

**KAJIAN PUSTAKA EFEK SAMPING ENDOMETRIOSIS, KANKER  
ENDOMETRIUM DAN TROMBOEMBOLI TAMOXIFEN PADA  
TERAPI KANKER PAYUDARA**



**STEPHANIE GEREVIN MALEKE**

**2443018337**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2022**

**KAJIAN PUSTAKA EFEK SAMPING ENDOMETRIOSIS, KANKER  
ENDOMETRIUM DAN TROMBOEMBOLI TAMOXIFEN PADA  
TERAPI KANKER PAYUDARA**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

**OLEH :**

**STEPHANIE GEREVIN MALEKE**

**2443018337**

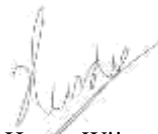
Telah disetujui pada tanggal 13 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



apt. Diga Albrian Setiadi, S. Farm., M.Farm.  
NIK. 241.18.0995

Pembimbing II



dr. Hendy Wijaya, M.Biomed.  
NIK. 241.17.0973

Mengetahui,  
Ketua Penguji



apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin  
NIK. 241.14.0831

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Kajian Pustaka Efek Samping Endometriosis, Kanker Endometrium dan Tromboemboli Tamoxifen pada Terapi Kanker Payudara** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 5 Juli 2022



Stephanie Gerevin Maleke  
2443018337

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 5 Juli 2022



Stephanie Gerevin Maleke  
2443018337

## ABSTRAK

# KAJIAN PUSTAKA EFEK SAMPING ENDOMETRIOSIS, KANKER ENDOMETRIUM DAN TROMBOEMBOLI TAMOXIFEN PADA TERAPI KANKER PAYUDARA

STEPHANIE GEREVIN MALEKE  
2443018337

Kanker payudara adalah keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Tamoxifen telah menjadi pilihan pertama untuk terapi *adjuvant* sejak penemuannya pada 1970 karena mengurangi kekambuhan kanker payudara dan tingkat kematian tahunan sebesar 50% dan 31%. Obat ini diklasifikasikan sebagai *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) karena obat ini memblokir estrogen pada beberapa jaringan tubuh. Pengobatan dengan tamoxifen selain memiliki efek terapi yang diharapkan, juga memiliki beberapa efek yang tidak diinginkan seperti endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli. Kajian pustaka ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini terkait efek samping endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli Tamoxifen pada pasien kanker payudara. Proses penelitian kajian pustaka ini dilakukan pada *database* PubMed dan Google Scholar dan didapatkan 12 pustaka yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa Tamoxifen memberikan efek samping endometriosis yang ditandai dengan terdapatnya lesi atau bercak pada endometrium yang terlihat pada histeroskopi maupun ultrasonografi vagina. Selain endometriosis kejadian menebalnya endometrium hingga resiko kanker endometrium dan tromboemboli vena juga dikaitkan dengan efek samping tamoxifen. Tamoxifen memiliki resiko 59% lebih besar mengalami kematian karena kanker endometrium dan 38 dari 50 pengguna tamoxifen dengan tromboemboli vena mengalami trombosis. Status menopause dan usia yang lebih tua dilaporkan meningkatkan resiko endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli vena pada pengguna tamoxifen.

**Kata kunci:** Tamoxifen, kanker payudara, endometriosis, kanker endometrium, tromboemboli

## ABSTRACT

### LITERATURE REVIEW SIDE EFFECT OF ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIAL CANCER AND THROMBOEMBOLISM TAMOXIFEN IN BREAST CANCER THERAPY

STEPHANIE GEREVIN MALEKE  
2443018337

Breast cancer is a malignancy in breast tissue that can originate from the ductal epithelium or its lobules. Breast cancer is one of the most common types of cancer in Indonesia. Based on Pathological Based Registration in Indonesia, breast cancer ranks first with a relative frequency of 18.6%. Tamoxifen has been the first choice for adjuvant therapy since its discovery in 1970 because it reduces breast cancer recurrence and annual mortality rates by 50% and 31%, respectively. This drug is classified as a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) because it blocks estrogen in several body tissues. Treatment with tamoxifen in addition to having the expected therapeutic effect, also has some undesirable effects such as endometriosis, endometrial cancer and thromboembolism. This literature review aims to present the latest scientific evidence regarding the side effects of endometriosis, endometrial cancer and Tamoxifen thromboembolism in breast cancer patients. The research process of this literature review was carried out on the PubMed and Google Scholar databases and found 12 articles. The results of this study indicate that Tamoxifen has a side effect of endometriosis which is characterized by the presence of lesions or patches on the endometrium that are seen on hysteroscopy and vaginal ultrasonography. In addition to endometriosis, the incidence of thickening of the endometrium to the risk of endometrial cancer and venous thromboembolism is also associated with the side effects of tamoxifen. Tamoxifen had a 59% greater risk of dying from endometrial cancer and 38 of 50 tamoxifen users with venous thromboembolism developed thrombosis. Menopausal status and older age have been reported to increase the risk of endometriosis, endometrial cancer and venous thromboembolism in tamoxifen users.

**Keywords:** Tamoxifen, breast cancer, endometriosis, endometrial cancer, thromboembolism

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “**Kajian Pustaka Efek Samping Endometriosis, Kanker Endometrium dan Tromboemboli Tamoxifen pada Terapi Kanker Payudara**” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Kuasa yang selalu menyertai dan memberkati setiap proses yang ada sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. apt. Diga Albrian Setiadi, S. Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing pertama dan penasehat akademik, dr. Hendy Wijaya, M.Biomed selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi dan sepanjang proses perkuliahan.
3. apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin dan apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak pengarahan berupa kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat selesai dengan baik.
5. Drs. apt. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga segala proses studi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat berjalan dengan baik.

6. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
7. Kedua orang tua penulis yang senantiasa mendoakan, memotivasi, dan mendukung baik secara moril maupun materiel sehingga proses studi dan penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan baik.
8. Teman-teman dan sahabat yang telah mendukung dan mendoakan serta memberi semangat kepada penulis selama proses studi.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, saya menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata, skripsi ini saya persembahkan kepada almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian.

Surabaya, 5 Juli 2022

Penulis



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1 Tinjauan Kanker Payudara.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Epidemiologi .....	11
2.1.3 Etiologi.....	12
2.1.4 Manifestasi Klinik .....	13
2.1.5 Diagnosis.....	14
2.1.6 Patofisiologi.....	18
2.1.7 Stadium dan Klasifikasi Kanker Payudara.....	19
2.1.8 Terapi Pengobatan Kanker Payudara.....	22
2.2 Kerangka Konseptual .....	33

	<b>Halaman</b>
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	34
3.1 Jenis Penelitian.....	34
3.2 Pencarian Pustaka.....	34
3.3 Kriteria Inklusi .....	35
3.4 Studi Eligibilitas.....	35
3.5 Proses Pemilihan Artikel Terpilih.....	36
3.6 Definisi Operasional Penelitian.....	37
3.7 Ekstraksi Data .....	38
3.8 Penyajian Data .....	39
3.9 Alur Pelaksanaan Penelitian .....	39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	40
4.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur.....	40
4.2 Karakteristik Jurnal Terpilih .....	41
4.3 Pembahasan.....	55
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....	63
5.1 Kesimpulan .....	63
5.2 Saran .....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN.....	70

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Klasifikasi Histologik Tumor Primer (T)..... 20
Tabel 2.2	Klasifikasi Histologik Kelenjar Getah Bening (N)..... 21
Tabel 2.3	Klasifikasi Histologik Metastasis (M). .... 21
Tabel 2.4	Pengelompokan Stadium ..... 22
Tabel 2.5	Teori Patogenesis dan Mekanisme Endometriosis. .... 31
Tabel 3.1	Strategi Pencarian Literatur Terkait. .... 34
Tabel 3.2	Ekstraksi Data.....38
Tabel 4.1	Karakteristik Jurnal yang Digunakan. .... 42
Tabel 4.2	Artikel Terpilih..... 43

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Struktur Tamoxifen.....	25
Gambar 2.2 Skema Kerangka Konseptual. ....	33
Gambar 3.1 Proses Pemilihan Artikel Terpilih. ....	37
Gambar 3.3 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	39
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Pustaka Terpilih. ....	41

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1    Skrining Artikel .....	70
Lampiran 2    Skrining Artikel .....	71
Lampiran 3    Skrining Artikel .....	72
Lampiran 4    Skrining Artikel .....	73
Lampiran 5    Skrining Artikel .....	74

## DAFTAR SINGKATAN

BCT	<i>Breast Conserving Therapy</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DCIS	<i>Ductal Carcinoma in Situ</i>
DVT	<i>Deep Vein Thrombosis</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ET	<i>Endometrial Thickness</i>
GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IDC	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
ILC	<i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
LCIS	<i>Lobular Carcinoma in Situ</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PE	<i>Emboli Paru</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SERD	<i>Selective Estrogen Receptor Down regulator</i>
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
TAM	<i>Tamoxifen</i>
TOR	<i>Toremifen</i>
TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
VTE	<i>Tromboemboli Vena</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>