

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

| Judul Penelitian | Hasil Penelitian | Perbedaan | Persamaan |
|---|---|---|---|
| Estimasi Biaya Pengobatan Langsung Penyakit Kanker di Indonesia: Estimasi <i>Direct Medical Cost</i> (DMC) (Andriani <i>et al.</i> , 2021) | Hasil dari penelitian ini mengungkapkan total biaya pengobatan pada 14 jenis kanker di Indonesia mencapai Rp1,4 triliun, dengan kanker serviks dan kolorektal sebagai jenis kanker dengan biaya tertinggi. | - Penelitian kali ini menganalisis detail biaya terapi kanker kolorektal rawat inap serta faktor yang mempengaruhi biaya di rumah sakit tertentu (RS PKU Muhammadiyah Gombong) - Fokus khusus pada kanker kolorektal dan perbandingan antara dua kelompok pembiayaan | - Fokus pada biaya pengobatan kanker - Keduanya menggunakan pendekatan kuantitatif untuk menganalisis data biaya - Keduanya menggunakan data retrospektif - Keduanya fokus pada biaya medis langsung |
| Analisis Biaya Terapi Pada Pasien Kanker Payudara Rawat Inap Yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2012 (Fajar, 2014) | Hasil menunjukkan biaya kemoterapi rawat inap pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Sardjito tahun 2012 cukup besar, dengan komponen biaya terbesar adalah obat dan barang medis. Faktor klinis dan administratif seperti usia, stadium penyakit, regimen kemoterapi, komorbiditas, lama rawat, kelas perawatan, dan cara pembayaran berpengaruh signifikan terhadap total biaya yang dikeluarkan | - Penelitian kali ini fokus pada kanker kolorektal - Penelitian kali ini menganalisis biaya terapi secara umum bisa mencakup kemoterapi dan tindakan lain sedangkan penelitian sebelumnya khusus pasien yang menjalani kemoterapi - Dalam penelitian kali ini spesifik pada pasien yang dijamin oleh BPJS/JKN | - Kedua penelitian berfokus pada biaya terapi pasien kanker yang menjalani rawat inap - Keduanya melakukan analisis biaya pengobatan - Sama sama menggunakan pendekatan kuantitatif |
| Systematic Review: Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Folfox-6 dan | Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun kombinasi | - Metode penelitian kali ini menggunakan metode <i>analytical cross sectional</i> | - Sama-sama menganalisis kanker kolorektal - Keduanya melakukan |

| | | | |
|---|---|--|---|
| <p>Folfox-6 Kombinasi Bevacizumab® Pada Pasien Kanker Kolorektal Metastase (mCRC) Dari Berbagai Negara (Sa'diyah, 2020)</p> | <p>FOLFOX-6 dengan Bevacizumab lebih mahal, terapi ini lebih efektif dalam meningkatkan hasil klinis dan kualitas hidup pasien kanker kolorektal metastatik dibandingkan dengan penggunaan FOLFOX-6 saja.</p> | <p>sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan pendekatan review sistematis</p> <p>- Penelitian kali ini terfokus pada satu lokasi yaitu RS PKU Muhammadiyah Gombong</p> <p>- Penelitian kali menggunakan pendekatan farmakoekonomi <i>cost analysis</i> (analisis biaya langsung) dari keseluruhan terapi</p> | <p>analisis biaya pengobatan</p> <p>- Keduanya menggunakan pendekatan kuantitatif</p> |
|---|---|--|---|

B. Landasan Teori

1. Kanker Kolorektal

Kanker adalah penyakit yang dicirikan oleh proliferasi sel atau jaringan abnormal yang bersifat ganas. Penyakit ini bukan penyakit menular, namun sel kanker dapat bermetastasis ke bagian tubuh lainnya dan berkembang dengan cepat, merusak fungsi organ yang terkena. Metastasis sel kanker terjadi melalui pembuluh darah maupun getah bening, yang memungkinkan penyebarannya ke berbagai bagian tubuh (Hartini *et al.*, 2020).

Wilayah antara katup ileocecal dan anus disebut sebagai anatomi kolorektal. Kolon tersusun dari rektum, kolon sigmoid, kolon desendens, kolon transversal, kolon asendens, dan sekum. Kolon sigmoid dan kolon transversal pada dasarnya bersifat intraperitoneal. Arteri mesenterika superior dan inferior memasok darah ke usus besar. Rektum dan saluran anus dialiri darah dari cabang-cabang arteri iliaka internal. Vena mesenterika superior dan inferior memungkinkan sirkulasi vena mengalir ke sistem portal setelah mengikuti arteri. Saluran anus mengalir ke sirkulasi sistemik melalui vena iliaka internal, sedangkan vena rektal tengah dan inferior memasok drainase vena rektum distal. Limfatik usus besar, yang dipisahkan menjadi empat kelompok, mengikuti pembuluh darah. Arteri

intermediate dan marginal dilapisi dengan kelenjar getah bening epikolik dan parakolik. Saraf otonom simpatis dan parasimpatis memasok persarafan. Saraf motorik dan sensorik terletak di bagian distal saluran anus (Salimoglu *et al.*, 2021).

Kanker kolorektal adalah jenis kanker yang dimulai pada jaringan kolon dan/atau rektum, yang membentuk usus besar. Mayoritas kanker usus besar tumbuh dari polip, dan sebagian besar merupakan adenokarsinoma, yang terbuat dari epitel kelenjar dan dapat mengeluarkan lendir dalam proporsi yang berbeda, menurut histopatologi (Padang & Rotty, 2020).

2. Epidemiologi

Meskipun insiden dan mortalitas kanker kolorektal sangat bervariasi menurut lokasi geografis, terdapat 1.926.425 (9,6%) kasus kanker kolorektal di seluruh dunia dan sekitar 904.019 (9,3%) kasus pasien meninggal karena penyakit tersebut (*World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 2022). Telah diketahui bahwa negara-negara dengan indeks pembangunan manusia (IPM) menengah dan tinggi yang menganut gaya hidup barat mengalami peningkatan terbesar dalam insiden dan kematian akibat kanker kolorektal (Wong M *et al.*, 2020). Risiko kanker kolorektal lebih besar di negara-negara maju. Alkohol, asap rokok, konsumsi daging merah, obesitas, dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak dianggap sebagai penyebab utama pertumbuhan kanker kolorektal (Arnold M *et al.*, 2017). Perkembangan kanker secara signifikan dipengaruhi oleh faktor-faktor yang memengaruhi usia harapan hidup, seperti faktor sosioekonomi (pendidikan, pendapatan, dan pengeluaran pemerintah untuk kesehatan) dan kebiasaan yang berhubungan dengan kesehatan (olahraga, merokok, dan obesitas). Ketika membuat rencana pencegahan dan pengobatan kanker, tingkat harapan hidup harus diperhitungkan (Chetty R *et al.*, 2016).

Berdasarkan data penelitian, insiden kanker usus besar meningkat di 10 dari 36 negara, yang seluruhnya berada di Asia atau Eropa, dalam periode antara tahun 2005-2014, 2006-2015, atau 2007-2016. Peningkatan insiden terbesar tercatat di India, diikuti oleh Polandia (Arnold M *et al.*, 2017). Nilai

HDI dari kesepuluh negara ini adalah sedang hingga tinggi. Dengan peringkat HDI tertinggi, enam negara mengalami penurunan insiden kanker usus besar; Amerika Serikat mengalami penurunan terbesar, diikuti oleh Israel. Prevalensi di antara individu berusia di atas 50 tahun menurun di tujuh negara, termasuk di seluruh Amerika Utara (Ferlay J *et al.*, 2021).

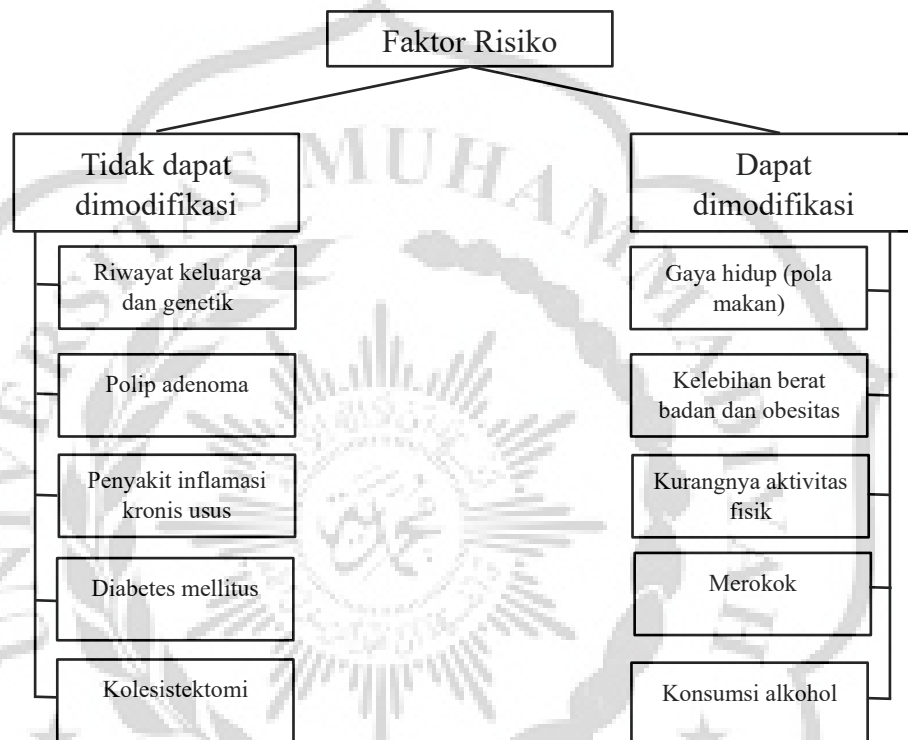
Insiden kanker kolorektal pada individu berusia di bawah 50 tahun mengalami peningkatan di delapan negara, termasuk India dan Inggris. Sebaliknya, di negara-negara seperti Jerman, Australia, Amerika Serikat, Swedia, Kanada, dan Inggris, insiden pada kelompok usia 50 tahun ke atas cenderung menurun atau tetap stabil, namun justru meningkat secara signifikan pada kelompok usia di bawah 50 tahun. Dari seluruh negara yang diteliti, hanya Italia yang menunjukkan penurunan insiden kanker kolorektal pada usia di bawah 50 tahun. Selain itu, insiden kanker usus besar pada perempuan meningkat di 12 dari 36 negara, yang seluruhnya berada di Asia dan Eropa, sementara tujuh negara lainnya mencatat penurunan. Peningkatan insiden tertinggi tercatat di India, diikuti oleh Slovenia (*World Health Organization*, 2020).

Sejumlah penelitian telah menyoroti fakta bahwa kelangsungan hidup kanker kolorektal dipengaruhi oleh stadium diagnosis, dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih buruk bagi mereka yang terdeteksi pada stadium lanjut. Pada kanker kolorektal stadium awal, tingkat kelangsungan hidup lima tahunnya mencapai 90%, sedangkan pada stadium lanjut, angka kelangsungan hidup lima tahun menurun drastis menjadi 13%. Risiko kumulatif kematian akibat kanker usus besar pada pria dan wanita berusia 0-74 tahun masing-masing adalah 0,65% dan 0,45%. Untuk kedua jenis kelamin, angka kematian berdasarkan usia (global) untuk kanker kolorektal adalah 8,9 per 100.000 (Arnold M *et al.*, 2017).

3. Faktor Risiko

Secara umum, perkembangan kanker kolorektal dipengaruhi oleh kombinasi faktor yang dapat diubah maupun yang tidak dapat diubah. Faktor yang dapat diubah meliputi gaya hidup, seperti pola makan yang tidak sehat (terutama konsumsi daging merah dan olahan), kurangnya

aktivitas fisik, konsumsi alkohol yang berlebihan, serta kebiasaan merokok. Kemudian, faktor yang tidak dapat diubah adalah faktor keturunan dan riwayat medis termasuk riwayat pribadi atau riwayat keluarga dengan kanker kolorektal atau adenoma (polip prakanker) dan riwayat pribadi penyakit inflamasi kronis usus, diabetes mellitus dan kolesistektomi (Sawicki T *et al.*, 2021).



Gambar 2.1 Faktor risiko utama yang terkait dengan kanker kolorektal (Sawicki *et al.*, 2021) ”telah diolah kembali”

4. Patofisiologi

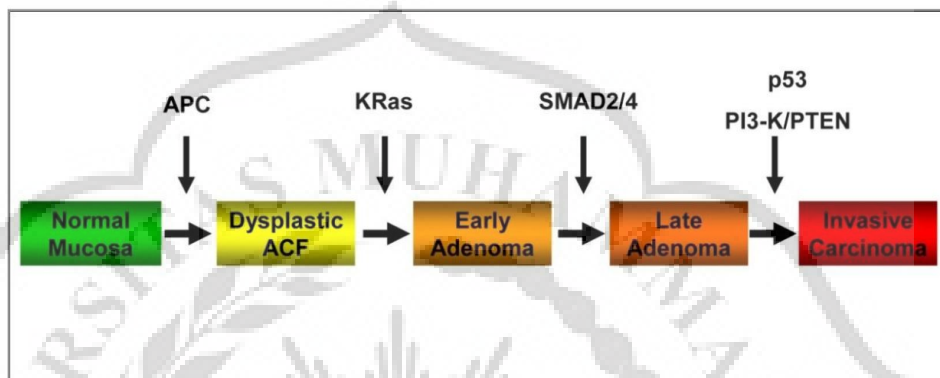
Mutasi genetik dapat berupa somatik (*didapat/acquired*) atau diturunkan untuk mengubah epitelium usus besar normal menjadi lesi prakanker (adenoma) atau karsinoma invasif. Evolusi mutasi klonal, yang mendukung perkembangan mutasi dan mempengaruhi survival sel yang abadi, menjelaskan teori karsinogenesis pada usus besar. Evolusi mutasi ini menghasilkan karakteristik seperti proliferasi, invasif, metastasis, dan sebagainya. Studi menunjukkan bahwa banyak kasus kanker kolorektal berkembang dari polip adenomatosa dengan gambaran displasia berubah

dalam sepuluh hingga lima belas tahun sebelum berkembang menjadi karsinoma invasif. Oleh karena itu, deteksi awal kanker kolorektal akan lebih mudah dilakukan. Instabilitas kromosomal, perbaikan ketidaksesuaian, dan hipermetilasi adalah tiga fase perjalanan molekuler yang terkait dengan kanker kolorektal (Menon G & Recio-Boiles A, 2024).

5. Etiologi

Penyakit kanker kolorektal berasal dari lapisan usus besar, sel epitel dan rektum pada saluran pencernaan. Model yang menjelaskan interaksi antara gen penekan tumor dan onkogen dalam karsinogenesis kolorektal pertama kali diusulkan oleh Vogelstein *et al* (**Gambar 2.2**) (Fearon ER, 1990) Mutasi empat hingga lima gen yang diuraikan dalam model genetik diperlukan untuk pembentukan karsinoma kolorektal. Dengan demikian, genetik perubahan gen penekan tumor APC, DCC (dihapus pada kanker usus besar), p53, dan MCC (bermutasi pada kanker usus besar) serta onkogen K-RAS dan NRAS telah terbukti secara langsung berkontribusi pada urutan adenoma-karsinoma CRC Mutasi yang paling umum adalah pada pensinyalan Wnt jalur di CRC. Usus sel sumsum tulang belakang dapat mengalami mutasi dan diturunkan. Gen Adenomatous Polyposis Coli (APC) yang menghasilkan protein APC adalah gen yang paling sering bermutasi pada semua kanker kolorektal. Protein APC adalah "rem" dari akumulasi protein catenin; tanpa APC, protein catenin terakumulasi ke tingkat yang tinggi dan bergerak ke dalam nukleus, di mana ia berikatan dengan DNA dan mengaktifkan transkripsi gen, yang biasanya penting untuk sel punca pembaharuan, diferensiasi, dan pertumbuhan. Namun, ketika gen ini diekspresikan secara protein p53, yang dibuat oleh gen TP53 (gen penekan tumor) biasanya mengawasi pembelahan sel dengan cacat jalur Wnt. Pada akhirnya, sel garis mengalami mutasi pada gen TP53 dan berubah jaringan dari adenoma menjadi karsinoma invasive (**Gambar 2.2**). TGF- β dan Dihapus pada Kanker Kolorektal apoptosis protein apoptosis dinonaktifkan pada CRC. Onkogen lain seperti Gen yang mengkode protein PI3K, RAF dan KRAS adalah sangat diekspresikan dalam KKR yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali pertumbuhan sel yang tidak

terkendali (Astin *M et al.*, 2011). Etiologi kanker kolorektal tampak multifaktorial. Saat ini, karsinoma kolorektal terlihat berhubungan dengan penyakit keluarga, Familial Adenomatous Sindrom Poliposis Familial (FAP) dan Nonpoliposis Herediter Karsinoma Kolorektum (HNPCC). Kasus kolorektal karsinoma kolorektal yang tidak terkait dengan keluarga, sindrom predisposisi disebut sebagai kolon sporadic karsinoma.



Gambar 2.2. Genetika Kanker Kolorektum (Vatandoust S *et al.*, 2015)

6. Diagnosis

a. Gejala dan tanda :

Pasien dengan kanker kolorektal umumnya menunjukkan tanda-tanda seperti anemia defisiensi besi (hemoglobin <11 g/dL pada laki-laki atau < 10 g/dL pada perempuan pascamenopause), adanya massa yang teraba pada fossa iliaka dekstra di semua kelompok usia, serta gejala obstruksi mekanik usus tanpa memandang usia (Kemenkes RI, 2016). Kanker kolorektal stadium awal seringkali tidak menunjukkan gejala yang merupakan salah satu alasan mengapa skrining sangat penting. Saat tumor tumbuh, tumor dapat berdarah atau menyumbat usus. Gejala yang paling sering muncul meliputi pendarahan rektum, adanya darah pada tinja saat buang air besar, tinja berwarna gelap atau hitam, perubahan pola buang air besar atau bentuk tinja (misalnya tinja menjadi lebih sempit dari biasanya), kram, nyeri, atau rasa tidak nyaman pada perut bagian bawah, sensasi ingin buang air besar meskipun usus sudah kosong, konstipasi atau diare yang berlangsung lebih dari

beberapa hari, penurunan nafsu makan, serta penurunan berat badan (*American Cancer Society, 2020*).

b. Metode skrining untuk kanker kolorektal :

1) Pemeriksaan Colok Dubur

Pada orang yang berusia di atas 50 tahun, pemeriksaan colok dubur dapat dilakukan satu kali, dan jika gejala mulai muncul, pemeriksaan ulang dapat dilakukan. Untuk menemukan tumor rektum distal, pemeriksaan ini sangat bermanfaat. Pengalaman dokter yang melakukan pemeriksaan sangat penting untuk akurasi penentuan stadium melalui colok dubur. Pemeriksaan ini lebih akurat dalam menentukan stadium lokal lanjut dibandingkan dengan tumor stadium awal, sehingga penggunaannya terbatas untuk pemilihan pasien yang menjalani terapi lokal. Pada pemeriksaan ini, perlu dievaluasi kondisi tumor, mobilitas, ekstensi, serta ukurannya dengan mempertimbangkan batas atas, bawah, dan lingkaran sirkumferensialnya (*Menkes RI, 2018*).

2) Endoskopi

Sigmoidoskopi (di mana lebih dari 35% tumor terletak pada rektosigmoid) atau kolonoskopi total adalah dua metode yang dapat digunakan untuk melakukan endoskopi sebagai prosedur diagnostik utama. Beberapa keuntungan kolonoskopi termasuk kemampuan untuk mendiagnosis adenokarsinoma atau polip kolorektal dengan sensitivitas yang tinggi (95%), kemampuan untuk mengidentifikasi dan melakukan reseksi polip secara bersamaan tanpa paparan radiasi. Namun, beberapa kekurangan kolonoskopi termasuk tingkat mortalitas sebesar 1:5.000 prosedur, kebutuhan sedasi intravena, ketidakmampuan untuk mencapai sekum pada 5 hingga 30% kasus (*Menkes RI, 2018*).

3) Barium Enema dengan Kontras Ganda

Pemeriksaan enema barium dengan kontras ganda sering dipilih karena memiliki sejumlah keunggulan, antara lain sensitivitasnya dalam mendeteksi kanker kolorektal yang mencapai

65-95%, tingkat keamanan dan keberhasilan yang tinggi, tidak memerlukan sedasi, serta ketersediannya yang luas hampir di seluruh rumah sakit. Meskipun demikian, metode ini juga memiliki keterbatasan, seperti kurang mampu mendeteksi lesi stadium T1, serta memiliki akurasi yang rendah dalam mendiagnosis lesi pada rektosigmoid dengan divertikulosis maupun pada sekum (Menkes RI, 2018).

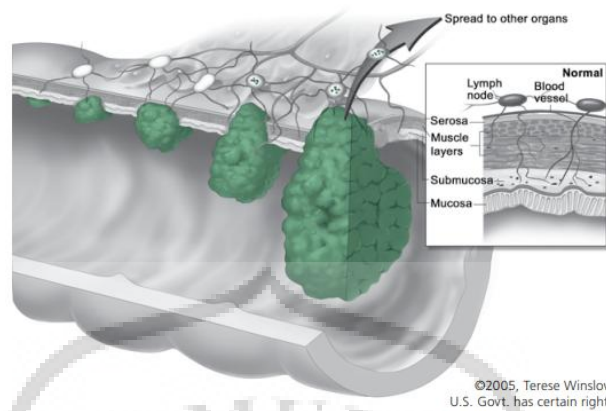
4) CT Colonography (*Pneumocolon CT*)

Kualitas pemeriksaan kolografi CT sangat dipengaruhi oleh jenis alat CT scan, perangkat lunak, dan protokol pemeriksaan. Untuk melakukan kolonografi CT, diperlukan pemindaian CT dengan kemampuan rekonstruksi multiplanar dan rendering volume 3D serta perangkat lunak khusus. Kolonografi CT memiliki banyak keunggulan termasuk keefektifannya sebagai metode skrining setiap lima tahun, sensitivitasnya tinggi untuk mendeteksi kanker kolorektal, kenyamanan pasien, dan kemampuan untuk memberikan informasi tentang kondisi di luar kolon melalui penilaian invasi lokal, metastasis hati, dan kelenjar getah bening. Namun, terdapat beberapa keterbatasan. Ini termasuk paparan radiasi yang lebih tinggi, ketidakmampuan untuk menemukan polip berukuran kurang dari 10 mm dan kesulitan menemukan metastasis pada kelenjar getah bening yang tidak membesar. Selain itu, hasil dapat dipengaruhi oleh keterbatasan perangkat lunak pada modalitas CT tertentu. Interpretasi hasil dapat menjadi sulit apabila persiapan pasien kurang optimal. Selain itu, pada kasus dimana diagnosis awal tidak mengarah pada indikasi kanker kolorektal, protokol CT perut mungkin tidak dirancang khusus untuk kolonografi CT. Prosedur ini juga tidak memungkinkan pelaksanaan biopsi atau polipektomi (Menkes RI, 2018).

c. Sistem Pentahapan (*Staging*)

Sistem *staging* TNM biasanya digunakan yang menggabungkan keterlibatan kelenjar getah bening (N), ukuran tumor dan invasi jaringan

sekitar (T) dan metastasis atau penyebaran kanker ke organ lain di tubuh (M) (*European Society for Medical Oncology, 2016*).



Gambar 2.3 Tahapan pertumbuhan kanker kolorektal
(*American Cancer Society, 2020*)

Pengelompokan pentahapan kanker menentukan luas dan ekstensi kanker serta nilai prognostik pasien (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Pentahapan kanker kolorektal menurut *National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patient* yaitu (NCCN, 2024):

- 1) Stadium 0 (Karsinoma in situ): Terdapat sel abnormal pada lapisan terdalam dinding usus besar; sel-sel abnormal ini bisa menjadi kanker dan menyebar ke lapisan lebih dalam dinding usus besar. Kanker usus besar stadium 0 juga disebut karsinoma in situ usus besar.
- 2) Tahap I: Kanker telah tumbuh di dinding usus besar atau rektum, namun belum meluas melalui dinding ke jaringan di dekatnya.
- 3) Tahap II: Kanker telah menyebar di luar usus besar atau rektum ke jaringan terdekat tetapi belum mencapai kelenjar getah bening di dekatnya.
- 4) Tahap III: Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya atau terdapat endapan tumor tetapi belum menyebar ke bagian tubuh lain.
- 5) Tahap IV: Kanker telah menyebar ke bagian tubuh lain seperti hati atau paru-paru.

7. Tatalaksana

Pengobatan kanker kolorektal menurut pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) melibatkan beberapa pendekatan termasuk pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (NCCN, 2024).

Tabel 2.2 Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Kolon

| Stadium | Terapi |
|---|--|
| Stadium 0 (T _{is} N ₀ M ₀) | <ul style="list-style-type: none"> Eksisi lokal atau polipektomi sederhana Reseksi <i>en-bloc</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal |
| Stadium I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀) | <ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi adjuvan |
| Stadium II (T ₃ N ₀ M ₀ , T _{4a-b} N ₀ M ₀) | <ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi adjuvan setelah pembedahan pasien dengan resiko tinggi |
| Stadium III (T apapun N ₁₋₂ M ₀) | <ul style="list-style-type: none"> <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi adjuvan setelah pembedahan |
| Stadium IV (T apapun, N apapun, ataupun M ₁) | <ul style="list-style-type: none"> Reseksi tumor primer pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang dapat direseksi Kemoterapi sistemik pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang tidak dapat direseksi dan tanpa gejala |

Sumber : (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Tabel 2.3 Rangkuman Penatalaksanaan Kanker Rektum

| Stadium | Terapi |
|--|--|
| Stadium I | Eksisi transanal (TEM) atau Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi |
| Stadium IIA-III C | Kemoradioterapi neoadjuvan (5-FU/RT jangka pendek atau <i>capecitabine</i> /RT jangka pendek), Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi adjuvan (5- FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX) |
| Stadium III C dan/atau <i>locally unresectable</i> | Neoadjuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi trans- abdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Adjuvan pada T apapun (5- FU ± <i>leucovorin</i> or FOLFOX or CapeOx) |
| Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi) | Kombinasi kemoterapi atau Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis+ lesi rektum atau 5- FU/RT pelvis. Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi |

| | |
|--|--|
| Stadium IVA/B (metastasis borderline resectable) | Kombinasi kemoterapi atau 5- FU/pelvic RT. Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi |
| Stadium IVA /B (metastasis synchronous tidak dapat disekresi atau secara medis tidak dapat di operasi) | Bila simtomatik, terapi simtomatik: reseksi atau stoma atau kolon stenting. Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. Bila asimtomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi |

Sumber : (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

a. Bedah

Tindakan bedah dilakukan untuk menghilangkan tumor primer atau utama, serta lesi metastatik pada pasien yang lebih tua. Penyebaran lokal tumor mempengaruhi seberapa luas tindakan bedah terhadap tumor primer. Istilah-istilah dibawah digunakan dalam pembedahan kanker kolorektal (*European Society for Medical Oncology*, 2016) :

- 1) Eksisi sederhana adalah di mana tumor diangkat secara lokal dari lapisan dalam dinding usus.
- 2) Polipektomi adalah pengangkatan polip secara keseluruhan ketika kanker muncul dari polip.
- 3) Reseksi segmental adalah bedah mengangkat bagian usus tempat tumor berada dan menyambungkan kembali ujung usus.
- 4) Eksisi Mesorektum Total (TME) adalah pengangkatan yang mencakup seluruh rektum dan mesorektum yang mengandung kelenjar getah bening regional.
- 5) Pada saat operasi awal, ujung usus yang sehat akan dihubungkan kembali melalui anastomosis.
- 6) Bedah mikro endoskopi trans anal atau eksisi lokal dapat dilakukan dengan memasukkan teropong pembesar ke dalam rektum melalui anus.
- 7) Laparotomi adalah tindakan bedah terbuka di mana ahli bedah membuat sayatan besar pada perut.
- 8) Laparoskopi adalah tindakan yang dilakukan dengan selang kecil bercahaya dan instrumen dimasukkan ke dalam perut melalui tiga atau empat sayatan kecil. Setelah tindakan ini, pasien mendapatkan

pemulihan yang lebih cepat dan lebih mudah dibandingkan dengan tindakan laparotomi sebelumnya.

- 9) Ketika usus tersumbat oleh kanker, ahli bedah melakukan kolostomi untuk membukanya dan memasukkan stent atau tabung logam untuk membantu usus pulih.

b. Kemoterapi dan Terapi target biologis

Penggunaan obat untuk membunuh sel kanker dikenal sebagai kemoterapi. Kemoterapi biasanya diberikan secara intravena yang artinya obat dimasukkan ke dalam aliran darah melalui pembuluh darah dan kemudian di sebarakan untuk mencapai sel-sel di seluruh tubuh. Kemoterapi diberikan dalam siklus hari pengobatan diikuti dengan hari istirahat. Hal ini dilakukan agar tubuh kembali pulih diantara siklus, panjang siklus bervariasi tergantung pada obat yang digunakan (NCCN, 2024).

Tabel 2.4 Jenis kemoterapi pada kanker kolorektal

| Jenis Kemoterapi | Mekanisme Kerja | Efek Samping |
|------------------------------|--|--|
| <i>5-Fluorourasil (5-FU)</i> | Menghambat enzim timidilat sintase menghambat sintesis DNA & RNA menghambat pertumbuhan sel kanker | Mual, muntah, diare, stomatitis, <i>palmarplantar erythrodysesthe-sia</i> , leukopenia |
| <i>Leucovorin (LV)</i> | Menstabilkan ikatan asam fluorodeoksiuridilat terhadap timidilat sintase menambah efek terapi 5-FU | Memperkuat efek samping 5-FU |
| <i>Capecitabine</i> | Merupakan prodrug fluorourasil, mekanisme kerja sama dengan 5-FU | Peningkatan bilirubin, <i>palmarplantar erythrodysesthe-sia</i> |
| <i>Oxaliplatin</i> | Mengalami hidrolisis intraseluler menghambat replikasi DNA kematian sel | Sistem hepatopoetik, sistem saraf tepi, sistem gastrointestinal |
| <i>Irinotecan</i> | Menghambat enzim topoisomerase I replikasi DNA | Diare, gangguan hepar, insomnia, alergi, ggn hematopoetik, bradikardi, udem, hipotensi, demam, fatigue |

Sumber : (Basir I *et al.*, 2014)

Tabel 2.5 Regimen kemoterapi adjuvan pada kanker kolorektal

| Regimen | Dosis (mg/m ²) | Aturan Pemberian | Keterangan |
|---|----------------------------|--|---------------------------------|
| FOLFOX6 | | | |
| - Oxaliplatin | 85 | IV, hari I | Ulangi setiap 2 minggu |
| - Leucovorin | 400 | IV, hari I | |
| - 5-FU | 400 | Bolus, hari I | |
| | 1200/hari | Infus, selama 2 hari | |
| FLOX | | | |
| -5-FU+Leucovorin | 500+500 | IV bolus, 1x/minggu, selama 6 minggu | 3 siklus, jarak siklus 8 minggu |
| - Oxaliplatin | 85 | IV, minggu ke 1, 3, 5 | |
| Capecitabine | 1000-1250 | 2x/hari, hari ke 1-14 | Per 3 minggu x 24 minggu |
| CapeOX | | | |
| - Oxaliplatin | 130 | IV, hari I | Per 3 minggu x 24 minggu |
| - Capecitabine | 1000 | 2x/hari, hari ke 1-14 | |
| 5-FU/LV | | | |
| - Leucovorin | 500 | Infus selama 2 jam, 1x/minggu, sebanyak 6x bolus 1 jam | 4 siklus, jarak siklus 8 minggu |
| - 5-FU | 500 | Setelah LV, 1x/minggu sebanyak 6x | |
| <i>Symplified biweekly infusional 5-FU/LV</i> | | | |
| - Leuvovorine | 400 | IV, hari I | Ulangi setiap 2 minggu |
| - 5-FU | 400 | Bolus, hari I | |
| | 1200/hari | Infus selama 2 hari | |

Sumber : (National Comprehensive Cancer Network, 2018)

c. Radioterapi

Tujuan radioterapi adalah untuk membunuh sel tumor melalui paparan radiasi pengion. Saat belum operasi pada kanker kolorektal stadium tertentu, radioterapi digunakan secara tunggal atau bersama kemoterapi (kemoradioterapi). Operasi umumnya dilakukan dalam 6-8 minggu setelah kemoterapi selesai. Jika memungkinkan, radioterapi dan kemoterapi direkomendasikan untuk dilakukan sebelum operasi pada kasus kanker rektum. Pasien dengan kanker rektum yang sering terjadi dan belum menerima radioterapi sebelum operasi dapat menerima radioterapi atau kemoterapi pascaoperasi. Pada institusi medis

berpengalaman, brakiterapi atau teknik kontak khusus dapat digunakan sebagai alternatif pembedahan lokal (dengan atau tanpa kemoterapi adjuvan) untuk beberapa jenis kanker rektum (*European Society for Medical Oncology*, 2016).

8. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah bidang ilmu farmasi yang menilai produk farmasi, layanan, program, dan intervensi pelayanan lainnya dari sudut pandang ekonomi dan humanistik. Pemegang kebijakan kesehatan, penyedia layanan (*provider*), dan pasien dapat melakukan penilaian atau evaluasi ini. Ini digunakan sebagai data untuk menunjukkan manfaat yang diterima dari pembagian sumber daya untuk pelayanan kesehatan. Farmakoekonomi membantu pengendalian biaya dan kualitas pengobatan Jaminan Kesehatan Nasional (Retnosari A *et al.*, 2020).

Farmakoekonomi merupakan bagian penting dari evaluasi ekonomi dan ekonomi kesehatan. Ini adalah aplikasi dari prinsip ilmu ekonomi dalam bidang kesehatan, khususnya dalam farmasi. Dalam farmakoekonomi, orang akan membandingkan biaya pengobatan dan biaya luaran pengobatan dari dua atau lebih intervensi kesehatan yang diterapkan dalam pelayanan kesehatan. (Restyana A *et al.*, 2024).

Studi farmakoekonomi bertujuan untuk mendeskripsikan dan menganalisis biaya pengobatan dalam konteks pelayanan kesehatan maupun masyarakat. Identifikasi farmakoekonomi melibatkan analisis hubungan antara biaya, yaitu sumber daya yang digunakan atau dikonsumsi, dengan hasil yang meliputi aspek ekonomi, klinis, dan humanistik dari layanan kesehatan serta produk farmasi. Metode yang dapat digunakan dalam studi farmakoekonomi antara lain analisis biaya minimisasi, analisis biaya-efektifitas, analisis biaya-manfaat, analisis utilitas, analisis biaya penyakit, analisis konsekuensi biaya, dan analisis keputusan. Selain itu, farmakoekonomi juga mempertimbangkan aspek kualitas hidup dan nilai humanistik. Dengan demikian, studi farmakoekonomi menjadi dasar penting bagi penelitian berkelanjutan, khususnya dalam mengevaluasi

kualitas hidup pasien, efektivitas terapi obat, dan pencapaian outcome klinis yang optimal (Bhowmik, 2012).

Setiap metode analisis harus mempertimbangkan biaya analisis farmakoekonomi. Biaya langsung sendiri terdiri dari biaya langsung medis dan non-medis. Biaya akibat sakit juga terdiri dari biaya langsung dan biaya akibat sakit (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Biaya langsung medis adalah biaya langsung terkait dengan pengobatan, deteksi, pencegahan penyakit. Biaya langsung medis mencakup pengeluaran seperti obat-obatan, honor tenaga kesehatan, dan biaya pemeriksaan laboratorium. Sementara itu, biaya langsung non-medis meliputi pengeluaran yang berkaitan dengan penerimaan barang atau jasa, seperti biaya ambulans dan layanan lainnya. Biaya tidak langsung adalah pengeluaran yang timbul akibat berkurangnya produktivitas pasien akibat suatu penyakit, seperti biaya yang berkaitan dengan pendampingan pasien (Tjandrawinata, 2016). Biaya akibat penyakit (*cost of illness*) adalah pengeluaran yang terjadi selama proses penyakit, mencakup biaya langsung dan tidak langsung. Jenis biaya yang dianalisis dalam studi farmakoekonomi bergantung pada hasil yang diharapkan. Terdapat tiga perspektif yang dapat digunakan untuk menghitung biaya: individu, institusi (seperti penyedia asuransi, pemerintah, dan layanan kesehatan) serta masyarakat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

9. Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan

Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) merupakan lembaga yang bertugas menyelenggarakan program jaminan sosial di Indonesia. BPJS Kesehatan, sebagai badan hukum publik yang berada di bawah tanggung jawab langsung presiden, memiliki fungsi utama dalam mengelola Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) bagi seluruh penduduk Indonesia, termasuk Pegawai Negeri Sipil (PNS) atau Aparatur Sipil Negara (ASN), penerima pensiun, anggota TNI/POLRI, pejuang kemerdekaan, veteran, badan usaha, hingga masyarakat umum. Sebelumnya, BPJS Kesehatan merupakan transformasi dari PT Askes Indonesia (Persero) yang dahulu

dikenal sebagai Jamsostek dan merupakan bagian dari sistem Jaminan Kesehatan Nasional (Presiden Republik Indonesia, 2011).

10. Retriksi BPJS Untuk Pengobatan Kanker Kolorektal

Mengacu pada keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/707/2018 tentang Perubahan atas Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/659/2017 tentang Formularium Nasional Bahwa Obat untuk kanker usus besar (Kanker Kolorektal) tidak lagi ditanggung layanan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) dengan pertimbangan penilaian sisi efektifitas harga dibandingkan dengan manfaat (MENKES, 2018). Pengobatan kanker yang ditanggung oleh BPJS Kesehatan hanya meliputi diagnosis kanker dan beberapa tindakan utama seperti pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Namun, untuk beberapa jenis terapi yang lebih kompleks atau mahal, seperti *targeted therapy* atau obat-obatan yang sangat mahal tidak selalu sepenuhnya ditanggung oleh BPJS Kesehatan (Presiden Republik Indonesia, 2020).

D. Hipotesis

Hipotesis terkait faktor-faktor yang mempengaruhi biaya pengobatan:

1. Hipotesis Utama (H1)

Terdapat pengaruh signifikan dari faktor-faktor seperti lama rawat inap, tindakan pengobatan, jenis kemoterapi, dan usia pasien terhadap total biaya pengobatan kanker kolorektal pada pasien yang dijamin oleh Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).

2. Hipotesis Nol (H0)

Tidak ada pengaruh signifikan dari faktor-faktor seperti lama rawat inap, tindakan pengobatan, jenis kemoterapi, dan usia pasien terhadap total biaya pengobatan kanker kolorektal pada pasien yang dijamin oleh Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).

