

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini meneliti mengenai perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien yang mendapatkan kombinasi bevacizumab dengan dosis 5 mg/kg BB dan 7,5 mg/kg BB. Perubahan tekanan darah digunakan sebagai acuan adanya pengaruh kombinasi bevacizumab terhadap tekanan darah pasien. Penelitian dilakukan pada pasien kanker kolorektal metastase karena di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang hanya pasien dengan diagnosis tersebut yang mendapatkan terapi dengan bevacizumab.

6.1.1 Pemberian Dosis Bevacizumab Yang Berbeda dengan Perubahan Tekanan Darah Pada Seluruh Siklus

Pada penelitian ini dicatat hasil pengukuran tekanan darah pasien kanker kolorektal metastase yang menerima terapi bevacizumab. Tekanan darah yang dicatat adalah ketika pasien menjalani rawat inap selama proses kemoterapi, dan data tekanan darah yang diuji adalah tekanan darah sistolik dan diastolik basal yaitu sebelum menerima terapi bevacizumab pada siklus 1 dan dibandingkan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah menjalani kemoterapi pada siklus 1, 2, 3, 4, 5, dan 6. Data dibedakan menjadi 6 siklus, karena di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, kemoterapi dengan regimen kombinasi 5-FU + leucovorin + oxaliplatin + bevacizumab dan kombinasi 5-FU + leucovorin + irinotecan dalam satu seri dilakukan sebanyak 6 siklus. Menurut *guideline*, bevacizumab yang

dikombinasi dengan FOLFIRI dan FOLFOX pada pasien kanker kolorektal metastase dapat diberikan sebanyak 4 hingga 6 siklus (Rose, 2016).

Dari hasil Uji-t berpasangan, perbedaan yang bermakna hanya muncul pada pengujian tekanan darah sistolik siklus ke-5 pada dosis 7,5 mg/kg BB ($p = 0,015$; $p < 0,05$). Sedangkan pada hasil pengujian tekanan darah sistolik dan diastolik siklus 1,2,3,4, dan 6 tidak ditemui adanya perbedaan yang bermakna untuk dosis bevacizumab 5 mg/kg BB dan 7,5 mg/kg BB. Perubahan tekanan darah sistolik yang terjadi yaitu peningkatan tekanan darah karena rerata tekanan darah sistolik basal adalah 120 mmHg dan rerata tekanan darah sistolik setelah kemoterapi meningkat menjadi 131,25 mmHg. Peningkatan rerata tekanan darah yang terjadi adalah sebesar 11 mmHg. Hal ini menunjukkan bahwa pada siklus ke-5, bevacizumab dengan dosis 7,5 mg/kg BB berpotensi memberikan pengaruh terhadap perubahan tekanan darah sistolik. Akan tetapi, pada penelitian ini belum menunjukkan kriteria hipertensi. Kemungkinan sampel pasien yang diteliti memiliki toleransi terhadap bevacizumab sehingga efek peningkatan tekanan darah yang terjadi tidak terlalu signifikan pada seri pertama pemberian bevacizumab kombinasi.

6.1.2 Perubahan Tekanan Darah Dalam Kaitannya dengan Efek Samping Hipertensi

Dalam pengklasifikasian hipertensi sebagai efek samping/toksisitas idealnya mengikuti *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versi 3.0, 2003). Dalam kriteria tersebut, toksisitas tingkat 1 didefinisikan sebagai adanya peningkatan sementara (<24 jam) tekanan darah diastolik lebih dari 20 mmHg atau tekanan darah keseluruhan lebih dari 150/100 mmHg, serta bersifat asimtomatik. Toksisitas tingkat 2 didefinisikan sebagai

adanya peningkatan tekanan darah diastolik lebih dari 20 mmHg atau tekanan darah keseluruhan lebih dari 150/100 mmHg yang berulang dan persisten (>24 jam). Sementara tingkat 3 merupakan kriteria hipertensi yang memerlukan terapi atau terapi yang lebih intensif dari sebelumnya. Tingkat 4 merupakan hipertensi krisis (Osterlund *et al.*, 2011).

Dari hasil pengujian, terdapat peningkatan tekanan darah sistolik yang signifikan pada siklus ke-5 (± 10 minggu setelah inisiasi terapi). Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Fraeman *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa onset pertama hipertensi muncul pada hari ke-96 (minggu ke-8) sejak pertama kali dilakukan kemoterapi. Pada umumnya, median interval dari inisiasi bevacizumab hingga munculnya hipertensi adalah 4,5 - 6 bulan (Vaklavas *et al.*, 2010). Studi yang dilakukan oleh Osterlund *et al.*, (2011) secara spesifik menyebutkan bahwa waktu median onset hipertensi muncul pada pasien kanker kolorektal metastase berada pada rentang 1-6 bulan semenjak memulai terapi bevacizumab. Di RSUD Dr. Saiful Anwar sendiri, subyek menerima bevacizumab setiap 2 minggu (± 14 hari) untuk setiap siklus selama 6 siklus dalam 1 seri. 1 seri dilakukan selama ± 12 minggu (3 bulan). Berdasarkan literatur, maka kemungkinan peningkatan tekanan darah yang signifikan pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan bevacizumab baru akan muncul pada minggu ke 8 atau lebih, dengan kata lain efek kenaikan tekanan darah kemungkinan baru akan muncul pada siklus ke-4 atau ketika pasien mulai memasuki seri kemoterapi kedua.

Menurut penelitian sebelumnya, hipertensi adalah salah satu efek samping yang umum dari bevacizumab dan kejadian hipertensi tersebut muncul sebagai *dose-dependent*. Insiden hipertensi berada pada rentang 2,7% dan 36% untuk

bevacizumab dosis 7,5 mg/kg BB dan rentang 17,6% dan 36% untuk dosis 15 mg/kg BB dari total 1850 pasien (Syrigos *et al.*, 2011). Nilai *Relative Risk* (RR) untuk hipertensi yang diinduksi oleh bevacizumab pada dosis rendah adalah 3,0 dibandingkan dengan nilai RR pada dosis tinggi sebesar 3,5 (Hayman *et al.*, 2012). Hal ini menunjukkan bahwa bevacizumab dengan dosis tinggi memiliki peluang untuk mengalami hipertensi 3,5 kali lebih besar dibandingkan bevacizumab dosis rendah. Efek samping hipertensi dapat terjadi berdasarkan waktu atau dosis kumulatif. Semakin lama pasien menerima bevacizumab maka memiliki peluang lebih besar untuk mengalami peningkatan tekanan darah karena efek dosis total (Wu *et al.*, 2009). Diperlukan studi lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengetahui apakah efek hipertensi pada penggunaan terapi bevacizumab di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang merupakan efek *dose-dependent*.

6.1.3 Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Perubahan Tekanan Darah Pada Pasien Yang Menerima Terapi Bevacizumab

Perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pada sampel pasien yang menggunakan bevacizumab tidak serta merta muncul karena efek dari bevacizumab secara tunggal. Banyak faktor lain yang berpengaruh terhadap peningkatan ataupun penurunan tekanan darah setelah menjalani kemoterapi. Kemungkinan kenaikan tekanan darah terjadi karena pasien sudah memiliki riwayat hipertensi sehingga mengalami eksaserbasi ketika terpapar oleh agen anti-VEGF.

Selain itu, penggunaan obat lain yang tidak tercantum dalam rekam medis juga dapat berpengaruh, diantaranya penggunaan obat herbal atau obat-obatan yang dapat menimbulkan perubahan tekanan darah. Daftar obat yang dapat

menginduksi terjadinya peningkatan antara lain : asetaminofen, alkohol, amfetamin, antidepresan, kafein (termasuk pada kopi dan minuman berenergi), kortikosteroid, siklosporin, eritropoietin, estrogen (termasuk pil kontrasepsi dan pil hormon), obat batuk, obat-obatan untuk migrain, dekongestan, dan NSAIDs (Grossman *et al.*, 2015). Sedangkan obat-obatan yang dapat menginduksi terjadinya penurunan tekanan darah antara lain: diuretik, penghambat- α , penghambat- β , obat antihipertensi golongan penghambat kanal kalsium dan *ace-inhibitor*, obat-obatan penyakit Parkinson, beberapa tipe antidepresan, dan obat-obatan disfungsi ereksi yang dikombinasi dengan nitrogliceril (Milazzo *et al.*, 2012).

Faktor lain yang dapat memengaruhi tekanan darah pasien selain obat-obatan antara lain: kondisi ginjal, sistem syaraf dan pembuluh darah; faktor genetik; makanan yang dikonsumsi; tingkatan hormon dalam tubuh; dan volume air dalam tubuh. Selain itu, usia juga merupakan salah satu faktor resiko. Dari 24 subyek penelitian merupakan pasien usia *older adult* (> 55 tahun) dan sisanya merupakan pasien berusia *young adult* dan *middle-aged adult* (> 18 tahun – 55 tahun), sehingga kenaikan tekanan darah merupakan hal yang umum terjadi. Penelitian pada pasien berusia lanjut yang menggunakan bevacizumab sebaiknya dilakukan *comprehensive geriatric assessment* (CGA) meliputi asesmen parameter sosial, status fungsional dan riwayat jatuh, status kognitif dan psikologis, status nutrisi, komorbiditas, dan polifarmasi sebelum menerima terapi bevacizumab. Akan tetapi, CGA dinilai kurang efisien dari segi sumberdaya dan waktu sehingga kurang sering diterapkan pada penelitian sebagai kriteria stratifikasi maupun inklusi. Terlepas dari efek samping hipertensi yang mungkin muncul, usia bukanlah suatu hambatan bagi pasien untuk menggunakan

bevacizumab asalkan tetap dilakukan monitoring yang ketat (Di Bartolomeo, *et al.*, 2015).

Dalam penelitian ini, pasien tidak menerima bevacizumab sebagai monoterapi, namun dikombinasi dengan agen lain yaitu FOLFOX dan FOLFIRI. FOLFOX merupakan regimen yang terdiri atas 5-FU dikombinasi dengan leucovorin dan oxaliplatin sedangkan FOLFIRI merupakan regimen yang terdiri atas 5-FU dikombinasi dengan leucovorin dan irinotecan. Obat-obatan ini kemungkinan memiliki potensi yang sama sebagai pendukung perubahan tekanan darah pasien. Didukung oleh fakta bahwa kedua regimen ini memiliki *site of action* yang berbeda dengan bevacizumab. Oxaliplatin memiliki mekanisme aksi penghambatan sintesis DNA di sel kanker dengan membentuk *crosslink* di DNA sementara Irinotecan merupakan agen yang menghambat topoisomerase I didalam sel tumor sehingga replikasi dan transkripsi DNA akan terganggu. (Mohelnikova-Duchonova *et al.*, 2014).

6.2 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini banyak rekam medis yang harus dieliminasi karena pasien tidak memenuhi kriteria inklusi yang diperlukan. Selain itu masalah paling utama adalah jumlah sampel yang sedikit ($n = 22$ dengan besar sampel minimum = 13). Menurut data Divisi Hematologi dan Onkologi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, terdapat kurang lebih 130 pasien kanker kolorektal sepanjang tahun 2015 - 2016. Akan tetapi tidak seluruhnya mengalami metastase dan mendapatkan terapi bevacizumab.

Penelitian ini menggunakan rekam medis dalam rentang tahun 2014, 2015, dan 2016. Jumlah kasus pasien kanker kolorektal metastase yang dapat diperoleh terbatas sehingga setiap pasien kanker kolorektal metastase yang

menggunakan bevacizumab dalam regimen kemoterapinya akan dimasukkan kedalam sampel penelitian apabila memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini hanya membandingkan perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien sebelum dan setelah menerima regimen kombinasi FOLFOX/FOLFIRI dengan bevacizumab. Tekanan darah sebelum yang diuji adalah tekanan darah basal sebelum pasien menerima kombinasi bevacizumab dalam regimen kemoterapinya. Hasil penelitian akan menjadi lebih spesifik apabila data diperoleh dari pasien yang menggunakan bevacizumab sebagai monoterapi, akan tetapi protokol tersebut tidak dijalankan di RSUD Dr. Saiful Anwar. Sebagai alternatif, hasil yang lebih spesifik juga dapat diperoleh bila didapatkan data pasien yang hanya menggunakan FOLFOX/FOLFIRI sebagai kelompok kontrol sehingga dapat dibandingkan perubahan tekanan darah pasien yang mendapatkan bevacizumab dengan yang tidak mendapatkan bevacizumab.

Penelitian ini masih memerlukan elaborasi masing-masing individu terkait latar belakang pasien. Karena dalam jangka waktu antara satu siklus dengan siklus yang lain (± 2 minggu) terdapat faktor-faktor yang dapat memengaruhi kenaikan dan penurunan tekanan darah seperti gaya hidup, aktivitas fisik, obat/jamu yang dikonsumsi pasien, serta penyakit lain yang sudah dimiliki sebelum terapi BV dan tidak terekam dalam rekam medis, juga psikologis pasien.