

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan oleh Chanthawong (2018) dengan judul “*Cost-effectiveness Analysis of Olanzapine-containing Antiemetic Therapy for Managing Highly Emetogenic Chemotherapy in Southeast Asia: a Multinational Study*”. Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *retrospektif* dengan menggunakan metode *decision tree model*. Hasil penelitian didapat bahwa penambahan olanzapine kedalam regimen terapi antiemetik akan menghemat biaya sebesar USD 2,98, USD 27,71 dan USD 52,20 di negara Thailand, Malaysia dan Indonesia. Sedangkan penggantian aprepitant dengan olanzapine akan menghemat USD 60,91 di negara Singapura. Sehingga dapat diketahui bahwa dengan penambahan atau penggantian regimen antiemetik dengan olanzapine akan menghemat biaya di keempat negara dengan keuntungan sebesar 0,0005-0,0026 QALY di seluruh negara. Persamaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah jenis penelitian dan metode penelitian yang akan dilakukan. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah regimen antiemetik yang akan digunakan.

Penelitian yang dilakukan oleh Virginia (2013) dengan judul “*Analisis Efektivitas-Biaya Ondansetron Generik Berlogo dan Bermerek Dagang pada Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi Emetogenik Moderat di RS Kanker Dharmais Periode 2012*”. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa ondansetron generik bermerek dagang (REB: Rp 1.055.515,77) lebih cost-effectiveness dibandingkan ondansetron generik berlogo (REB: Rp 1.620.088,00). Persamaan dengan penelitian ini adalah metode penelitian yang dilakukan. Perbedaan dengan penelitian ini adalah lokasi penelitian dan obat antiemetik yang digunakan.

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Farmakoekonomi

A. Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan multidisiplin ilmu yang mencakup ilmu ekonomi dan kesehatan yang bertujuan meningkatkan taraf kesehatan dengan meningkatkan efektivitas perawatan kesehatan. Pemahaman tentang konsep farmakoekonomi sangat dibutuhkan oleh banyak pihak seperti industri farmasi, farmasi klinik, pembuat kebijakan. Pemahaman mengenai farmakoekonomi dapat membantu apoteker membandingkan *input* (biaya untuk produk dan layanan farmasi) dan *output* (hasil pengobatan). Analisis farmakoekonomi memungkinkan apoteker untuk membuat keputusan penting tentang penentuan formularium, manajemen penyakit, dan penilaian pengobatan (Makhinova *et al.*, 2013)

Farmakoekonomi juga dapat membantu pembuat kebijakan dan penyedia pelayanan kesehatan dalam membuat keputusan dan mengevaluasi keterjangkauan dan akses penggunaan obat yang rasional. Kunci utama dari kajian farmakoekonomi adalah efisiensi dengan berbagai strategi yang dapat dilakukan untuk mendapatkan manfaat semaksimal mungkin dengan sumber daya yang digunakan. Terdapat empat jenis utama analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*; *Cost Minimization Analysis (CMA)*; *Cost Utility Analysis (CUA)* dan *Cost Benefit Analysis (CBA)* (Ahmad A *et al.*, 2013).

B. Metode Analisis Farmakoekonomi

Terdapat empat jenis utama metode analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*; *Cost Minimization Analysis (CMA)*; *Cost Utility Analysis (CUA)* dan *Cost Benefit Analysis (CBA)*.

1. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

Cost Effectiveness Analysis (CEA) merupakan analisis yang digunakan untuk memilih dan menilai suatu program kesehatan atau

pengobatan yang terbaik dari beberapa pilihan pengobatan yang memiliki tujuan pengobatan yang sama (Shahnaz Desianti., 2018).

2. *Cost Minimization Analysis (CMA)*

Cost Minimization Analysis (CMA) merupakan analisis yang dilakukan dengan membandingkan biaya yang dibutuhkan oleh dua atau lebih program kesehatan atau pengobatan yang bertujuan untuk mengetahui dan mengidentifikasi pengobatan dengan biaya paling rendah dengan outcome yang sama (Shahnaz Desianti., 2018).

3. *Cost Utility Analysis (CUA)*

Cost Utility Analysis (CUA) merupakan suatu metode analisis dalam farmakoekonomi yang membandingkan biaya pengobatan dengan kualitas hidup yang diberikan. *CUA* merupakan metode lanjutan dari *CEA* (Shahnaz Desianti., 2018).

4. *Cost Benefit Analysis (CBA)*

Cost Benefit Analysis (CBA) merupakan analisis yang membandingkan manfaat yang diberikan dari suatu pengobatan dengan biaya yang harus dikeluarkan dalam pemberian pengobatan. *CBA* dapat dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih suatu produk farmasi atau jasa farmasi yang tidak saling berhubungan dan memiliki outcome berbeda yang menjadi kelebihan tersendiri dari *CBA* dibandingkan dengan kajian farmakoekonomi lainnya (Shahnaz Desianti., 2018).

Tabel 2.1 Ringkasan metode farmakoekonomi

Metode	Deskripsi	Aplikasi	Satuan biaya	Satuan Hasil
CMA	Mencari alternatif biaya terendah	Digunakan saat manfaatnya sama	Mata uang	Diasumsikan setara
CBA	Mengukur manfaat dalam satuan moneter dan menghitung keuntungan bersih	Dapat membandingkan program dengan tujuan yang berbeda	Mata uang	Mata uang

CUA	Mengukur luaran pengobatan dalam unit utilitas daripada unit fisik dan menghitung rasio biaya-utilitas	Digunakan untuk membandingkan obat/program yang digunakan jangka panjang dengan efek samping yang serius atau yang menurunkan morbiditas	Mata uang	Kualitas hidup (QALY/ <i>quality-adjusted life year</i>)
CEA	Membandingkan efek terapi antar alternative yang diukur dalam unit fisik dan menghitung rasio biaya-efektivitas	Dapat membandingkan obat/program yang berbeda luaran klinis dan menggunakan unit manfaat yang sama	Mata uang	Unit alamiah

Sumber: Trask, 2011

C. Biaya Pelayanan Kesehatan

Biaya pelayanan kesehatan dapat dikelompokkan menjadi 4 kategori yaitu:

1. Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan untuk membiayai kebutuhan medis seperti biaya untuk obat, biaya untuk kamar saat rawat inap, biaya tambahan yang tidak ditanggung asuransi (Setiawan, 2017).

2. Biaya Langsung Non Medis (*Direct Non-Medical Cost*)

Biaya langsung non medis adalah biaya-biaya yang dikeluarkan untuk membiayai segala pengeluaran yang diakibatkan oleh suatu penyakit atau pengobatannya. Misalnya biaya transportasi untuk pergi ke rumah sakit, biaya akomodasi (hotel atau penginapan) dan konsumsi untuk pendamping selama pasien di rumah sakit (Setiawan, 2017).

3. Biaya Tak Langsung

Biaya tidak langsung adalah biaya yang secara tidak langsung dikeluarkan, baik oleh pasien atau keluarga pasien, sebagai konsekuensi dari adanya penyakit atau pengobatan. Contohnya adalah hilangnya produktivitas dan hilangnya penghasilan sebagai akibat adanya penyakit atau kematian yang lebih cepat dari usia rata-rata (Setiawan, 2017).

4. Biaya Tidak Teraba (*Intangible Cost*)

Biaya yang tidak teraba adalah semua keuntungan atau benefit dari suatu regimen terapi yang tidak dapat diukur atau ditransformasikan ke dalam bentuk mata uang. Beberapa luaran seperti rasa sakit, rasa senang, keterbatasan fisik atau bahkan kualitas hidup (Setiawan, 2017).

D. Perspektif Pelayanan Kesehatan

Salah satu hal yang vital dalam studi farmakoekonomi adalah perspektif atau sudut pandang. Saat mempertimbangkan perspektif yang harus digunakan, harus diingat siapa yang mengeluarkan biaya dan siapa yang menerima manfaatnya (Arnold, 2010). Beberapa perspektif dalam farmakoekonomi yaitu:

1. Perspektif Pasien

Perspektif pasien adalah yang terpenting karena pasien merupakan pengguna layanan kesehatan. Perspektif ini akan mempertimbangkan segala biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk membayar produk atau pelayanan kesehatan termasuk biaya tidak langsung dan biaya tak teraba/ tak terwujud.

2. Perspektif Penyedia Layanan Kesehatan

Pada perspektif penyedia layanan kesehatan dapat dilakukan identifikasi, pengukuran, dan biaya langsung medis dengan nilai yang

sebenarnya, akan tetapi tidak terlalu memperhatikan biaya tidak langsung.

3. Perspektif Pembayar

Perspektif pembayar (pihak asuransi atau Penyelenggara JKN) lebih mempertimbangkan biaya produk dan pelayanan kesehatan yang akan ditanggung oleh pihak pembayar.

4. Perspektif Masyarakat

Perspektif masyarakat akan melihat semua biaya yang terlibat baik biaya langsung, tidak langsung maupun biaya akibat morbiditas dan mortalitas pasien (Setiawan, 2017).

E. Analisis Efektivitas Biaya (*Cost Effectiveness Analysis*)

1. Definisi analisis efektivitas biaya

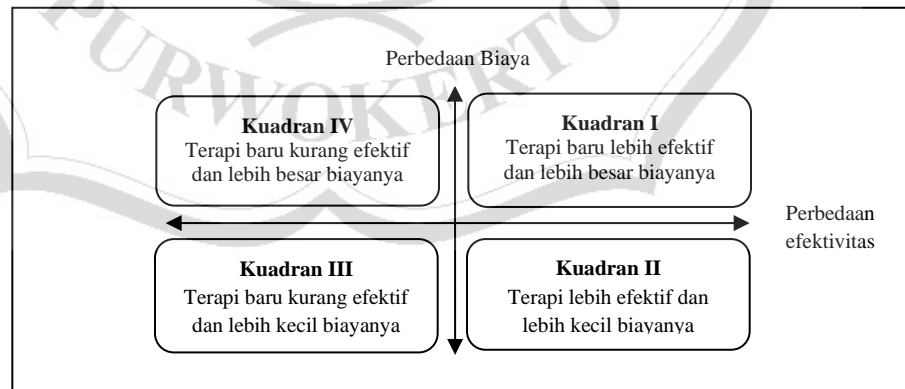
Analisis efektivitas biaya (AEB) atau *cost-effectiveness analysis* (CEA) merupakan analisis ekonomi komprehensif yang mendefinisikan, menilai, dan membandingkan sumber daya konsumsi (masukan) dengan konsekuensi pelayanan (luaran) diantara dua atau lebih alternative (Afdhal, 2011). CEA merupakan bentuk analisis ekonomi yang paling umum diterapkan pada literature. Analisis ini membandingkan terapi dengan luaran yang secara kualitatif serupa pada daerah terapi tertentu (Gattani, Patik, & Kushare, 2009). Biaya diukur dalam unit moneter, sedangkan luaran diukur dalam *natural units* (unit alamiah perbaikan kesehatan) atau satuan fisik/nonmoneter misalnya, jumlah/angka hidup yang diselamatkan, kasus pasien sembuh, harapan hidup, dan penurunan tekanan darah (Trask, 2011).

Suatu intervensi dapat disebut efektivitas biaya (*cost effective*) apabila memenuhi syarat sebagai berikut (Afdhal, 2011):

- a. Intervensi lebih murah/setidaknya sama efektifnya dengan terapi alternatif
- b. Intervensi lebih mahal dan lebih efektif daripada terapi alternatif

c. Intervensi lebih murah dan kurang efektif daripada terapi alternative.

Berdasarkan diagram efektivitas biaya (Gambar 2.1), terdapat empat pertimbangan yang kemungkinan muncul dalam analisis efektivitas biaya. Pertama, jika biaya lebih rendah dan manfaat kesehatan/efektivitas lebih tinggi untuk satu intervensi relative terhadap yang lain, dikatakan mendominasi dan menjadi pengobatan yang dipilih (kuadran II). Kedua, sebaliknya intervensi lebih mahal dan kurang efektif, dianggap inferior dan tidak direkomendasikan (kuadran IV). Hasil ketiga merupakan hasil yang paling umum dengan terapi baru lebih baik secara efektivitas dan lebih mahal dibandingkan terapi standar (kuadran I). berdasarkan rasio inkremental efektivitas biaya (RIEB), keputusan harus dibuat apakah manfaat tambahan yang diperoleh sepadan dengan biaya tambahan yang dibayarkan terapi baru (*cost-effective*) (Gattani, Patik, & Kushare, 2009). Program tersebut dapat dipilih saat nilai rasio efektivitas biaya (REB) dan RIEB dalam rentang serta anggaran yang dapat diterima (Schulman et al, 2000). Hasil keempat mirip dengan kasus ketiga, namun peran dari terapi baru dan standar berbanding terbalik (kuadran III) (Gattani, Patik, & Kushare, 2009). Hubungan efektivitas biaya juga dijelaskan pada table 2.2. (Afdhal, 2011).



Sumber: Setiawan, 2017 [telah diolah kembali]

Gambar 2.1. Diagram efektivitas biaya

Pengobatan yang dipilih bergantung pada pembatasan anggaran dari pengambil keputusan dan karakteristik pengobatan. Kuadran nondominan (kuadran I dan III) dapat menghasilkan ketidakpastian terhadap penentuan keputusan AEB. Ketidakpastian tersebut bergantung pada nilai threshold/ ambang batas RIEB yang ditetapkan oleh pengambil keputusan (Hyewon & Kevine, 2012). Pemilihan nilai ambang batas bergantung pada siapa yang membuat keputusan, tujuan analisis, dan bagaimana pembuat keputusan menilai kesehatan, resiko, serta sumber daya yang tersedia.

2. Prinsip analisis efektivitas biaya

Prinsip dasar AEB mencakup beberapa langkah (Trask, 2011), diantaranya:

- a. Mengidentifikasi tujuan dan obyektivitas penelitian
- b. Mengidentifikasi perspektif penelitian
- c. Mengidentifikasi metode farmakoekonomi yang digunakan
- d. Mengidentifikasi desain penelitian (prospektif, retrospektif)
- e. Melakukan pemilihan intervensi
- f. Mengidentifikasi biaya dan luaran penelitian
- g. Menginterpretasikan hasil penelitian
- h. Melakukan analisis sensitivitas
- i. Membuat rekomendasi dan simpulan penelitian (Trask, 2011)

2.2.2 Kanker Payudara

A. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu masalah utama kesehatan wanita di dunia. Kanker payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh berlipat ganda. Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk benjolan di payudara (Ramli et al, 2005)

B. Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu masalah utama kesehatan wanita di dunia. Di Indonesia, pada tahun 2018 diperkirakan sekitar 58.256 kasus baru kanker payudara yang didiagnosis pada wanita (International Agency for Research on Cancer, 2019).

C. Etiologi Kanker Payudara

Diduga karena pengaruh dari faktor resiko sehingga menimbulkan kanker payudara (Dipiro *et al*, 2015).

D. Faktor Resiko Kanker Payudara

1. Usia

Peningkatan resiko kejadian kanker payudara pada umur reproduktif diduga berhubungan dengan paparan hormone estrogen dan progesterone yang berpengaruh (Yulianti, 2016)

Tabel 2.2 Resiko peningkatan kanker payudara di lingkungan wanita, semua ras

Interval usia	Probabilitas (%) peningkatan kanker payudara invasif
30-40	0,43
40-50	1,44
50-60	2,63
60-70	3,65
Dari lahir sampai mati	12,67

Sumber: (Dipiro *et al*, 2009)

2. Usia menarche dan usia menopause

Wanita yang mulai menstruasi pada usia yang terlalu awal atau wanita yang terlambat menopause mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker payudara. Wanita yang mengalami menopause alami setelah usia 55 tahun mempunyai resiko kanker payudara dua kali lebih besar dibandingkan dengan wanita yang mengalami menopause sebelum usia 45 tahun dimana yang lebih ekstrim, wanita yang mengalami *oophorectomy bilateral* sebelum usia 35 tahun mempunyai resiko terjadinya kanker payudara sebesar 40% dibandingkan dengan wanita yang mengalami menopause secara alami (Mcpherson *et al*, 2000).

3. Faktor genetik dan riwayat keluarga

Seseorang yang memiliki riwayat keluarga pada kanker payudara mempunyai 2,778 lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga (Yulianti, 2016). Gen BRCA yang terdapat dalam DNA berperan untuk mengontrol pertumbuhan sel agar berjalan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA tersebut dapat mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga fungsi sebagai pengontrol pertumbuhan hilang dan memberi kemungkinan pertumbuhan sel menjadi tak terkontrol atau timbul kanker. Seorang wanita yang memiliki gen mutasi warisan (termasuk BRCA1 dan BRCA2) meningkatkan risiko kanker payudara secara signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara (Lanfranchi 2005).

4. Riwayat tumor payudara jinak (tidak berbahaya)

Wanita dengan hiperplasia epitel atipikal yang parah mempunyai resiko kanker payudara empat sampai lima kali lipat lebih tinggi dari wanita yang tidak mempunyai perubahan ini serta mempunyai riwayat kanker payudara memiliki resiko sembilan kali

lipat untuk menderita terkena kanker payudara. Wanita dengan kista palpable, hyperplasia epitelial moderat atau florid mempunyai resiko kanker payudara sedikit lebih tinggi (1,5-3 kali) tetapi peningkatan ini tidak begitu bermakna secara klinis (Mcpherson *et al*, 2000).

5. Gaya hidup

a. Konsumsi alkohol

Perempuan yang mengkonsumsi lebih dari satu gelas alkohol per hari memiliki resiko terkena kanker payudara yang lebih tinggi (Curm, 2003)

b. Merokok

Merokok tidak menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara (McPherson *et al.*, 2000).

E. Klasifikasi Kanker Payudara

1. Steintal I : kanker payudara besarnya sampai 2 cm dan tidak memiliki anak sebar.
2. Steintal II : kanker payudara 2 cm atau lebih dengan anak sebar dikelenjar ketiak.
3. Steintal III : kanker payudara 2 cm atau lebih dengan anak sebar di kelenjar ketiak, infra dan supraklavikular, atau infiltrasi ke fasia pektoralis atau ke kulit atau kanker payudara yang apert (memecah ke kulit).
4. Steintal IV : kanker payudara dengan metastasis jauh misal ke tengkorak, tulang punggung, paru-paru, hati dan panggul.

Tabel 2.3. Klasifikasi kanker payudara berdasarkan TNM dari AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition 2010.

Klasifikasi	Batasan
Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ

Tis (DCIS)	<i>Ducal carcinoma in situ</i>
Tis (LCIS)	<i>Lobular carcinoma in situ</i>
Tis (Paget's)	Paget's disease pada puting tanpa tumor Catatan : Paget's disease yang berhubungan dengan tumor yang diklasifikasikan sesuai dengan ukuran tumor
T1	Tumor ≤ 20 mm pada dimensi terbesar
T1mi	Tumor ≤ 1 mm pada dimensi terbesar
T1a	Tumor > 1 mm tetapi ≤ 5 mm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor > 5 mm tetapi ≤ 10 mm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor > 10 mm tetapi ≤ 20 mm pada dimensi terbesar
T2	Tumor > 20 mm tetapi ≤ 50 mm pada dimensi terbesar
T3	Tumor > 50 mm pada dimensi terbesar
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada dan/atau kulit (ulserasi atau <i>skin nodule</i>) Catatan : invasi ke dermis saja tidak termasuk T4
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pektoralis
T4b	Ulserasi dan/atau ipsilateral <i>satellite skin nodules</i> dan/atau edema (termasuk peau d'orange) pada kulit, yang tidak termasuk kriteria <i>inflammatory carcinoma</i>
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory Carcinoma</i>
Kelenjar Getah Bening Regional (N)	
Nx	KGB (Kelenjar Getah Bening) regional tidak dapat dinilai (misal telah diangkat)
N0	Tidak terdapat metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang masih dapat digerakan.
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang terfiksir atau <i>matted</i> , atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis

N2a	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang terfiksir satu sama lain (<i>matted</i>) atau terfiksir pada struktur lain
N2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis
N3	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral level 3 dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila level 1-2, atau pada KGB mamaria interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis* dan jika terdapat metastasis aksila level 1-2 secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna.
N3a	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
N3b	Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
N3c	Metastasis pada supraklavikula ipsilateral
Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Metastasis jauh

*Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan imaging (termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisik dan memiliki karakteristik yang merugikan suatu keganasan atau diduga sebagai makrometastasis patologik berdasarkan pemeriksaan sitologi FNAB.

F. Tatalaksana Kanker Payudara

Menurut Dipiro (2009) membagi dalam stadium lanjut local (*locally advanced breast cancer*) dan stadium metastatic (*metastatic breast cancer*). Tahap kanker payudara ini menunjukkan kontrol yang lemah jika hanya dengan pembedahan saja dan mempunyai prognosis yang jelek. *Neoadjuvant* atau kemoterapi primer maupun neoadjuvan yang diikuti oleh pembedahan dengan radiasi atau keduanya, dan terapi adjuvant sistemik telah menjadi terapi pilihan untuk *locally advanced breast cancer*, yang meliputi radang kanker payudara. Hampir semua tumor berespon dengan penurunan ukuran tumor lebih 50% dan hampir 70% pasien mengalami

penurunan stadium dengan penggunaan kemoterapi neoadjuvan (Dipiro *et al*, 2009). Tujuan terapi untuk kanker payudara metastatik adalah memperbaiki symptom dan kualitas hidup (Dipiro *et al*, 2009). Terapi pada kanker payudara baik dengan agen sitostatik maupun endokrin biasanya menghasilkan kemunduran penyakit dan peningkatan kualitas hidup. Pada pasien yang berespon terhadap terapi, durasi survivalnya juga meningkat (Dipiro *et al*, 2009).

Terapi lokal, yaitu pembedahan dilakukan pada pasien dengan kanker insitu dan dengan stage II. Breast Conserving Therapy (BCT) sering dijadikan terapi pertama untuk kanker payudara pada stage I dan II dengan masektomi (Dipiro *et al*, 2009).

a. Terapi Adjuvan

Terapi adjuvan sistemik didefinisikan sebagai pemberian terapi yang mengikuti terapi definitif (pembedahan, radiasi, atau kombinasi dari keduanya) jika tidak ada keterangan penyakit metastatis, tetapi dengan kemungkinan kekambuhan tinggi (Dipiro *et al*, 2009)

b. Terapi Antibodi monoclonal

Obat-obat anti-HER2 seperti trastuzumab merespon 15% sampai 20% ketika digunakan dosis tunggal dan meningkatkan respon ketika digunakan kombinasi dengan obat-obat kemoterapi (Dipiro *et al*, 2009)

c. Terapi Hormonal

Obat antiestrogen yang paling sering digunakan adalah tamoxifen. Tamoxifen diminum setiap hari dalam bentuk pil. Dengan tamoxifen setelah pembedahan, biasanya 5 tahun, mengurangi resiko terjadinya kekambuhan sekitar 50% pada wanita yang menderita kanker stadium awal, jika kanker mengandung reseptor estrogen atau progesterone. Dosis untuk tamoxifen adalah 20 mg/hari dan mencapai konsentrasi steady state setelah kira-kira empat bulan terapi. Waktu paro tamoxifen selama pemberian dosis kronis adalah 7 hari (Dipiro *et al*, 2009)

2.2.3 Mual Muntah Akibat Kemoterapi (CINV)

A. Definisi Mual dan Muntah

Mual dan muntah terdiri dari tiga tahapan yaitu mual, *retching*, dan muntah (Cisholm-Burns *et al*, 2008). Mual merupakan ungkapan subjektif berupa perasaan ingin muntah yang disertai dengan gejala otonom seperti pucat, takikardi, berkeringat dan saliva yang berlebihan. *Retching* adalah kontraksi dari otot diafragma, otot abdomen, dan dinding toraks, serta pernapasan spasmodik. *Retching* menimbulkan tekanan gradien yang menyebabkan muntah, namun tanpa pengeluaran isi lambung akibat tertutupnya glottis. Muntah adalah pengeluaran isi pencernaan bagian atas secara reflektif, cepat, dan kuat dikarenakan kontraksi yang kuat dan terus-menerus dari otot abdominal dan toraks, serta dapat disertai dengan gejala otonom seperti pada proses mual (Cisholm-Burns *et al*, 2008).

B. Etiologi Mual dan Muntah

Selain penyakit pada saluran cerna, mual dan muntah dapat dikaitkan dengan berbagai presentasi klinis. Secara spesifik, etiologi yang berhubungan mual dan muntah dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4. Etiologi mual dan muntah

A. Gastrointestinal	C. Neurologi
Obstruksi lambung	Hemorrhage serebral
Ulkus peptikum	Migrain
Karsinoma lambung	Gangguan vestibular
Kelainan pancreas	Trauma kepala
Gangguan motilitas	
Gastroparesis	D. Kelainan Metabolik
Statis lambung akibat obat-obatan	Diabetes melitus
Obstruksi kronik intestinal	Gangguan renal
Gastroenteritis	
<i>Irritable bowel syndrome</i>	E. Psikogenik
Pascaoperasi lambung	Self-induced
Statis lambung idiopatik	Antisipatori
Anoreksia nervosa	

Intra-abdomen
Obstruksi usus
Pankreatitis akut
Kolesistitis akut
Kolangitis akut
Hepatitis akut (virus)
Gastroenteritis akut
Gastroenteritis (virus)
Salmonellosis
Shigellosis
Gastroenteritis stafilokokus

B. Kardiovaskuler

Infark miokardium akut
Gagal jantung kongestif
Shock dan kolaps sirkulasi

F. Obat-obatan

Kemoterapi sitostatik
Terapi radiasi
Teofilin (intoleran)
Antikonvulsan (toksik)
Amfoterisin B
Antibiotik

G. Pemutusan Obat

Opiat
Benzodiazepin

H. Penyebab lainnya

Kehamilan
Iritan
Menghirup zat beracun
Operasi

[Sumber: Dipiro et al., 2015, telah diolah kembali]

C. Mekanisme Umum Mual dan Muntah

Berbagai daerah pada otak dan saluran pencernaan dapat terstimulasi ketika tubuh terkena rangsangan yang berbahaya (seperti toksin), iritasi gastrointestinal (misalnya, agen penginfeksi), atau kemoterapi. Daerah tersebut diantaranya *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) pada daerah postrema ventrikel keempat otak, sistem vestibular, aferen visceral dari saluran pencernaan, dan korteks serebral. Impuls aferen akan merangsang inti sel dari medula batang otak yang disebut pusat muntah atau *central vomiting center*, yaitu daerah dari batang otak yang akan mengkoordinasikan impuls untuk dikirim ke pusat salivasi, pusat pernafasan, otot faring, saluran pencernaan, dan otot abdominal yang menyebabkan muntah (Cisholm-Burns *et al*, 2008).

Berbagai reseptor neurotransmitter berada pada pusat muntah, CTZ, dan saluran pencernaan. Reseptor neurotransmitter tersebut diantaranya kolinergik dan histamine, dopamine, opiate, serotonin, neurokinin serta benzodiazepine. Secara teori, agen kemoterapi, metabolitnya, atau

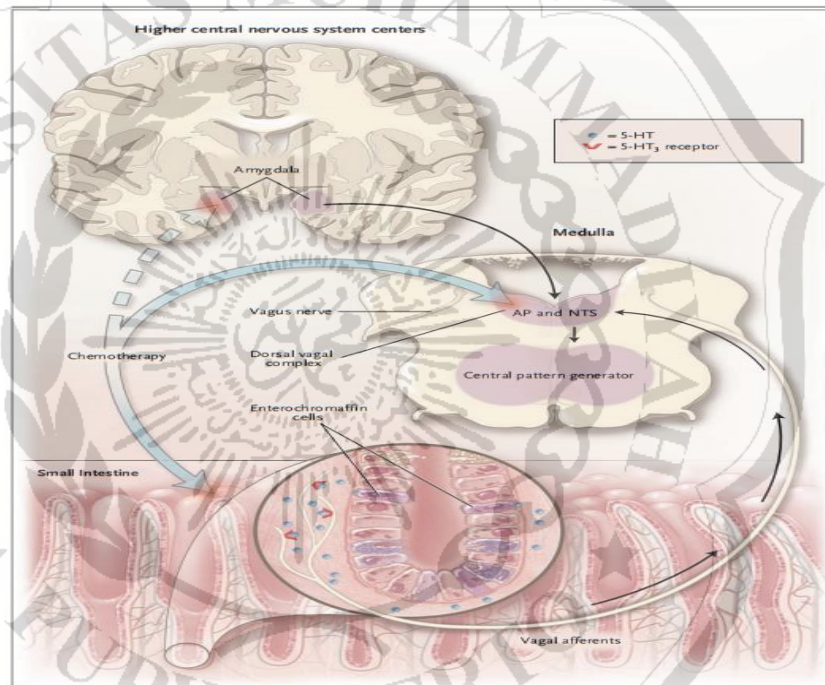
senyawa yang menyebabkan dapat menstimulasi satu atau lebih reseptor-reseptor yang menyebabkan terjadinya emesis (Dipiro *et al*, 2009)

D. Mekanisme Mual dan Muntah Akibat Kemoterapi

Agen antineoplastik dapat menyebabkan respon emesis dengan mempengaruhi beberapa lokasi dengan mekanisme berbeda. Mekanisme melalui jalur vagal abdominal diketahui memiliki relevansi terbesar dalam menginduksi mual dan muntah akibat kemoterapi dan merupakan mekanisme utama menyebabkan emesis akut akibat kemoterapi. Berbagai reseptor, termasuk 5-hidroksitriptamin₃ (5-HT₃), neurokinin-1, dan kolesistokinin-1, berada di ujung terminal vagal aferen. Reseptor tersebut terletak di dekat sel-sel enteroendokrin di mukosa gastrointestinal dari usus halus proksimal, yang di dalamnya terdapat sejumlah mediator lokal, seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT), substansi P, dan kolesistokinin. Pemberian agen kemoterapi, baik oral atau langsung melalui darah, dapat menstimulasi sel enteroendokrin yang menyebabkan pelepasan mediator lokal. Selanjutnya, mediator tersebut akan berikatan dengan reseptor yang sesuai dalam serabut vagal terdekat. Serabut vagal aferen membawa impuls ke dorsal batang otak/medula, khususnya menuju nucleus traktus soliter (NTS). NTS dan area postrema (AP) berada di kompleks vagal dorsal. Kompleks vagal dorsal merupakan tempat reseptor untuk neurotransmitter yang memiliki peran potensial pada respon muntah, diantaranya reseptor neurokinin-1, 5-HT₃, dan dopamine-2, yang akan berikatan dengan substansi P, 5-HT₃, dan dopamine. Serabut eferen melanjutkan impuls dari kompleks vagal dorsal ke efektor final dari refleksi muntah yaitu *the central pattern generator* (CPG) dibagian sentral batang otak. Dari berbagai mediator lokal diatas, 5-HT₃ yang berda di sel enterokromafin diketahui memegang peranan penting dalam mekanisme vagal (Hesketh, 2008).

Agen antineoplastik juga dapat menyebabkan emesis melalui mekanisme lain, yaitu interaksi pada area postrema di dalam kompleks

vagal dorsal. Area postrema (AP) adalah organ sirkumventrikuler yang terletak diujung kaudal pada dasar ventrikel keempat otak. Area postrema dapat diakses oleh rangsangan humoral, baik darah dan cairan serebrospinal. Hal tersebut dikarenakan sawar darah otak di area tersebut relative permeabel, sehingga metabolit dari kemoterapi dapat menginduksi rangsangan emesis. Area postrema disebut juga *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). Mekanisme lain dari eferen termasuk sejumlah struktur pada lobus temporal, seperti amigdala. Namun, pembuktian dari jalur ini masih kurang kuat daripada lokasi aksi lainnya (Hesketh, 2008).



Sumber: Hesketh (2008)

Gambar 2.2 Mekanisme mual dan muntah akibat kemoterapi

E. Faktor Resiko Mual dan Muntah Akibat Kemoterapi

Beberapa faktor resiko telah dihubungkan dengan perkembangan mual dan muntah akibat kemoterapi, seperti faktor resiko pasien maupun pengobatan sitostatik. Faktor resiko yang berhubungan dengan pasien, diantaranya:

3. Riwayat kontrol muntah yang buruk (muntah tertunda danantisipasi lebih sering muncul pada pasien tersebut)
4. Konsumsi alkohol (konsumsi alkohol secara kronis kurang rentan terhadap muntah)
5. Umur (pasien yang lebih tua memiliki resiko muntah yang lebih dikontrol)
6. Jenis kelamin (perempuan kurang dapat mengontrol mual dan muntah)
7. Mabuk perjalanan (pasien dengan riwayat mabuk perjalanan lebih rentan menunjukkan mual dan muntah akibat kemoterapi) (Bayo *et al*, 2012).
8. Faktor resiko lain yang terkait dengan pengobatan sitostatik tidak hanya potensi emetogenik obat, tetapi dosis dan kombinasi dengan sitostatik lain, kombinasi dengan terapi radiasi, serta rute administrasi juga dipertimbangkan (Bayo *et al*, 2012).

F. Klasifikasi Mual dan Muntah

Terdapat lima jenis mual dan muntah akibat kemoterapi, diantaranya:

1. Mual dan muntah akut (*acute nausea and vomiting*)

Mual dan muntah akut muncul beberapa menit hingga beberapa jam setelah kemoterapi dan berlangsung dalam 24 jam pertama. Muntah terburuk biasanya muncul pada 5 atau 6 jam setelah kemoterapi (NCCN & ACS, 2007).

2. Mual dan muntah tertunda (*delayed nausea and vomiting*)

Mual dan muntah tertunda terjadi setelah 24 jam setelah pemberian kemoterapi. Mual dan muntah tertunda muncul dikarenakan beberapa jenis kemoterapi (misalnya, cisplatin menyebabkan muntah terburuk mulai dari 48-72 jam pascakemoterapi dan berlanjut 6-7 hari (NCCN & ACS, 2007).

3. Mual dan muntah antisipasi (*anticipatory nausea and vomiting*)

Mual dan muntah antisipasi terjadi sebelum dimulainya kemoterapi. Mual dan muntah ini terjadi akibat adanya rangsangan seperti bau, suasana, dan suara dari ruang perawatan atau kehadiran petugas medis yang bertugas memberikan kemoterapi (NCCN & ACS, 2007).

4. Mual dan muntah lanjut (*breakthrough nausea and vomiting*)

Mual dan muntah lanjut tetap muncul meski diberikan terapi pencegahan mual dan muntah. Mual dan muntah jenis ini membutuhkan antiemetik, baik dosis lebih maupun jenis antiemetik yang berbeda (NCCN & ACS, 2007).

5. Mual dan muntah refraktori (*refractory nausea and vomiting*)

Mual dan muntah refraktori terjadi setelah satu atau beberapa siklus kemoterapi, walaupun pasien telah diberikan terapi pencegahan mual dan muntah. Terapi antiemetik tidak lagi efektif untuk pasien tersebut dikarenakan pasien tidak memberikan respon terhadap terapi yang diberikan (NCCN & ACS, 2007).

G. Terapi pada Mual dan Muntah

1. Terapi non-farmakologis

Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi efek samping mual muntah yaitu:

- a. Makan dan minum sedikit tapi sering
- b. Hindari makan 1-2 jam sebelum dan sesudah kemoterapi
- c. Hindari makanan yang berbau, berminyak dan berlemak, pedas, terlalu manis dan panas
- d. Sebaiknya makan makanan yang dingin, dan tempatkan pasien pada ruangan yang sejuk
- e. Tidur selama periode mual yang hebat, dan menjaga kebersihan mulut serta berolahraga (Sudoyo, 2006).

2. Terapi farmakologis

Beberapa antiemetik digunakan dalam pencegahan dan pengobatan mual dan muntah akibat kemoterapi. Antiemetic tersebut diklasifikasikan sesuai dengan indeks teraupetiknya, yaitu tinggi dan rendah. Antiemetic indeks teraupetik tinggi, seperti antagonis reseptor 5-HT₃, antagonis Nk₁ dan kortikosteroid, sedangkan antiemetik lainnya termasuk indeks teraupetik rendah (Hesketh, 2008).

a. Indeks terapeutik tinggi

Antagonis reseptor 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, tropisetron dan polanasetron) merupakan dasar terapi mual dan muntah akibat kemoterapi emetogenik tinggi dan moderat. Dosis tunggal harian memiliki efek yang sama dengan dosis mutipel dan penambahan dosis formulasi oral mempunyai efek yang sama dengan pemberian intravena. Antagonis reseptor 5-HT₃ menunjukkan efek yang rendah terhadap mual dan muntah *delayed* (Hesketh, 2008).

Obat golongan antagonis Nk₁ (aprepitan) merupakan antiemetik terbaru yang efektif dalam manajemen mual dan muntah akibat kemoterapi emetogenik tinggi (Hesketh, 2008). Kortikosteroid diketahui sebagai antiemetik yang efektif, khususnya digunakan sebagai dosis tunggal untuk kemoterapi emetogenik rendah. Kortikosteroid efektif saat dikombinasikan dengan antiemetic lain untuk mual dan muntah akut serta tertunda (Hesketh, 2008).

b. Indeks teraupetik rendah

Obat-obatan seperti metoklorpamid, butirofenon, fenotiazin, kanabinoid dan olanzapin termasuk dalam terapi antiemetic dengan indeks terapi rendah. Obat ini umumnya dikarakteristikan dengan efektivitas yang rendah dan efek samping yang lebih besar dibandingkan dengan indeks terapi tinggi. Fenotiazin umumnya

digunakan sebagai terapi profilaksis utama pada pasien yang mendapat kemoterapi emetogenik rendah (Hesketh, 2008).

H. Manajemen Mual dan Muntah Akibat Kemoterapi

Berdasarkan data klinis, para ahli onkologi dalam *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*, *The American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* dan *European Society for Medical Oncology (ESMO)* telah mempublikasikan rekomendasi manajemen mual dan muntah akibat kemoterapi (Hesketh, 2008).

1. Pengaturan untuk kemoterapi satu hari

Pemilihan regimen pengobatan didasarkan pada potensial emetogenik kemoterapi dan resiko substansial mual dan muntah tertunda (Hesketh, 2008).

a. Resiko emetogenik tinggi

Kombinasi dari antagonis reseptor 5-HT₃, deksametason dan aprepitan direkomendasikan sebelum pemberian kemoterapi dengan potensial emetic tinggi. Pemberian kombinasi tersebut khususnya pada pasien yang mendapat kemoterapi berbasis cisplatin (Hesketh, 2008).

b. Resiko emetogenik moderat

Antagonis reseptor 5-HT₃, seperti ondansetron, direkomendasikan sebagai profilaksis mual dan muntah akibat kemoterapi emetogenik moderat (MASCC, 2005). Selain itu pasien mendapatkan kemoterapi emetogenik moderat juga dapat direkomendasikan kombinasi antiemetik dari antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason sebelum kemoterapi (Hesketh, 2008).

c. Resiko emetogenik rendah

Tidak ada profilaksis rutin untuk mual dan muntah akut atau tertunda untuk kemoterapi dengan potensi emetic minimal (Hesketh, 2008).

2. Seting kemoterapi yang lain

Beberapa regimen terapi yang lain dapat diberikan secara dosis multiple atau sesuai kebutuhan (Hesketh, 2008).

Tabel 2. 5. Rekomendasi beberapa antiemetik

Agen Antiemetik	Rute Pemberian	Rekomendasi Dosis (per hari)
Antagonis reseptor 5- HT₃		
Ondansetron	p.o	24 mg (emetogenik tinggi), 16 mg (emetogenik moderat)*
	i.v	8 mg (0,15 mg/kg BB)
Grainsetron	p.o	2 mg
	i.v	1 mg (0,01 mg/kg BB)
Tropisetron	p.o	5 mg
	i.v	5 mg
Dolasetron	p.o	100 mg
	i.v	100 mg
Polanasetron	i.v	0,25 mg
Steroid		
Deksametason	p.o/i.v	12 mg (emetogenik tinggi, dengan aprepitan), 20 mg tanpa aprepitan; 8 mg (emetogenik moderat); 8 mg (tinggi/moderat) hari 2 dan 3
Antagonis Reseptor NK₁		
Aprepitan	p.o	125 mg pada hari 1, 80 mg pada hari 2 dan 3

Sumber: (Jordan, Sippel & Schmoll 2017)

Keterangan: p.o: per oral, i.v: intravena; *direkomendasikan dua kali 8 mg sehari

2.2.4 Emetogenitas dari Kemoterapi

Agen kemoterapi mempunyai potensial emetogenitas yang bervariasi. Frekuensi mual dan muntah bergantung pada derajat emetogenitas kemoterapi yang digunakan. Beberapa klasifikasi telah dikembangkan untuk mendefinisikan emetogenesis dari kemoterapi, namun belum ada klasifikasi yang disepakati secara Internasional. Pedoman antiemetik NCCN tahun 2013

mengklasifikasikan empat kategori potensial emetogenik agen neoplastic intravena berdasarkan klasifikasi Grunberg et al. yang dapat dilihat pada Tabel 2.6. (NCCN, 2013).

Tabel 2.6 Potensial emetogenik dari agen antineoplastic intravena tunggal

Derajat emetogenitas (insiden)	Agen Antineoplastik
Tinggi (>90%)	Sisplatin Mekloreタミン Streptozotosin Siklofosfamid $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$ Karmustin Dakarbazin
Moderat (30-90%)	Oksaliplatin Sitarabin $> 1,000 \text{ mg/m}^2$ Karboplatin Ifosfamid Siklofosfamid $< 1,500 \text{ mg/m}^2$ Doksorubisin Daunorubisin Epirubisin Idarubisin Irinotesan Azasitidin Bendamustin Klofarabin Alemtuzumab
Rendah (10-30%)	Kabazitaksel Paklitaksel Doseetaksel Mitoksantron Doksorubisin HCl injeksi liposom Iksabepilon Etoposid Pemetrekset Metotreksat Sitarabin $\leq 1,000 \text{ mg/m}^2$ Fluorourasil Temsirrolimus Bortezomib Tratuzumab Panitumumab Katumaksomab
Minimal (10%)	Bleomisin Busulfan 2-Klorodeoksiadenosin Fludarabin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Bevasizumab

Sumber: Grunberg et al, 2011

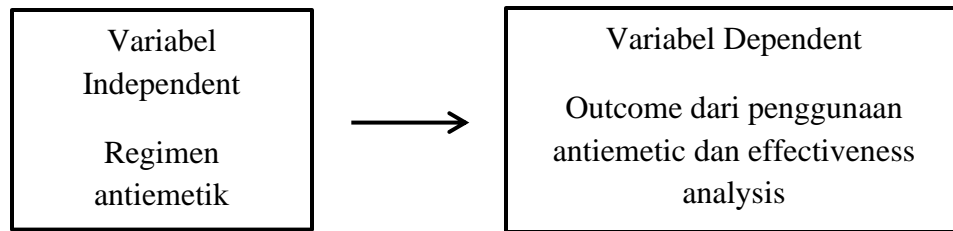
A. Kemoterapi Emetogenik Moderat

Kemoterapi emetogenik moderat merupakan agen kemoterapi dengan derajat emetogenitas moderat, baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi derajat emetogenitas lain atau derajat emetogenitas yang lebih rendah (rendah dan minimal) dan tidak dikombinasikan dengan kemoterapi derajat emetogenitas tinggi (Grunberg et al, 2004., Warr et al, 2005).

Berbagai agen kemoterapi tunggal dan kombinasi termasuk dalam kemoterapi emetogenik moderat. Regimen kemoterapi berbasis siklofosfamid/doksorubisin/epirubisin dan karboplatin dikategorikan dalam kemoterapi emetogenik moderat (Grunberg et al, 2004). Regimen kemoterapi yang termasuk kemoterapi emetogenik moderat, diantaranya:

1. Regimen AT (doksorubisin 50 mg/m^2 i.v. hari I)
2. Regimen ATC (doksorubisin 60 mg/m^2 i.v., paklitaksel 175 mg/m^2 i.v., siklofosfamid 600 mg/m^2 hari I)
3. Regimen CAF (Siklofosfamid 500 mg/m^2 i.v., doksorubisin 50 mg/m^2 i.v., fluorourasil 500 mg/m^2 i.v. hari I)
4. Regimen CMF (Siklofosfamid 600 mg/m^2 i.v., metotreksat 40 mg/m^2 i.v., fluorourasil 600 mg/m^2 i.v. hari I)
5. Regimen CEF/FEC (Siklofosfamid 75 mg/m^2 i.v., epirubisin 100 mg/m^2 i.v., fluorourasil 500 mg/m^2 i.v. hari I) (Adams, Deremer, & Holdworth, 2006).

2.3 Kerangka Konsep



Keterangan:



: Diteliti



: Mempengaruhi

Gambar 2.3 Kerangka konsep

