

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang telah banyak diderita oleh manusia di berbagai belahan dunia. Penyakit kanker tidak mengenal umur maupun jenis kelamin. Setiap manusia memiliki resiko terjangkit kanker dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor internal maupun eksternal. Berdasarkan data dari *American Cancer Society*, kanker telah menjadi penyebab kematian nomor dua terbanyak dan diprediksi dalam beberapa tahun akan melampaui penyakit jantung sebagai penyebab kematian utama saat ini (Siegel *et al.*, 2015).

Tipe kanker yang banyak dijumpai di Provinsi Jawa Timur beragam mulai dari kanker prostat, kanker *lymphoma*, kanker kolorektal, kanker paru, dan tipe dengan jumlah kasus tertinggi adalah kanker leher rahim dan kanker payudara (Kominfo Jatim, 2011). Pengobatan yang dilakukan pasien meliputi terapi radiasi maupun kemoterapi dengan obat-obatan. Salah satu agen terapi yang banyak digunakan adalah Bevacizumab (BV).

Bevacizumab merupakan obat golongan *recombinant humanized monoclonal antibody* dengan target terapinya pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Syrigos *et al.*, 2011). Bevacizumab digunakan sebagai terapi pilihan untuk kanker payudara metastase (Choueiri *et al.*, 2011), kanker paru *non-small-cell* (Dahlberg *et al.*, 2010, Chen *et al.*, 2015), kanker kolorektal, kanker ginjal metastase, glioblastoma (Syrigos *et al.*, 2011), kanker pankreas dan mesothelioma malignan (Ranpura *et al.*, 2010).

Bevacizumab telah lama dikenal sebagai terapi lini pertama dan kedua untuk manajemen kanker kolorektal metastase karena memiliki keunggulan yaitu memiliki tingkat resistensi dan toksisitas yang lebih rendah. Pada praktek klinis, bevacizumab dikombinasikan dengan kemoterapi seperti 5-FU dan agen *targeted therapy* lain. Penggunaan secara kombinasi meningkatkan laju respon terapi, *progression free survival* (PFS), dan tingkat *survival* keseluruhan pada pasien dengan penyakit lanjutan (Pavlidis dan Pavlidis, 2013).

Bevacizumab memiliki mekanisme kerja mengikat dan menghambat aktivitas VEGF sehingga menggagalkan interaksi antara VEGF dan reseptor di sel vaskular endotel. Hal tersebut akan menghambat proliferasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah baru (Pande *et al.*, 2007). Tidak adanya suplai oksigen dan nutrisi akan menyebabkan kematian sel kanker. Selain itu, absennya VEGF yang memengaruhi sel epitel berdampak pada destruksi pembuluh kapiler neoplastik. Sel malignan tetap mengalami pertumbuhan walaupun jumlah VEGF berkurang bahkan tidak ada, namun terjadi penurunan aktivitas metastase. Lebih jauh lagi, penurunan tekanan intraseluler membuat sel kanker lebih rentan terhadap kemoterapi dan radioterapi (Pavlidis dan Pavlidis, 2013).

Seperti halnya agen terapi kanker lainnya, bevacizumab juga memiliki efek samping bagi pasien. Efek samping yang paling umum terjadi diantaranya hipertensi dan proteinuria. Hipertensi merupakan kasus yang paling banyak terjadi akibat terapi bevacizumab. Studi yang dilakukan oleh Fraeman *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa hipertensi muncul pada hari ke-96 (minggu ke-8) sejak pertama kali dilakukan kemoterapi. Sementara studi yang dilakukan oleh Osterlund *et al.*, (2011) secara spesifik menyebutkan bahwa waktu median hipertensi muncul pada pasien kanker kolorektal metastase berada pada rentang

1-6 bulan semenjak memulai terapi bevacizumab. Hipertensi dapat muncul pada pasien yang sebelumnya belum memiliki riwayat hipertensi dan eksaserbasi hampir selalu terjadi pada pasien yang memiliki riwayat hipertensi sebelumnya (Pande *et al.*, 2007).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ranpura *et al.*, (2010), bevacizumab dihubungkan dengan peningkatan resiko hipertensi derajat tinggi. Insiden dari keseluruhan tingkatan hipertensi pada pengguna bevacizumab adalah 23,6% sementara insiden hipertensi tingkat-tinggi (*grade* 3 atau 4) adalah 7,9% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Bevacizumab dihubungkan secara signifikan dengan peningkatan resiko hipertensi tingkat tinggi pada dosis pemberian rendah (2,5 mg/kg/minggu) dan dosis tinggi (5 mg/kg/minggu). Studi lain menyebutkan 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). Resiko hipertensi ini juga diduga bergantung pada tipe kanker. Menurut de Souza *et al.*, (2015) insiden munculnya hipertensi yang berhubungan dengan penggunaan anti-angiogenesis inhibitor BV terjadi sebesar 35%. Pada pasien kanker kolorektal metastase yang mendapat BV insiden hipertensi *grade* 2-3 muncul sebesar 15% (Wu *et al.*, 2009).

Hipertensi (HTN) atau dikenal sebagai tekanan darah tinggi didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah sistolik (SBP) terukur > 140 mmHg dan tekanan darah diastolik terukur > 90 mmHg (Bell *et al.*, 2015). Perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik sebelum dan sesudah yang signifikan setelah menerima terapi bevacizumab dapat menunjukkan kemungkinan adanya pengaruh antara pemberian obat terhadap tekanan darah. Perubahan tersebut dapat berupa

peningkatan atau penurunan tekanan darah. Apabila terjadi peningkatan yang signifikan maka dapat memberikan prediksi mengenai kemungkinan kemunculan hipertensi sebagai efek samping bevacizumab.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi bevacizumab dengan FOLFOX/FOLFIRI terhadap perubahan tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dipilih sebagai tempat penelitian karena di rumah sakit tersebut masih belum pernah dilakukan penelitian mengenai perubahan tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase yang diterapi dengan bevacizumab. Setelah analisis ini dilakukan diharapkan dapat diketahui bahwa pemberian kombinasi bevacizumab berpengaruh terhadap tekanan darah pasien kanker kolorektal metastase yang menjalani kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan memberikan prediksi mengenai efek samping hipertensi bevacizumab yang mungkin muncul.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi bevacizumab terhadap tekanan darah pasien kanker kolorektal metastase di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya pengaruh bevacizumab kombinasi dalam dosis yang berbeda terhadap tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui adanya pengaruh bevacizumab kombinasi dengan dosis pemberian 5 mg/kg BB terhadap tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
- 2) Mengetahui adanya pengaruh bevacizumab kombinasi dengan dosis pemberian 7,5 mg/kg BB terhadap tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat dijadikan referensi mengenai pengaruh pemberian kombinasi bevacizumab terhadap perubahan tekanan darah pada pasien kanker kolorektal metastase yang mendapat terapi bevacizumab di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4.2 Manfaat Praktis

- Bagi apoteker hasil penelitian ini bermanfaat untuk penentuan dosis bevacizumab yang tepat bagi pasien kanker kolorektal metastase sehubungan dengan resiko efek samping hipertensi.
- Bagi dokter hasil penelitian ini bermanfaat untuk pertimbangan dosis bevacizumab dan manajemen preventif yang dapat diambil bagi pasien kanker kolorektal metastase yang mendapat terapi bevacizumab.
- Bagi masyarakat hasil penelitian ini dapat bermanfaat sebagai pengetahuan efek samping hipertensi yang dimiliki bevacizumab dalam terapi kanker kolorektal metastase.