

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Kanker (*carcinoma*) merupakan sekelompok penyakit yang tidak menular, pertumbuhan sel yang tidak terkendali adalah tanda penyakit dan tanda penyebaran selnya. Tumor adalah benjolan atau massa yang biasanya disebabkan oleh sel kanker (Haryani, 2022).

2.2 Kanker payudara

Kanker payudara (*carcinoma mammae*) dapat didefinisikan keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar, jaringan penunjang payudara, dan tidak termasuk kulit payudara (Kemenkes, 2015). Kanker payudara merupakan keadaan terjadi berkembang biak sel secara cepat dan tidak terkendali akibat keadaan sel-sel yang membentuk jaringan payudara yang telah kehilangan kemampuannya untuk mengendalikan mekanisme normalnya (Haryani, 2022).

2.3 Epidemiologi

Indonesia memiliki tingkat kanker tertinggi kedelapan di Asia Tenggara dengan 136,2 kasus per 100.000 orang (Haryani, 2022) Kanker payudara tidak hanya merupakan diagnosis kanker yang paling umum di kalangan wanita seluruh dunia, tetapi juga merupakan masalah kesehatan yang memprihantinkan bagi orang Indonesia, terutama wanita mengingat tingkat kematian yang tinggi akibat penyakit ini (Liambo et al., 2022). Data dari Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa tingkat kematian rata-rata akibat kanker payudara di Indonesia adalah sekitar 17 per 100.000 dibandingkan 42,1 per 100.000 penduduk pada tahun 2013 (Haryani, 2022).

Di Indonesia, kanker payudara saat ini diakui sebagai masalah kesehatan. Sudah diketahui bahwa kanker payudara membunuh persentase wanita yang signifikan, tetapi pria hanya sedikit lebih mungkin untuk memilikinya 1%. Wanita pascamonopause dengan hormon positif dan fenotipe positif reseptor estrogen biasanya dilaporkan memiliki kondisi ini (Liambo et al., 2022).

Pada tahun 2020 menurut data Glocoban angka kasus terbaru kanker payudara tingkat pertama di Indonesia tercatat 68,858 kasus dengan presentase 16,6% dari total semuanya sebesar 396,914 kasus. Adapun kasus kanker lainnya seperti kanker serviks mencapai 36,633 kasus (9,2%), untuk kanker paru-paru mencapai 34,783 kasus (8,8%) (Sutnick A & Gunawan S, 2021).

2.4 Tanda dan gejala

Skrining kanker payudara sangat penting untuk deteksi dini karena kanker payudara biasanya tidak menunjukkan gejala ketika tumor masih kecil dan dapat ditangani. Benjolan yang sensitif adalah gejala fisik yang khas. Pembengkakan kadang-kadang dapat terjadi akibat kanker payudara yang menyebar ke kelenjar ketiak. Gejala umum termasuk perubahan puting seperti keluarnya darah, perubahan payudara seperti nyeri atau berat, edema, ketebalan atau kemerahan pada kulit payudara. Setiap perkembangan yang terjadi secara terus-menerus pada payudara perlu dinilai oleh seorang dokter (American Cancer Society, 2022).

2.5 Faktor risiko

Kementrian Kesehatan menyatakan bahwa jenis kelamin wanita diatas 50 tahun, genetika dan riwayat keluarga, masalah payudara dengan DCIS di sisi yang sama, LCIS kepadatan tinggi pada mamografi dan catatan riwayat menstruasi merupakan faktor risiko yang sangat terkait dengan peningkatan kasus kanker payudara. Faktor risiko yang lain yaitu reproduksi misalnya menarche dini dibawah 12 tahun dan menopause lambat diatas 55 tahun, tidak memiliki anak atau tidak menyusui, hormon endogen dan eksogen seperti kadar estrogen tinggi dalam sirkulasi pada wanita pasca menopause, ukuran tubuh yang obesitas atau angka IMT $>25 \text{ kg/m}^2$ pada wanita pascamenopause, gaya hidup dengan mengkonsumsi alkohol berlebih, riwayat radiasi pada dinding dada, dan faktor lingkungan (Kementrian Kesehatan Re, 2018).

2.6 Terapi

Pengobatan penyakit kanker telah dikembangkan berbagai macam pengobatan dari terapi local, regional dan terapi sistemik. Terapi lokal dan

regional terdiri dari radioterapi dan pembedahan. Kemoterapi, hormonoterapi, imunoterapi, komplementer, dan terapi genetika termasuk kedalam terapi sistemik. Untuk tindakan operasi yang membawa resiko yang dapat mempegaruhi pasien mengidap kanker sehingga pasien sebagian besar memilih terapi kemoterapi (Kementrian Kesehatan Re, 2018).

2.6.1 Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu proses terapi kanker yang diobati dengan penggunaan obat-obatan tertentu dengan tujuan untuk menghentikan penyebaran dan memperlambat pertumbuhan sel kanker tersebut. (Rafli et al., 2021) kemoterapi bersifat sistemik obat-obatan yang digunakan dalam kemoterapi dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi, untuk mendapatkan efek terapi dengan efek samping yang bisa ditoleransi, biasanya kemoterapi diberikan secara bertahap sebanyak 6 sampai 8 siklus. Penentuan regimen kemoterapi diperlukan pertimbangan dengan hasil pemeriksaan immunohistokimia terlebih dahulu. Oleh karena itu diperlukan validasi pemeriksaan immunohistokimia dengan baik. Banyak parameter termasuk ukuran tumor dan jumlah kelenjar getah bening yang terlibat, serta status HER2 dan HR mempengaruhi efektivitas kemoterapi (American Cancer Society, 2022).

Beberapa kombinasi obat kemoterapi yang umumnya digunakan sebagai pilihan pertama (*first line*) menurut Kemenkes RI sebagai berikut:

1) CMF

- Siklofosfamid 100 mg/m², hari ke 1 s/d 14 dengan oral dan dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m² → hari 1 dan 8
 - Methotrexate 50 mg/m² IV → hari 1 dan 8
 - Fluorouracil 500 mg/m² IV → hari 1 dan 8
- Dengan interval 3-4 minggu selama 6 siklus.

2) CAF

- Cyclophosphamide 500 mg/m² → hari 1
- Doxorubin 50 mg/m² → hari 1

- Fluorouracil 500 mg /m² → hari 1
Dengan interval 3 minggu atau 21 hari selama 6 siklus

3) CEF

- Cyclophosphamide 500 mg/m² → hari 1
- Epirubicin 70 mg/m² → hari 1
Dengan interval 3 minggu atau 21 hari selama 6 siklus (Kemenkes RI, 2018)

4) AC

- Adriamycin 80 mg/m², hari 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1
Dengan interval 3-4 minggu selama 4 siklus

5) TA

- Paclitaxel 170 mg/m², hari 1 Doxorubin 90 mg/m², hari 1 atau
- Docetaxel 90 mg/m², hari 1
- Doxorubin 90 mg/m², hari 1
Dengan interval 3 minggu atau 21 hari selama 4 siklus

6) TC

- Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1
- Docetaxel 90 mg/m², hari 1
Dengan interval 3 minggu atau 21 hari selama 6 siklus (Kemenkes RI, 2018)

Berikut mekanisme kerja kemoterapi menurut (Katzung, 2012):

Tabel 1. Mekanisme kerja kemoterapi

Nama Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping
Cyclophosphamide	Membentuk ikatan silang DNA, sehingga menghambat sintesis dan fungsi DNA	Mual muntah
Ciplatin	Membentuk ikatan silang DNA interstrand dan intrastrand,	Mual muntah, neuropati

	mengikat protein inti dan sitoplasma	
5- Fluorouracil	Menghambat Ts; penggabungan FUTP ke dalam RNA mengakibatkan perubahan dalam pemrosesan RNA: penggabungan FdUTP ke dalam DNA mengakibatkan penghambatan sintesis dan fungsi DNA	Mual, mucositis, diare, depresi, sumsum tulang, neurotoksisitas
Doxorubin	Radikal bebas oksigen berikatan dengan DNA dan berinterkalasi kedalamnya, menghambat topoisomerase II dan menghasilkan kerusakan DNA tunggal dan ganda.	Mual, urin merah (bukan hematuria), kardiotoxikitas, alopesia, stomatitis, mielosupresi
Docetaxel	Menghambat mitosis	Hipersensitivitas, neurotoksisitas, retensi cairan, neutropenia
Paclitaxel	Menghambat mitosis	Mual muntah , aritmia, hipersensitivitas, neuropati

Cyclophosphamide adalah jenis obat kemoterapi yang disebut agen alkilasi. Cyclophosphamide merupakan salah satu agen alkilasi yang paling banyak digunakan. Salah satu keuntungan signifikan dari senyawa ini berkaitan dengan bioavailabilitas oralnya yang tinggi. Obat bisa diberikan secara rute oral atau

intravena dengan efek klinis yang sama. Agen alkilasi yang berguna secara klinis mempunyai struktur yang mengandung bis(kloroetil)amine ethyleneimine atau gugus nitrosourea yang diklasifikasikan dalam beberapa kelompok yang berbeda. Agen alkilasi mengarahkan efek sitotoksiknya melalui transfer gugus alkilnya ke berbagai konstituen seluler. Alkalisasi DNA didalam nukleus mungkin mewakili interaksi utama yang menyebabkan kematian sel. Namun obat ini juga bereaksi secara kimia dengan gugus sulfhidril, amino, hidroksil dari nukleofil lainnya.

Mekanisme kerja obat ini adalah melibatkan siklisasi intramolekul untuk membentuk ion etilenimonium yang dapat secara langsung atau melalui pembentukan ion karbonium mentransfer gugus alkil ke konstituen seluler. Interaksi ini dapat terjadi pada satu untai atau kedua untai DNA melalui ikatan silang, karena sebagian besar zat pengalkilasi utama bersifat bifungsional dengan dua gugus reaktif. Ikatan silang DNA tampak sangat penting dalam aksi sitotoksik agen alkilasi dan sel yang bereplikasi sangat rentan terhadap obat ini. Dengan demikian meskipun agen alkilasi tidak spesifik terhadap siklus sel, sel kanker rentan terhadap golongan obat ini pada akhir fase G1 dan S dari siklus sel. Efek samping agen alkilasi umumnya berhubungan dengan dosis dan terjadi terutama pada jaringan yang tumbuh dengan cepat seperti myelosupresi, diare, dan sistem reproduksi, mual dan muntah. Golongan obat ini dapat menghasilkan toksisitas sistemik (Zehnder, 2012).

5-Fluorouracil adalah jenis kemoterapi yang disebut antimetabolit. 5-FU diubah menjadi 5-Fluorouridine-5'-triphosphate (FTUP) yang kemudian dimasukkan kedalam RNA sehingga menghambat proses RNA dan translasi mRNA. 5-FU juga diubah menjadi 5-fluorodeoxyuridine-5'-triphosphate (FdUTP) kemudian dimasukkan ke dalam DNA sehingga menghambat sintesis dan fungsi DNA. Oleh karena itu sitotoksitas 5-FU diperkirakan dimediasi oleh efek gabungan dari peristiwa yang dimediasi DNA dan RNA. 5-FU menjadi agen yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker. Efek samping utama agen ini ialah myelosupresi, toksisitas gastrointestinal dalam bentuk mucositis dan diare,

toksisitas kulit dengan sindrom tangan sampai kaki, dan neurotoksisitas (Zehnder, 2012).

Doxorubicin merupakan salah satu obat antikanker. Biasanya digunakan dalam kombinasi dengan antikanker lainnya seperti Cyclophosphamide, cisplatin, dan 5-FU, aktivitas klinis menjadi lebih meningkat ketika dengan regimen kombinasi dibandingkan dengan terapi agen tunggal. Doxorubicin juga jenis yang biasa disebut antrasiklin. Antrasiklin termasuk sitotoksik yang paling banyak digunakan untuk obat antikanker. Ada beberapa proses yang dilalui 4 mekanisme kerja antrasiklin antara lain (1) menghambat topoisomerase II (2) pembentukan radikal bebas semikuion dan radikal bebas oksigen melalui reseptor iron-dependent, proses reduktif yang dimediasi oleh enzim. (3) ikatan afinitas yang tinggi dengan DNA melalui interkalasi dengan pemotongan strand DNA dan (4) mengikat seluler membrane untuk mengubah fluiditas dan transport ion. Epirubisin adalah golongan antrasiklin yang mekanisme kerja dan farmakologi klinisnya identik dengan antrasiklin lainnya. Awalnya digunakan untuk komponen terapi tambahan pada kanker payudara nodus positif stadium awal tetapi juga digunakan dalam pengobatan kanker payudara metastatik dan kanker gastroesophageal (Zehnder, 2012).

2.7 Efek Samping

World Health Organization mendefinisikan efek samping obat (ESO) sebagai reaksi yang tidak menguntungkan dan tidak diinginkan terhadap obat yang terjadi pada dosis yang biasanya diberikan kepada manusia untuk tujuan pencegahan penyakit, diagnosis, pengobatan atau perubahan fungsi fisiologis (Anggrawati, 2023). Efek samping yang terjadi setelah menggunakan obat tersebut dapat menimbulkan kesakitan atau keluhan penyakit baru bahkan sampai kematian yang signifikan. Maka hal ini menjadi suatu tantangan bagi semua profesi kesehatan untuk mengurangi risiko yang kemungkinan besar terjadi. Efek samping yang timbul dari kemoterapi dikarenakan kemoterapi menghancurkan tidak hanya menargetkan sel kanker tetapi juga sel sehat, paling sering sel-sel berkembang biak cepat di mulut, kulit, sumsum tulang belakang, rambut dan sistem pencernaan. Tubuh mengalami kelemahan dan kecemasan

akibat berkurangnya sel darah putih, hemoglobin, trombosit, dan rambut (Setiawan, 2015).

Mual, muntah, stomatitis, alopesia, neuropati, neutropenia, myalgia, trombositopenia dan gangguan pencernaan seperti diare merupakan efek samping yang terjadi pada regimen kemoterapi (Partridge et al., 2003). Untuk menangani efek samping biasanya dokter memberikan nasehat seperti minum air putih yang banyak, mengatur makanan, makan buah-buahan serta sayuran dan perbanyak istirahat dokter berharap pasien dapat mengikuti nasehat dokter agar bisa menjaga diri pasien tidak terpapar atau menghindari terkena virus dan kuman.

Pemantauan efek samping pada pengobatan kemoterapi pasien kanker payudara penting dilakukan, karena menurut penelitian Satria menyebutkan bahwa beberapa pasien percaya bahwa efek samping kemoterapi sangat melemahkan sehingga lebih buruk daripada kanker payudara yang sebenarnya. Dampak dampak yang menyertai kemoterapi menyebabkan beberapa pasien dengan kanker payudara memiliki kecemasan dan ketakutan mengalami rasa sakit selama perawatan.

2.8 Monitoring Efek Samping Obat (MESO)

Bagian penting dari farmakovigilans adalah pengumpulan dan analisis laporan efek samping individu. Sistem farmakovigilans bertujuan untuk mencegah efek samping akibat penggunaan obat, tujuan dari sistem ini adalah untuk memastikan pemakaian produk obat yang aman dan memiliki efektivitas yang sesuai serta terus memperbarui informasi keamanan produk secara terus – menerus. Orang yang melaporkan kejadian buruk menjadi sumber data keamanan produk obat ini yaitu tenaga kesehatan yang didefinisikan sebagai orang yang memiliki kualifikasi medis misalnya dokter, dokter gigi, apoteker, atau perawat. Dan konsumen yang merupakan tenaga non medis misal pasien atau keluarga pasien yang disebut juga sebagai sumber informasi tentang keamanan suatu produk obat. Untuk membuktikan terjadinya efek samping dan hubungannya dengan penggunaan obat, dengan memberikan catatan medis seperti pemeriksaan laboratorium dan data medis lainnya yang menunjukkan

keadaan mencurigakan yang telah diselesaikan oleh ahli medis maka informasi yang dilaporkan bisa juga dianggap sah secara medis (Sienkiewicz et al., 2022).

2.8.1 Pengertian Monitoring Efek Samping Obat (MESO)

Monitoring efek samping obat (MESO) yang biasa disebut farmakovigilans dilakukan dirumah sakit yaitu dengan melibatkan survei efek samping obat, mengidentifikasi yang menjadi pemicu efek samping obat terjadi, menganalisis hubungan kausalitas dan memberikan terkait cara penatalaksanaannya (Kemenkes, R.I, 2019)

2.8.2 Tujuan MESO

Adapun tujuan terkait Monitoring Efek Samping Obat sebagai berikut:

- 1) Mendeteksi Efek Samping Obat secepat mungkin terutama yang serius, tidak teridentifikasi sebelumnya dan frekuensinya yang tidak umum
- 2) Mengukur frekuensi dan kejadian efek samping obat yang sudah ada dan yang baru ditemukan
- 3) Mengidentifikasi semua faktor yang dapat memicu atau mempengaruhi tingkat angka kejadian dan keparahan Efek Samping Obat
- 4) Mengurangi risiko terjadinya Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki
- 5) Mencegah terjadinya pengulangan kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki

2.8.3 Pelaksanaan

- 1) Menemukan adanya kejadian efek samping obat atau reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD)
 - a) Menerima laporan pasif mengenai ketidaknyamanan pasien setelah pemberian obat dari dokter, perawat, atau pasien itu sendiri. Informasi tambahan seperti waktu setelah minum obat, penggunaan obat lain, dan konsumsi makanan yang tidak biasa ditanyakan.

- b) Secara aktif melakukan penilaian dalam Penatalaksanaan Terpadu Obat (PTO) saat pasien dirawat di rumah sakit maupun ketika perawatan jalan.
- 2) Melakukan pengumpulan atau pencatatan data terkait ROTD

Secara aktif melakukan pencatatan atau penelusuran data sehubungan dengan ROTD, termasuk riwayat penggunaan obat hingga satu bulan sebelum terjadinya ROTD dengan cara melibatkan wawancara dengan pasien dan penelusuran terkait rekam medis.
- 3) Studi literature tersier

Melakukan kesesuaian ROTD dengan obat menggunakan sumber literatur tersier seperti DIH, Meyler, Drug Induce Disease
- 4) Membandingkan onset ROTD dengan data farmakokinetik obat yang menjadi dugaan.
- 5) Mencari laporan atau pencatatan kasus terkait obat yang diduga menjadi pemicu ROTD.
- 6) Analisis kausalitas menggunakan algoritma Naranjo dalam format Monitoring Efek Samping Obat
- 7) Merumuskan rekomendasi terkait ROTD kepada tenaga kesehatan.
- 8) Menyusun laporan kepada tenaga kesehatan dan tim MESO di bagian Kelompok Farmasi Terpadu atau Tim Farmasi Terpadu. Laporan mencantumkan terkait obat yang diduga sebagai pemicu ROTD dengan skala kausalitasnya dan rekomendasi untuk penanganan ROTD tersebut.
- 9) Melaporkan ke Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) baik secara manual maupun melalui platform elektronik yang disediakan oleh BPOM (Kemenkes, R I, 2019)