

**HUBUNGAN ANTARA LAMA PEMBERIAN DOCETAXEL DENGAN
DERAJAT EPIFORA PADA PENDERITA
KANKER NASOFARING**

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
KELOMPOK STAF MEDIK MATA**



Alazi*

Pembimbing:

dr. Riani Erna Sp.M (K)

dr. Denny Satria U, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onk. (K), M. Si. Med, FICS

Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes

**BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA/ KELOMPOK STAF MEDIK MATA
RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Hubungan Antara Lama Pemberian Docetaxel Dengan Derajat Epifora Pada Penderita Kanker Nasofaring

Penyusun : dr. Alazi

Palembang, Juli 2025

MENYETUJUI

Pembimbing I



dr. Rian Ema, Sp.M(K), Subsp. ROO
NIP. 197511062002122002

Pembimbing II



dr. Denny Satria U, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.Onk (K),M.Si.Med, FICS
NIP. 197811242010121001

Pembimbing III,



Dr. dr. Debby Handayati
Harahap, M.Kes
NIP. 198312282015042001

MENGETAHUI



Ketua Bagian
Ilmu Kesehatan Mata

Dr. dr. Ramzi Amin, Sp.M, Subsp.VR
NIP. 197412262008011002

Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata



dr. Petty Purwanita, Sp.M, Subsp.IIM
NIP. 198102262014122002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Dr. Alazi
NIM : 04032722125002
Prodi : Sp-1 Ilmu Kesehatan Mata
Judul Thesis : "Hubungan Antara Lama Pemberian Docetaxel dengan Derajat Epifora pada Penderita Kanker Nasofaring"

Menyatakan bahwa tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam tesis ini, saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 21 Juli 2025

Yang menyatakan,



Dr. Alazi
NIM: 04032722125002

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur, alhamdulillah wa syukurillah atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan berkat dan karunia-Nya, tidak lupa shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis berjudul “Hubungan Antara Lama Pemberian Docetaxel Dengan Derajat Epifora Pada Penderita Kanker Nasofaring” ini dibuat untuk memenuhi salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Mata di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Pada kesempatan ini perkenalkan penulis untuk menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Direktur Utama RSUP Dr. Mohammad Hoesin, dan Pengelola Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama penulis menyelesaikan program pendidikan.

Kepada guru-guru saya Ketua Bagian Kesehatan Mata FK UNSRI/ RSMH Palembang Dr. dr. Ramzi Amin, Sp.M(K), Subsp. VR Ketua Kelompok Staf Medik Kesehatan Mata dr. Alie Solahuddin, Sp.M(K), Subsp. KBR, Koordinator Program Studi Kesehatan Mata dr. Petty Purwanita, Sp.M(K), Subsp. IIM, Koordinator Pelayanan dr. Prima Maya Sari, Sp.M(K), Subsp. GL serta Koordinator Penelitian Dr. dr. Hj. Fidalia, Sp.M(K), Subsp. GL, peneliti mengucapkan terima kasih atas segala bimbingan dan kesempatan yang telah diberikan. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada segenap guru-guru saya di Bagian Kesehatan Mata FK UNSRI/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Dr. dr. Anang Tribowo, Sp.M(K), Subsp. IIM, dr. H. E. Iskandar, Sp.M(K), Subsp. ROO, MARS, dr. H. A. K. Ansyori, Sp.M(K), Subsp. VR, M.Kes, MARS, PhD, dr. Linda Trisna, Sp.M(K), Subsp. POS, dr. H. Ibrahim, Sp.M(K), Subsp.ROO, dr. Rusdianto, Sp.M(K) (Alm), dr. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K), Subsp. NO, MARS, dr. Riani Erna, Sp.M(K), Subsp. ROO, dr. Zahratul Riadho, Sp.M, dr. M. Usman Salim, Sp.M, dr. Trissa Wulanda Putri, Sp.M, dr. Tiara Bunga Indiarasih, Sp.M, dr. Nuzulul Aini, Sp.M, dan dr. M. Aulia Molid Ogest PC, Sp.M, yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu

pengetahuan selama mengikuti pendidikan ini. Semoga ilmu yang diberikan menjadi amal jariyah dan mendapatkan balasan yang terbaik dari Allah SWT.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya peneliti sampaikan kepada pembimbing penelitian, Dr. dr. Riani Erna, SpM(K), dr. Denny Satria Utama, M.Si.Med,Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS, Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes dan dr. M. Hasnawi Haddani, SpS (K) atas segala asupan, nasihat dan semangat yang dengan penuh kesabaran telah diberikan dalam proses penyelesaian tesis ini hingga dapat terselesaikan.

Terima kasih yang tak terhingga untuk Istri belahan jiwa dr. Ayu Novita Sari, anak-anak tercinta Azyla Mahreen dan Alisha Nafeeza yang telah sabar menunggu papanya sekolah. Orang tua tercinta Bapak, Ajum Ratul Aini dan Mama Ernawati, Bapak mertua Toni Mahi serta ibu mertua Sinar dan kakak dr. Juen Vardona Sp. OG (K), Ns Novardian M.Kep. Sp. Kep A, dan Lis Endiarti serta keluarga besar atas segenap doa dan dukungan yang tak pernah putus hingga akhirnya penulis dapat mencapai tahap ini.

Kepada teman-teman PPDS Kesehatan Mata baik Senior, Junior dan Teman Seangkatan, terima kasih atas pengertian, kerjasama, dukungan dan pelajarannya selama penulis menyelesaikan masa Pendidikan. Teman lintas divisi Jompo yang selalu menyemangati dr Alrahman Joneri Sp.PD, dr. Nurlia Puspita Sp.N, dan dr. Fitri Rahma Sp.N. Untuk staf tata usaha (Yuk Piah, Yuk Santi, dan Sis Putri) dan Bu Yul, Tim Fotokopi Mulya Jaya, Ko Hasan dan *the ganks*, serta Hengki dan Kak Tomi *as our helper* terima kasih atas bantuannya untuk penulis dari awal masa pendidikan hingga sampai pada akhir masa pendidikan ini.

Akhirnya penulis sampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan dan kekhilafan selama menjalani proses pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan sarannya. Penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk kita semua yang membacanya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Palembang, Juli 2025

dr. Alazi

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL DAN SKEMA	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Akademis	5
1.4.2. Manfaat Terapan	5
1.4.3. Manfaat Sosial	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sistem Lakrimal	6
2.1.1. Anatomi Sistem Lakrimal	6
2.1.2. Perkembangan Sistem Lakrimal	10
2.1.3. Vaskularisasi dan Persarafan Sistem Lakrimal.....	11
2.1.4. Fisiologi Sistem Lakrimal.....	12
2.2. Epifora	14
2.2.1. Definisi.....	14
2.2.2. Epidemiologi.....	15
2.2.3. Etiologi.....	15
2.2.4. Diagnosis.....	18
2.2.5. Derajat Epifora.....	21
2.2.6. Pemeriksaan Penunjang Diagnostik.....	21

2.2.7.	Tatalaksana	22
2.3.	Karsinoma Nasofaring.....	23
2.3.1.	Definisi.....	23
2.3.2.	Epidemiologi.....	23
2.3.3.	Manifestasi Klinis	24
2.3.4.	Tatalaksana	28
2.4.	Docetaxel.....	30
2.4.1.	Definisi.....	30
2.4.2.	Farmakologi	30
2.4.3.	Indikasi.....	32
2.4.4.	Dosis	33
2.4.5.	Efek Samping.....	36
2.4.6.	Hubungan Docetaxel dan Epifora.....	39
2.4.7.	Hubungan Pemberian Obat Kemoterapi dengan Epifora.....	40
2.5.	Kerangka Teori.....	44
2.6.	Kerangka Konsep	45
2.7.	Hipotesis Penelitian.....	46
BAB III METODE PENELITIAN		47
3.1.	Desain Penelitian.....	47
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	47
3.3.	Populasi dan Sampel	47
3.3.1.	Populasi Penelitian	47
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	47
3.4.	Variabel Penelitian	49
3.4.1.	Variabel Bebas	49
3.4.2.	Variabel Terikat.....	49
3.4.3.	Variabel Perancu	50
3.5.	Definisi Operasional Variabel.....	51
3.6.	Alat dan Bahan Penelitian	52
3.7.	Prosedur Kerja.....	52
3.8.	Rencana Analisis Data	53

3.9. Alur Penelitian.....	54
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	55
4.1 Karakteristik Demografi Sampel Penelitian	55
4.2 Karakteristik Klinis dan Oftalmologis Sampel Penelitian	55
4.3 Karakteristik Umum Pasien Epifora	56
4.4 Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan Skor Munk	58
4.5 Lama Pemberian Docetaxel berdasarkan Derajat Epifora	59
4.6 Hubungan antara Lama Pemberian Docetaxel dengan Derajat Epifora pada Penderita Kanker Nasofaring	59
BAB V PEMBAHASAN	61
5.1 Hubungan Lama Pemberian Docetaxel dan Derajat Epifora	63
5.2 Perbandingan dengan Penelitian Sebelumnya	63
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	65
6.1 Simpulan	65
6.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN.....	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sistem air mata sekretorik	9
Gambar 2.2. Berbagai katup dan sinus dari sistem lakrimal ekskretoris	10
Gambar 2.3. Kelenjar lakrimal	11
Gambar 2.4. Jalur drainase lakrimal.....	15
Gambar 2.5. Skema unit fungsional kelenjar lakrimal	16
Gambar 2.6. Kondisi yang dapat menyebabkan epifora	21
Gambar 2.7. Kerangka teori	44
Gambar 2.8. Kerangka konsep	45

DAFTAR TABEL DAN SKEMA

Tabel 2.1. Derajat keparahan epifora berdasarkan skor Munk.....	26
Tabel 2.2. Farmakokinetik docetaxel	30
Tabel 3.1. Definisi operasional variabel penelitian.....	51
Skema 3.1. Skema alur penelitian.	54
Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	56
Tabel 4.2. Karakteristik Umum Pasien Epifora	57
Tabel 4.3. Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan Skor Munk	58
Tabel 4.4. Lama Pemberian Docetaxel berdasarkan Derajat Epifora	59
Tabel 4.5. Hubungan antara Lama Pemberian Docetaxel dengan Derajat Epifora pada Penderita Kanker Nasofaring	59
Grafik 4.1. Hubungan antara Lama Pemberian Docetaxel dengan Derajat Epifora pada Penderita Kanker Nasofaring.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	77
Lampiran 2. Formulir data dasar penelitian	83
Lampiran 3. Formulir kuesioner	86
Lampiran 4. Lembar persetujuan tindakan.....	87
Lampiran 5. Justifikasi etik	89
Lampiran 6. Master Data.....	90
Lampiran 7. Foto pemeriksaan.....	100

DAFTAR SINGKATAN

5-FU	: 5-fluorouracil
CDCR	: <i>Conjungtivodacryocystorhinostomy</i>
CT	: <i>Computer tomography</i>
DCR	: <i>Dacryocystorhinostomy</i>
MRDCG	: <i>Dynamic magnetic resonance dacryocystography</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
NLD	: <i>Nasolacrimonal duct</i>
SCCHN	: <i>Squamous cell carcinoma head and neck</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Docetaxel merupakan obat golongan kemoterapi, obat ini bekerja dengan mengganggu pembelahan sel-sel kanker. Pada praktiknya obat ini digunakan sebagai terapi kanker payudara, leher, kepala, prostat, lambung, dan pada kanker nasofaring.¹ Docetaxel diberikan secara intravena oleh dokter dan dapat diberikan per minggu atau per tiga minggu. Penggunaan docetaxel ditemukan sangat efektif sebagai obat kemoterapi, namun disisi lain obat ini memiliki efek samping, seperti kesemutan, mimisan, diare, mual, muntah, kerontokan rambut, dan lain sebagainya. Epifora menjadi salah satu efek samping tersering pada mata pasien yang menerima kemoterapi docetaxel. Pasien-pasien yang menerima terapi dexotaxel biasa mengeluhkan gangguan dalam beraktivitas sehari-hari yang mengganggu kualitas hidup.² Docotaxel diduga dapat mengakibatkan perubahan pada lapisan air mata yang berdampak pada kerusakan epitel konjungtiva maupun kornea.^{3,4} Disisi lain docetaxel turut menginduksi obstruksi sistem drainase lakrimal dan fibrosis stroma pada lapisan mukosa drainase lakrimal. Pengaruh pada lapisan mukosa ini mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan- β , yang merangsang terjadinya angiogenesis, fibroplasia, dan proses reepitalisasi.^{5,6}

Pada penelitian yang dilakukan di Romania oleh Elena *et al*, didapatkan terdapat hubungan signifikan antara kejadian epifora pada pasien yang menerima terapi docetaxel ($p=0.005$) selama 3 minggu interval pemberian. Kasus epifora sendiri terjadi lebih banyak pada kelompok yang diberikan docetaxel dengan frekuensi per minggu dibanding pemberian per tiga minggu, namun perbedaan kelompok tidak signifikan. Kondisi epifora yang terjadi pada pasien diduga akibat canalicular stenosis.² Hal ini didukung pada teori penelitian sebelumnya oleh Esmaeli *et al* yang mengemukakan bahwa pasien yang menerima docetaxel secara mingguan dapat mengalami penyempitan hingga mengalami stenosis canalicular, dan memerlukan intubasi *bicanalicular silicone*. Hal ini ditunjukkan pada

penelitiannya yang mendapatkan pada semua pasien kanker (n=14) yang menerima docetaxel dengan pemberian perminggu mengalami epifora. Pada penelitian yang telah dilakukan mintardi dita *et al* penelitian hubungan korelasi pemberian docetaxel pada penderita kanker payudara dengan derajat epifora telah dilakukan di rumah sakit Mohammad Hoesin dengan kesimpulan terdapat hubungan yang signifikan antara lama pemberian docetaxel terhadap derajat epifora dengan kekuatan korelasi positif kuat.⁷

Di Indonesia, pada studi sebelumnya yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang oleh Utama pada tahun 2021, penatalaksanaan kemoterapi menggunakan docetaxel pada pasien yang menderita kanker nasofaring telah memberikan respon yang baik pada pasien.⁸ Epifora yang disebabkan oleh efek samping penggunaan docetaxel pertama kali digaungkan pada 2001 oleh *Ophthalmology Journal*. Terdapat 64% dari pasien terapi mingguan mengalami epifora dan 39% pasien terapi per 3 minggu mengalami epifora. Dimana lebih dari 50% pasien terapi tersebut menjalani pengobatan dengan epifora.⁹ Penelitian yang dilakukan Esmaeli dkk. melaporkan bahwa dosis kumulatif docetaxel secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan stenosis kanalikuli dibandingkan pada mereka yang tidak mengalami stenosis kanalikuli. Mereka juga melaporkan bahwa mata berair yang disebabkan oleh docetaxel yang diberikan setiap 3 minggu lebih ringan dibandingkan dengan yang disebabkan oleh pemberian mingguan.¹⁰ Docetaxel diberikan setiap minggu pada 71 pasien, setiap 2 minggu pada 5 pasien, dan setiap 3 minggu pada 72 pasien. Tiga puluh pasien (59 mata) yang menerima docetaxel mingguan menjalani operasi untuk memperbaiki epifora. Obstruksi saluran kanalikuli dan nasolakrimalis adalah efek samping yang umum dari terapi docetaxel mingguan dan dapat terjadi bahkan ketika obat ini digunakan dalam pengaturan neoadjuvan.¹¹

Epifora dapat diartikan sebagai jumlah air mata berlebih yang mengalir hingga keluar melalui kelopak mata. Keluhan ini menjadi salah satu keluhan tersering seseorang berobat ke klinik.¹² Penyebab paling umum terjadinya kondisi epifora ialah penyumbatan atau obstruksi sistem drainase lakrimal, dimana normalnya air mata akan mengalir dari sakus konjungtiva melalui saluran lakrimal.

ke meatus nasalis inferior yang berlanjut ke nasofaring, kondisi atau penyakit yang mengganggu aliran akan mengakibatkan terjadinya epifora.¹³ Obstruksi saluran ini dapat disebabkan oleh peradangan atau massa pada kelopak mata, kelainan kongenital, dan juga penggunaan obat-obatan. Dari sekian obat-obatan yang dapat menimbulkan terjadinya epifora, terdapat obat docetaxel, 5-fluorouracil (5-Fu), capecitabine, leucovorin, oxaliplatin, yodium radioaktif, rituximab dan mitomycin-C yang merupakan obat-obatan golongan kemoterapi. Obat-obatan lain seperti pilocarpine, timolol, dan dorzolamide yang digunakan pada terapi glaukoma turut dilaporkan berpotensi menimbulkan efek epifora.¹⁴ penyebab lain yang sering mengakibatkan kondisi epifora berupa kelainan saraf yang dapat mengakibatkan epifora *gustatory* dan juga epifora hipersekresi.¹⁵

Secara epidemiologi, kondisi epifora banyak terjadi pada anak-anak, pada populasi Negara Inggris, kisaran 20% anak-anak pada tahun pertama mengalami epifora. Namun, di sisi lain epifora yang berkaitan dengan obstruksi ductus nasolakrimalis lebih sering terjadi pada wanita. Obstruksi ductus nasolakrimalis ini berpengaruh pada 31,8% pasien dengan epifora kronis serta bertanggung jawab sebagai penyebab obstruksi saluran lakrimal pada 67,6% kasus.¹⁵ Epifora sendiri memiliki tingkat derajat, skor Munk membantu penentuan derajat ini. Skor Munk dikemukakan oleh Peter Munk pada 1990 di Kanada, dengan pembagian: skor Munk 0 bermakna tidak ada epifora, skor Munk 1 bermakna epifora sesekali membutuhkan penyeka <2x/hari, skor Munk 2 bermakna membutuhkan penyeka 2-4x/hari, skor Munk 3 bermakna membutuhkan penyeka 5-10x/hari, dan skor Munk 4 bermakna membutuhkan penyeka >10x/hari. Walau terkesan subjektif, metode ini dipilih karena cukup baik dalam mengidentifikasi epifora dan relative mudah.¹⁶

Studi lain mendukung penggunaan skor Munk sebagai media pembantu dalam menilai tingkat derajat epifora. Pada penelitian oleh Erkan *et al* menemukan skor Munk 2 – 4 pada kasus epifora rekuren atau persisten.¹⁷ Studi lain oleh Feijo *et al* menemukan penggunaan skor Munk memiliki nilai akurasi cukup tinggi dengan sensitivitas berkisar 83,3% dan spesifitas 73,3%. Namun nilai ini dapat meningkat apabila dikombinasikan bersama *Endoscopic Jones I test* dengan

sensivitas mencapai 100% serta spesifisitas 88%.¹⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Sieśkiewicz *et al* menemukan akurasi yang cukup tinggi pada penggunaan skor Munk untuk menilai patensi ductus lakrimal, sehingga dapat ditarik kesimpulan skor Munk dapat membantu penegakkan derajat epifora pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki pemeriksaan penunjang seperti endoskopi.¹⁶

Epifora perlu segera dilakukan penatalaksanaan yang baik, kondisi epifora akan berdampak kepada penglihatan pasien yang buram, menimbulkan rasa tidak nyaman, hingga dapat mengganggu kualitas hidup. Docetaxel sebagai agen kemoterapi, dapat mengakibatkan kejadian stenosis kanalikular dan mengakibatkan epifora, menandakan penggunaannya memerlukan pengawasan serta pertimbangan dalam pemberiannya. Penegakkan diagnosis epifora terkadang sulit untuk dilakukan dan terkadang dapat dikonfirmasi dengan pendekatan bertahap menggunakan metode eliminasi penyebab terjadinya epifora.

Sampai penelitian ini dilakukan, studi mengenai hubungan antara terapi docetaxel dengan kejadian epifora telah banyak dilakukan, namun masih sedikit studi yang menunjukkan kekuatan korelasi antara lama terapi docetaxel dengan kejadian epifora. Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan korelasi lamanya pemberian docetaxel pada penderita kanker nasofaring dengan derajat epifora di RSMH Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan korelasi antara lama pemberian docetaxel dengan derajat epifora pada penderita kanker nasofaring?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan korelasi antara lama pemberian docetaxel dengan derajat epifora berdasarkan skor Munk pada penderita kanker nasofaring

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik umum pasien kanker nasofaring yang mengalami epifora.
2. Mengidentifikasi lama pemberian docetaxel pada pasien kanker nasofaring yang mengalami epifora.
3. Mengetahui hubungan korelasi lama pemberian docetaxel dengan derajat epifora berdasarkan penilaian skor Munk pada penderita kanker nasofaring.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Memberikan informasi dan bukti ilmiah tentang perbedaan skor Munk pada penderita kanker nasofaring setelah pemberian docetaxel

1.4.2. Manfaat Terapan

Memberikan informasi pada penderita tentang efek samping terjadinya epifora pada pemberian docetaxel.

1.4.3. Manfaat Sosial

Memberikan komunikasi, edukasi dan informasi mengenai efek samping epifora pada pemberian docetaxel.

DAFTAR PUSTAKA

1. FDA Approval for Docetaxel [Internet]. US department of Health and Human services. 2014 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://web.archive.org/web/20140901172746/http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-docetaxel>
2. Iancu and G, Stoicescu EA, Burcea M, Iancu RC, Cherecheanu AP, Bujor IA, et al. Docetaxel for Breast Cancer Treatment-Side Effects on Ocular Surface, a Systematic Review. MDPI. 2021;9(1086):1–10.
3. Stjernschantz, Johan and MA. Anatomy and physiology of the eye. Physiological aspects of ocular drug therapy. CRC Press. 2019;1–25.
4. Kim CY, Kim N, Choung HK IKS. Lacrimal drainage system stenosis associated with Trastuzumab emtansine (Kadcyla®, T-DM1) administration: A case report. BMC Cancer. 2019;19(1):1–4.
5. Kim N, Park C, Park DJ, Kim HH, Kim S, Kim YJ et al. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving s-1 chemotherapy. Ann Oncol. 2012;23(8):2065–71.
6. Stoicescu EA, Burcea M, Iancu RC, Zivari M, Cherecheanu AP, Bujor IA et al. Surface, a Systematic Review. 2021;1–10.
7. B Esmaeli , G Hortobagyi, F Esteva, V Valero, M A Ahmadi, D Booser, N Ibrahim, E Delpassand RA. Canalicul stenosis secondary to weekly docetaxel: a potentially preventable side effect. Ann Oncol. 2002;13(2):218–21.
8. Utama. Denny S. Carboplatin and Docetaxel in Nasopharyngeal Carcinoma: A Case Report. International Journal of Nasopharyngea; Carcinoma. 2021;03(01):25–7.
9. Erna R, Qodir N, Ristania. Effects of sodium hyaluronate compared with steroid eye drop against the degree of canalicul stenosis in breast cancer patients treated with docetaxel. In: Journal of Physics: Conference Series. Institute of Physics Publishing; 2019.

10. Noguchi Y, Kawashima Y, Maruyama M, Kawara H, Tokuyama Y, Uchiyama K, et al. Current status of eye disorders caused by docetaxel administration every 3 weeks: A case-control study in Japanese patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 Apr 1;26(3):655–65.
11. Esmaeli B, Hidaji L, Adinin RB, Faustina M, Coats C, Arbuckle R, et al. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):504–7.
12. Guang-Lin Shen, 1 John D. Ng 2 and Xiao-Ping Ma1. Etiology, diagnosis, management and outcomes of epiphora referrals to an oculoplastic practice. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(12):1751–5.
13. Park, J., Kim, J. & Baek S. Clinical features and treatment outcomes of patients with after chemotherapy. *Eye*. 2019;33:746–53.
14. Nenita Maganti, MDa , Chintan A. Pathak, MDa , Cat N. Burkat MD. Canalicular Stenosis Secondary to Chemotherapeutic Agents. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. Vol. 6. 2021. 379–389 p.
15. Patel. JPALBC. Epiphora [Internet]. StatPearls(NCBI). 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557449/>.
16. Sieńkiewicz A, Łysoń T, Rogowski M, Bielecki M, Gindzienska-Sieskiewicz E O, E et al. Assessment of Lacrimal Duct Patency in Patients Undergoing Endoscopic Medial Maxillectomy. . *J Clin Med*. 2021;10(2):245.
17. Erkan, Erol; Çikrikci, Sercan; Agdas F. Comparable anatomical and functional success to younger patients in endoscopic dacryocystorhinostomy patients of older age. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021;5(7):695–9.
18. Feijó, Eduardo Damous, Juliana Alves Caixeta and SMatayoshi. Air Bubble Test Versus Endoscopic Jones I Test in Assessment of Anatomical and Functional Success After Diode Laser Transcanicular Dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(3S):S54–7.

19. Patel J, Levin A, Patel BC. Epiphora Continuing Education Activity [Internet].
20. Garg A, Zhang X. Lacrimal Gland Development: From Signaling Interactions to Regenerative Medicine. Overview of the Lacrimal Gland [Internet]. [cited 2023 Mar 30]; Available from: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.24551>.
21. Farmer DT, Nathan S, Finley JK, Yu KS, Emmerson E, Byrnes LE, et al. Defining epithelial cell dynamics and lineage relationships in the developing lacrimal gland. Development [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 30];144(13):2517–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576768/>.
22. Machiele R, Lopez MJ, Czyz CN. Anatomy, Head and Neck: Eye Lacrimal Gland [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532914/>
23. Gupta N. Endoscopic Dacryocystorhinostomy. 2021 [cited 2023 Mar 30]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-15-8112-0>
24. Scott G, Balsiger H, Kluckman M, Fan J, Gest T. Patterns of innervation of the lacrimal gland with clinical application. Clin Anat [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Mar 30];27(8):1174–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092807/>
25. Kristina M, Price M, Richard M. The Tearing Patient: Diagnosis and Management External Disease. Ophthalmic Pearls External Disease. 2009.
26. Mac Ewen CJ, Young JDH. Epiphora during the first year of life. Eye (Lond) [Internet]. 1991 [cited 2023 Mar 29];5 (Pt 5)(5):596–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1794426/>
27. Maini R, MacEwen CJ, Young JDH. The natural history of epiphora in childhood. Eye (Lond) [Internet]. 1998 [cited 2023 Mar 29];12 (Pt 4)(4):669–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850262/>
28. Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: An etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. part 2. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1992;8(4):243–9.

29. Yomayra Perez, Bhupendra C. Patel, Magda D. Mendez. Nasolacrimal Duct Obstruction. Treasure Island: Statpearl Publishing; 2023.
30. Shen GL, Ng JD, Ma X ping. Etiology, diagnosis, management and outcomes of epiphora referrals to an oculoplastic practice. *Int J Ophthalmol*. 2016 Dec 18;
31. Das AV, Rath S, Naik MN, Ali MJ. The Incidence of Lacrimal Drainage Disorders Across a Tertiary Eye Care Network: Customization of an Indigenously Developed Electronic Medical Record System-EyeSmart. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul 1;35(4):354–6.
32. Nemet AY, Vinker S. Associated morbidity of nasolacrimal duct obstruction--a large community based case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Mar 29];252(1):125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146269/>
33. Lee JM, Baek JS. Etiology of Epiphora. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Mar 30];35(5):349–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237206/>
34. Sipkova Z, Vonica O, Olurin O, Obi EE, Pearson AR. Assessment of patient-reported outcome and quality of life improvement following surgery for epiphora. *Eye (Lond)* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Mar 30];31(12):1664–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622317/>
35. Munk PL, Lin DTC, Morris DC. Epiphora: treatment by means of dacryocystoplasty with balloon dilation of the nasolacrimal drainage apparatus. *Radiology* [Internet]. 1990 [cited 2023 Mar 30];177(3):687–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2243969/>.
36. Jones LT. Conjunctivodacryocystorhinostomy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Mar 29];187:xxxvi–xliv. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502684/>.

37. Whittaker KW, Matthews BN, Fitt AW, Sandramouli S. The use of botulinum toxin A in the treatment of functional epiphora. *Orbit* [Internet]. 2003 Sep [cited 2023 Mar 29];22(3):193–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868028/>.
38. Bailey BJ, Johnson JT, Newland SD. *Head and neck surgery-otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
39. Adham M, Mangunkusumo E, Mayangsari ID. *Komprehensif Ilmu THT-KL Telinga, Hidung, Tenggorok Kepala-Leher*. EGC; 2019.
40. Farhat, Adham M, Dewi YA, Indrasari SR. *Karsinoma Nasofaring*. Jakarta: EGC; 2020.
41. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology head and neck surgery*. 18th ed. Ontario: BC Decker Inc.; 2016.
42. Salehiniya H., Mohammadian M., Mahdavifar N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World Cancer Res J*. 2018;
43. Kanno M. et al. Third Epidemiological Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Central Region of Japan from 2006 to 2015. *Cancers (Basel)*. 2019;
44. Dawalo AP, Utama DS. Profil Klinis Karsinoma Nasofaring di Departemen THTKL RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2014-2015. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2017.
45. Wang KH et al. Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients. *Perm J*. 2017.
46. Lee MH, Huang YH, Coghill AE. Epstein-Barr Virus (EBV) Based Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Risk Prediction Scores are Elevated in NPC Multiplex Family Members Compared to the General Population in Taiwan. *J Infect Dis*. 2020.
47. Dhingra PL. *Disease of ear, nose, and throat & head and neck surgery*. Elsevier. 2014.

48. Kelompok Studi Onkologi. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring. Dalam: Guideline Penyakit THT-KL di Indonesia. Jakarta. 2015.
49. Goldenberg D, Goldstein BJ. Nasopharyngeal Cancer. In Handbook of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2nd ed. Thieme; 2017.
50. Sun L, Wang Y, Shi J. Association of Plasma Epstein-Barr Virus LMP1 and EBER1 with Circulating Tumor Cells and the Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma. Pathology and Oncology. 2019.
51. Huang SCM, Tsao SW, Tsang CM. Interplay of viral infection, host cell factors and tumor microenvironment in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. Cancers (Basel). 2018.
52. Bouaouina N., Ouni S., Konoun S.B. Metastatic Nasopharynx cancer at diagnosis: Clinical and Prognostic(study of 51 cases). Pan Afr Med J. 2018.
53. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. NCCN.org. 2021.
54. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. Vol. 6, Cancer Management and Research. Dove Medical Press Ltd; 2014. p. 253–9.
55. Liao JF, Zhang Q, Du XJ, Lan M, Liu S, Xia YF, et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly docetaxel versus cisplatin in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A propensity score-matched analysis. Cancer Commun. 2019 Jun 27;39(1).
56. BC Cancer. Docotaxel monograph. BC Cancer Drug Man. 2021;(August):1–13.
57. Elm'hadi C, Tanz R, Khmamouche MR, Toreis M, Mahfoud T, Slimani KA, et al. Toxicities of docetaxel: original drug versus generics—a comparative study about 81 cases. Springerplus. 2016 Dec 1;5(1).

58. Ngeow J, Lim WT, Leong SS, Ang MK, Toh CK, Gao F, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology*. 2011 Mar;22(3):718–22.
59. FDA, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch
60. Kintzel PE, Michaud LB, Lange MK. Docetaxel-associated epiphora. Vol. 26, *Pharmacotherapy*. 2006. p. 853–67.
61. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN guidelines® insights: Head and neck cancers, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. Vol. 16, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2018. p. 479–90.
62. Jin T, Zhang Q, Jiang F, Qin WF, Jin QF, Cao CN, et al. Neoadjuvant chemotherapy with different dose regimens of docetaxel, cisplatin and fluorouracil (TPF) for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
63. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, et al. Docetaxel-related side effects and their management. *European Journal of Oncology Nursing*. 2009 Feb;13(1):49–59.
64. Schröder CP, De Munck L, Westermann AM, Smit WM, Creemers GJM, De Graaf H, et al. Weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients: no superior benefits compared to three-weekly docetaxel. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Mar 30];47(9):1355–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251813/>
65. Pereira LC, Nogueira TA, Barbosa LA de O, Calil-Elias S, Castilho SR de. Adverse reactions to docetaxel: An active survey. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015 Jul 1;51(3):551–60.

66. Erna R, Qodir N, Ristania. Effects of sodium hyaluronate compared with steroid eye drop against the degree of canalicular stenosis in breast cancer patients treated with docetaxel. *J Phys Conf Ser*. 2019;1246(1).
67. Yamagishi T, Ochi N, Yamane H, Hasebe S, Takigawa N. Epiphora in lung cancer patients receiving docetaxel: A case series. *BMC Res Notes*. 2014 May 30;7(1).
68. Kementerian Kesehatan Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/684/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Nasofaring. 2019.
69. Stavrakas M, Khalil HS. Rhinology and anterior skull base surgery : a case-based approach. :382.
70. Park J, Kim J, Baek S. Clinical features and treatment outcomes of patients with tearing after chemotherapy. *Eye* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Mar 30];33(5):746. Available from: [/pmc/articles/PMC6707285/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707285/).
71. Chan A, Su C, De Boer RH, Gajdatsy A. Prevalence of excessive tearing in women with early breast cancer receiving adjuvant docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2023 Mar 30];31(17):2123–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650421/>
72. Mansur C, Pfeiffer ML, Esmali B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicular Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(1):9–12.
73. Mansur C, Pfeiffer ML, Esmali B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicular Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Mar 30];33(1):9–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429222/>.
74. Maganti N, Pathak CA, Burkat CN. Canalicular Stenosis Secondary to Chemotherapeutic Agents. *Adv Ophthalmol Optom* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Mar 30];6:379–89. Available from: <http://www.advancesinophthalmology.com/article/S2452176021000275/fulltext>.

75. Zuo et al. X-chromosome association study reveals genetic susceptibility loci of nasopharyngeal carcinoma. *Biology of Sex Differences* (2019) 10:13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0227-9>.
76. Hutajulu SH, Howdon D, Taroeno-Hariadi KW, Hardianti MS, Purwanto I, Indrasari SR, et al. (2021) Survival outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal cancer in Yogyakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective study. *PLoS ONE* 16(2): e0246638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246638>.
77. Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of a randomized phase III study (GEM20110714). *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3128–3137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00396>.
78. Hachana, S., & Larrivée, B. (2022). TGF- β Superfamily Signaling in the Eye: Implications for Ocular Pathologies. In *Cells* (Vol. 11, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11152336>
79. Stoicescu, E. A., Burcea, M., Iancu, R. C., Zivari, M., Cherecheanu, A. P., Bujor, I. A., Rastoaca, C., & Iancu, G. (2021). Docetaxel for breast cancer treatment-side effects on ocular surface, a systematic review. In *Processes* (Vol. 9, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pr9071086>
80. Nemet, A. Y. (2016). The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. *Seminars in Ophthalmology*, 31(3), 275–279. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.962163>
81. Alam, J., de Paiva, C. S., & Pflugfelder, S. C. (2020). Immune - Goblet cell interaction in the conjunctiva: Goblet Cell immunomodulatory properties. In *Ocular Surface* (Vol. 18, Issue 2, pp. 326–334). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.12.006>