkakan kelopak mata, pembengkakan lidah, dan pembengkakan bibir.

Bentuk lainnya kelainan kulit yang terjadi adalah makulopapular atau morbiliformis. Kelainan kulit ini berupa bercak kemerahan yang dimulai pada batang tubuh dan menyebar ke lengan dan tungkai yang muncul dalam 10 hari sampai tiga minggu pasca pemberian obat.

Namun, dapat juga bentuk alergi obat yang lain, seperti purpura, urtika, erupsi akneiformis sampai alergi obat yang berat seperti syndrome steven Johnson, nekrolisis epidermal toksik atau sindrom hipersensitivitas obat.

7). Gangguan Kulit

Kemoterapi dapat menyebabkan masalah-masalah kulit seperti ruam kulit dan kulit kering. Selain itu juga dapat menyebabkan kulit terkelupas, pecah-pecah, bersisik, gatal atau terjadi perubahan warna kulit menjadi lebih hitam atau gelap kusam (hiperpigmentasi) hingga terjadi kelainan pada kuku yang berupa pita berwarna atau depresi horizontal, vertikal, hiperpigmentasi total, berwarna kekuning-kuningan, kuku mengalami kerusakan dan terlepas. Hal ini terjadi akibat pengaruh dari beberapa obat kemoterapi, namun kelainana kuku ini akan menghilang setelah obat dihentikan 6-12 bulan.

8). Kelelahan

Banyak pasien kanker mengeluh kelelahan dan kurang tenaga. Ini disebabkan rasa sakit, kehilangan nafsu makan (anoreksia), kekurangan tidur/istirahat serta anemia sehingga dalam hali ini menyebabkan pasien mengalami tekanan darah yang rendah. Kelelahan karena kemoterapi muncul tiba-tiba walau tanpa melakukan aktifitas. Selain dari faktor proses pengobatan atau perawatan Kelelahan juga dapat disebabkan oleh faktor psikologis pasien (stress)

yang berkepanjangan akibat penyakit. Kelelahan berlangsung beberapa hari, beberapa minggu, atau bahkan sampai beberapa bulan.

2.3.4 Toksisitas hematologi

Aziz Farid (2006) menjelaskan bahwa kerusakan yang sering terjadi pada hematologi akibat kemoterapi adalah supresi sumsum tulang akan menimbulkan infeksi, perdarahan, yang berat ringannya bergantung pada keadaan umum, lamanya depresi sumsum tulang, dan keadaan klinis penyakit. Namun selain dari pada itu, terdapat gangguan atau efek samping yang spesifik khususnya dari system hematologi pada tindakan kemoetrapi, antara lain :

1). Anemia

Anemia merupakan masalah umum pada pasien kanker ginekologi yang mendapat kemoterapi karena dapat terjadi akibat dari kankernya atau sebagai komplikasi pemberian kemoterapi. Anemia dapat menyebabkan berbagai gejala yang mengganggu kualitas hidup seperti lesu, lemah, sesak, palpitasi, dan juga gangguan kognitif. Pada keadaan berat atau pada pasien sebelumnya pernah mengalami kelainan jantung dapat timbul angina atau kelaianan kardiovaskuler

Terjadinya anemia pada pemberian antikanker dapat menyebabkan hasil pengobatan menjadi kurang efektif. Disamping itu , respon terhadap radioterapi bisa menurun, demikian juga ketahanan hidup penderita yang sedang mendapat radioterapi atau kemoradioterapi.

Penatalaksanaan anemia terkait dengan kanker umumnya dengan menggunakan pengukuran kadar EPO (epoetin alfa), yakni EPO human rekombinan terbukti bermanfaat pada pasien dengan tumor-tumor padat yang diberi kemoterapi, karena dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan mengurangi kebutuhan akan transfuse pada pasien yang mendapatkan kemoterapi yang berbasis maupun yang tidak berbasis platinum. EPO diberikan dalam dosis 10.000 IU, tiga kali seminggu secara subkutan, menghasilkan peningkatan kadar Hb yang bermakna dan berlangsung dalam waktu lama. Selama pemberian EPO pada waktu kemoterapi dianjurkan juga memberikan suplemen folat. EPO memiliki kekurangan dengan dampak samping yang jarang.

2). Neutropenia febril

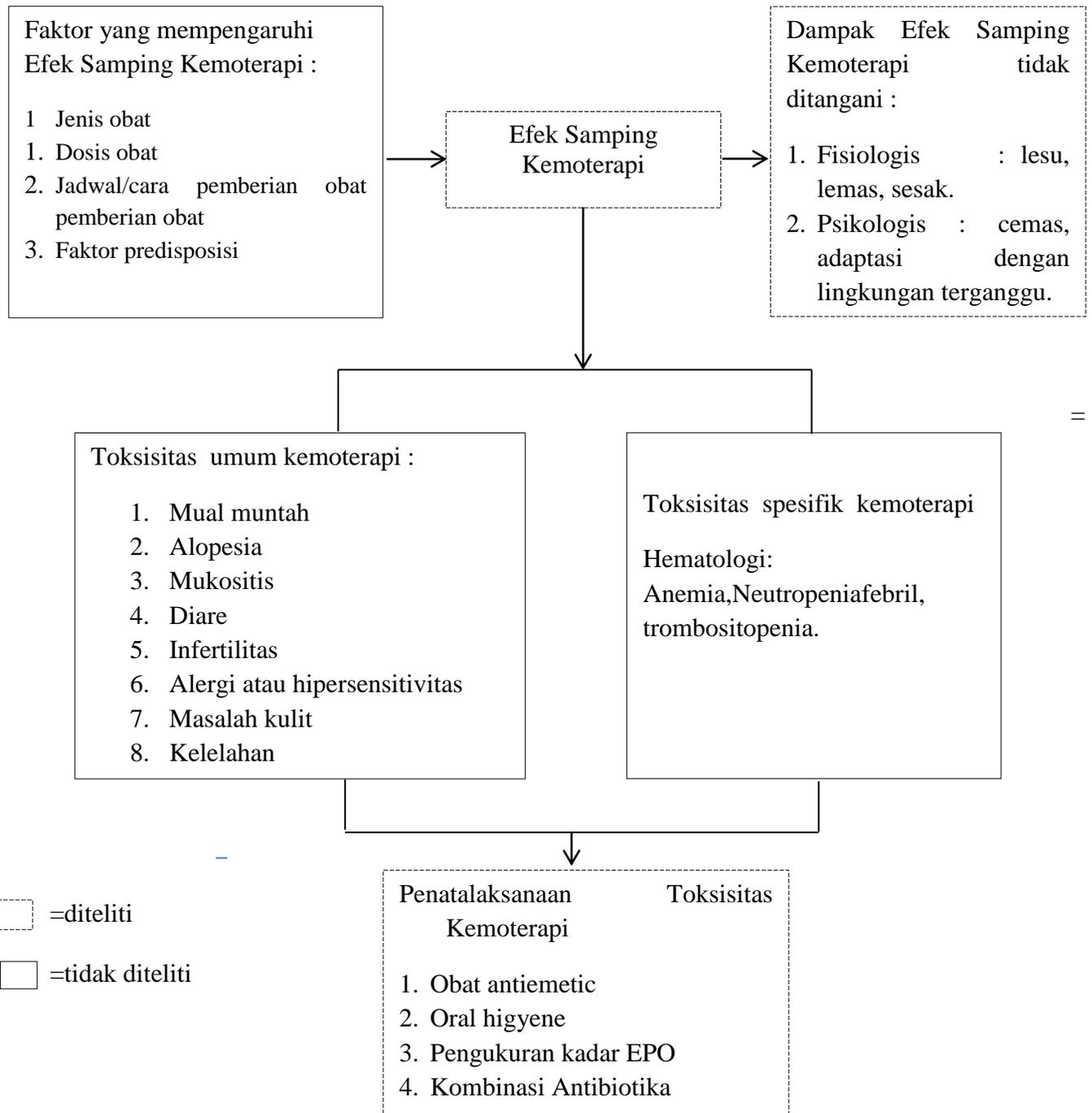
Neutropenia febril merupakan komplikasi kemoterapi yang berpotensi mengancam jiwa, sering terjadi pada penderita kanker ginekologi karena obat-obat kemoterapi yang digunakan untuk tumor ganas ginekologi banyak yang mengakibatkan supresi tulang walau hanya berlangsung dalam waktu singkat. Hal ini sering terjadi dalam pengobatan untuk kanker yang sering kambuh atau refrakter, karena pasien yang pernah melakukan kemoterapi berbasis platinum, radiasi atau kedua-duanya lebih beresiko untuk mengalami neutropenia akibat kemoterapi.

Penatalaksanaan untuk awal pengobatan neutropenia febril dapat diberikan berbagai rejimen antibiotika. Kombinasi yang memadai mencakup penisilin anti-pseudomonas atau sefasloporin digabungkan dengan aminoglikosida atau siprofloksasin. Monoterapi dengan seftazidim, safepim, imipenem yang dapat diganti sesudah ada petunjuk dari hasil biakan positif. Sedangkan frekuensi infeksi oleh kuman gram positif, sebagian memasukkan vankomisin sebagai bagian dari rejimen pengobatan awal.

3). Trombositopenia

Trombositopenia merupakan komplikasi yang kemungkinan terjadi akibat kemoterapi pada tumor-tumor padat. Pendarahan pasif lebih sering terjadi selama kemoterapi. Penatalaksanaannya yaitu melakukan transfuse trombosit untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi perdarahan berat seperti perdarahan intraserebra.

2.4 Kerangka Konseptual



Gambar 2.4 : Kerangka Konsep tentang identifikasi efek samping pada penderita kanker di yayasan kanker Indonesia mulyorejo

2.4 .1 Keterangan

Berdasarkan penjelasan teori diatas serta uraian kerangka konsep bahwa terdapat beberapa faktor penyebab dari terjadi efek samping kemoterapi pada penderita kanker yang menjelaskan juga tentang bagaimana proses terjadinya pada penderita kanker jika tidak dilakukan penanganan langsung, tidak hanya fisik tetapi juga masalah psikologis akan muncul. sehingga menurut teori akan ada penanganan dari efek kemoterapi.