

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hasil Penelitian Relevan

Penelitian yang dilakukan oleh Mehmet US Ayvaci, *et al* (2013) dengan judul “Cost-Effectiveness of Adjuvant FOLFOX and 5FU/LV Chemotherapy for Patients with Stage II Colon Cancer”, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya ajuvan kemoterapi menggunakan 5-fluorouracil, leucovorin (5FU / LV), dan oxaliplatin (FOLFOX) dibandingkan dengan 5FU / LV sendirian dan 5FU / LV dibandingkan dengan observasi saja bagi pasien. Analisis ini menggunakan dua model Markov dengan analisis efektivitas biaya (CEA) untuk memperkirakan efektivitas biaya pengobatan pasien pascaoperasi yang memiliki stadium II kanker usus besar dengan ajuvan kemoterapi menggunakan FOLFOX dibandingkan dengan 5FU / LV dan mereka yang menggunakan 5FU / LV dibandingkan dengan tanpa pengobatan. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan adalah kemoterapi adjuvan dari rejimen FOLFOX memiliki rasio tambahan efektivitas biaya (ICER) dari \$ 54.359 / QALY dibandingkan dengan regimen 5FU / LV, dan rejimen 5FU / LV memiliki ICER dari \$ 14.584 / QALY dibandingkan dengan kelompok pengamatan dari perspektif pembayar pihak ketiga. Nilai-nilai ICER yang paling sensitif terhadap 5 tahun kambuh probabilitas, biaya adjuvant kemoterapi, dan tingkat diskonto untuk FOLFOX, sedangkan nilai ICER dari 5FU / LV paling sensitif terhadap probabilitas kambuh 5 tahun, ketahanan hidup 5 tahun probabilitas, dan biaya kambuh. Analisis sensitivitas probabilistik menunjukkan bahwa ICER dari 5FU / LV kurang dari \$ 50.000 / QALY dengan probabilitas 99,62%, dan ICER dari FOLFOX dibandingkan dengan 5FU / LV kurang dari \$ 50.000 / QALY dan \$ 100.000 / QALY dengan probabilitas masing-masing 44,48% dan 97,24% sehingga dapat disimpulkan bahwa 5FU / LV untuk stadium II kanker usus besar lebih *cost effectiveness*.

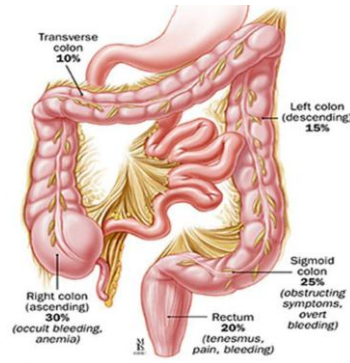
Persamaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian Ayvaci, et al, 2013 adalah pada penelitian ini sama sama menggunakan Analisis Efektif Biaya (CEA) yaitu membandingkan biaya ajuvan kemoterapi menggunakan 5-fluorouracil, leucovorin (5FU / LV), dan oxaliplatin (FOLFOX) dibandingkan dengan 5FU / LV sendirian dan 5FU / LV dibandingkan dengan observasi saja bagi pasien dimana pada penelitian ini sesuai dengan regimen terapi yang digunakan di RS Prof. Dr. Margono Soekarjo. Sedangkan perbedaannya adalah penelitian yang dilakukan oleh Ayvaci, et al, 2013 hanya membandingkan regimen terapi kemoterapi saja tanpa membandingkan regimen terapi yang lain, seperti kemoradiasi dan radiasi. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan adalah akan membandingkan semua regimen terapi (berbasis kemoterapi, kemoradiasi dan radiasi) selain itu penelitian yang dilakukan oleh Ayvaci, et al, 2013 hanya membatasi untuk kanker kolon yaitu stadium II.

## **B. Landasan Teori**

### **1. Kanker Kolorektal**

#### **a. Definisi Kanker Kolorektal**

Kanker kolorektal adalah kanker yang dimulai dari bagian kolon atau rektum.(American Cancer Society, 2014) Kanker kolorektal terjadi ketika tumor terbentuk pada lapisan usus besar (National Institute of Health, 2014). Pertumbuhan awal jaringan tumor terjadi dalam bentuk non polip kanker sebelum berkembang menjadi kanker pada lapisan dalam kolon dan rektum (American Cancer Society, 2014). Sebagian besar terdapat di kolon ascendens (30%), diikuti oleh kolon sigmoid (25%), rektum (20%), kolon descendens (15%) dan kolon transversum (10%) (Gambar 2-1) (John Hopkins Medicine Colon Cancer Centre, 2015).



**Gambar 2.1 Letak kanker kolorektal**

(Sumber: John Hopkins Medicine Colon Cancer Centre, 2015).

### b. Epidemiologi

Kanker kolorektal adalah kanker ketiga yang paling umum pada pria ( 746.000 kasus, 10,0 %) dan yang kedua pada wanita (614.000 kasus , 9,2 %) di seluruh dunia (Ferlay et al., 2015). Insiden kanker kolorektal lebih sering ditemui di negara-negara berkembang. (Jemal *et al*, 2011) Hal ini adalah karena perbedaan diet dan paparan lingkungan (Hingorani, M., & Sebag-Montefiore, D., 2011).

Pada tahun 2012, ada 14,1 juta kasus kanker baru, 8.2 juta kematian dan 32,6 juta orang yang hidup dengan kanker (dalam 5 tahun didiagnosis) di seluruh dunia (Globocan, 2012). Kanker kolorektal lebih sering dijumpai pada laki-laki berbanding perempuan dengan rasio 1.2:1 (Hingorani, M., & Sebag-Montefiore, D., 2011).

Di Indonesia sendiri, kanker kolorektal menempati urutan kanker nomor tiga paling banyak ditemui setelah kanker payudara dan kanker paru. Berdasarkan estimasi (Globocan, 2012) insidens kanker kolorektal di Indonesia adalah sebesar 16 per 100.000 laki-laki yang menempati urutan kedua pada laki-laki setelah kanker paru.

### c. Faktor Resiko

Berdasarkan American Cancer Society tahun (2014) ada banyak faktor yang diketahui yang dapat meningkatkan atau mengurangi risiko kanker kolorektal. Terdapat beberapa faktor yang dapat dimodifikasi dan juga faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Antara faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi termasuk riwayat pribadi, riwayat

kanker kolorektal di keluarga atau polip adenomatous dan riwayat *Inflammatory bowel disease*. Studi epidemiologi juga telah mengidentifikasi banyak faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Ini termasuk aktivitas fisik, obesitas, tingginya konsumsi daging merah/diproses, merokok dan konsumsi alkohol (American Cancer Society, 2014)

#### 1) Keturunan

Orang tua, saudara atau anak yang memiliki kanker kolorektal memiliki 2 sampai 3 kali risiko mengembangkan penyakit dibandingkan dengan individu yang tidak mempunyai riwayat kanker kolorektal di keluarga (American Cancer Society, 2014). Jika terdapat riwayat keluarga yang didiagnosis pada usia muda atau jika ada sahl keluarga lebih dari satu orang yang terkena, risiko meningkat hingga 3 sampai 6 kali. Sekitar 20% dari semua pasien kanker kolorektal memiliki saudara dengan riwayat kanker kolorektal. Dan sekitar 5% dari pasien kanker kolorektal mempunyai sindrom genetik yang menyebabkan penyakit ini. Yang paling umum adalah *Lynch syndrome* (juga dikenal sebagai *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) (American Cancer Society, 2014). Meskipun individu dengan sindrom Lynch cenderung juga untuk berbagai jenis kanker lain, risiko kanker kolorektal adalah tertinggi. *Familial adenomatous polyposis* (FAP) adalah faktor predisposisi sindrom genetik yang paling umum dan ditandai dengan perkembangan ratusan hingga ribuan polip kolorektal pada individu yang terkena. Tanpa intervensi, risiko seumur hidup kanker kolorektal mendekati 100% pada usia 40 (American Cancer Society, 2014).

#### 2) Riwayat kesehatan pribadi

Riwayat polip adenomatous adalah salah satu penyebab yang meningkatkan risiko kanker kolorektal. Hal ini terutama apabila ukuran polip besar atau jika lebih dari satu. Seseorang dengan *Inflammatory bowel disease*, kondisi dimana terjadi peradangan usus

selama jangka waktu yang panjang, memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker kolorektal (American Cancer Society, 2014). *Inflammatory bowel disease* yang paling umum adalah *Ulcerative colitis* dan penyakit Crohn (American Cancer Society, 2014).

### 3) Faktor resiko perilaku

#### a) Aktifitas fisik

Sebuah tinjauan literatur ilmiah telah menemukan bahawa seorang yang aktif dari segi fisik mempunyai risiko 25% lebih rendah terkena kanker usus berbanding seseorang yang tidak aktif. Sebaliknya pada pasien kanker kolorektal yang kurang aktif mempunyai risiko kematian yang lebih tinggi berbandingkan mereka yang lebih aktif (American Cancer Society, 2014)

#### b) Obesitas

Obesitas atau kegemukan dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terjadinya kanker kolorektal pada laki-laki dan kanker usus pada perempuan (American Cancer Society, 2014). Obesitas perut (diukur keliling pinggang) merupakan faktor risiko yang lebih penting berbanding obesitas keseluruhan baik pada laki-laki dan perempuan (American Cancer Society, 2014).

#### c) Diet

Konsumsi daging merah atau daging diproses secara berlebihan akan meningkatkan risiko terjadinya kanker di usus besar dan juga rektum. Alasan untuk ini belum jelas tetapi mungkin terkait dengan karsinogen (zat penyebab kanker) yang terbentuk ketika daging merah dimasak pada suhu yang tinggi selama jangka waktu yang panjang atau aditif nitrit yang digunakan untuk pengawetan (American Cancer Society, 2014).

#### d) Merokok

Pada bulan November 2009, *International Agency for Research on Cancer* melaporkan bahawa ada bukti yang cukup untuk menyimpulkan bahawa tembakau dalam rokok dapat menyebabkan kanker kolorektal. Asosiasi tampaknya lebih kuat pada rektum dari kanker kolon (American Cancer Society, 2014)

e) Alkohol

Kanker kolorektal dikaitkan dengan konsumsi alkohol berat dan sedang. Seseorang yang mempunyai purata hidup dengan konsumsi alkohol 2 hingga 4 minuman per hari memiliki risiko 23% lebih tinggi terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan mereka yang mengkonsumsi 1 minuman per hari (American Cancer Society, 2014).

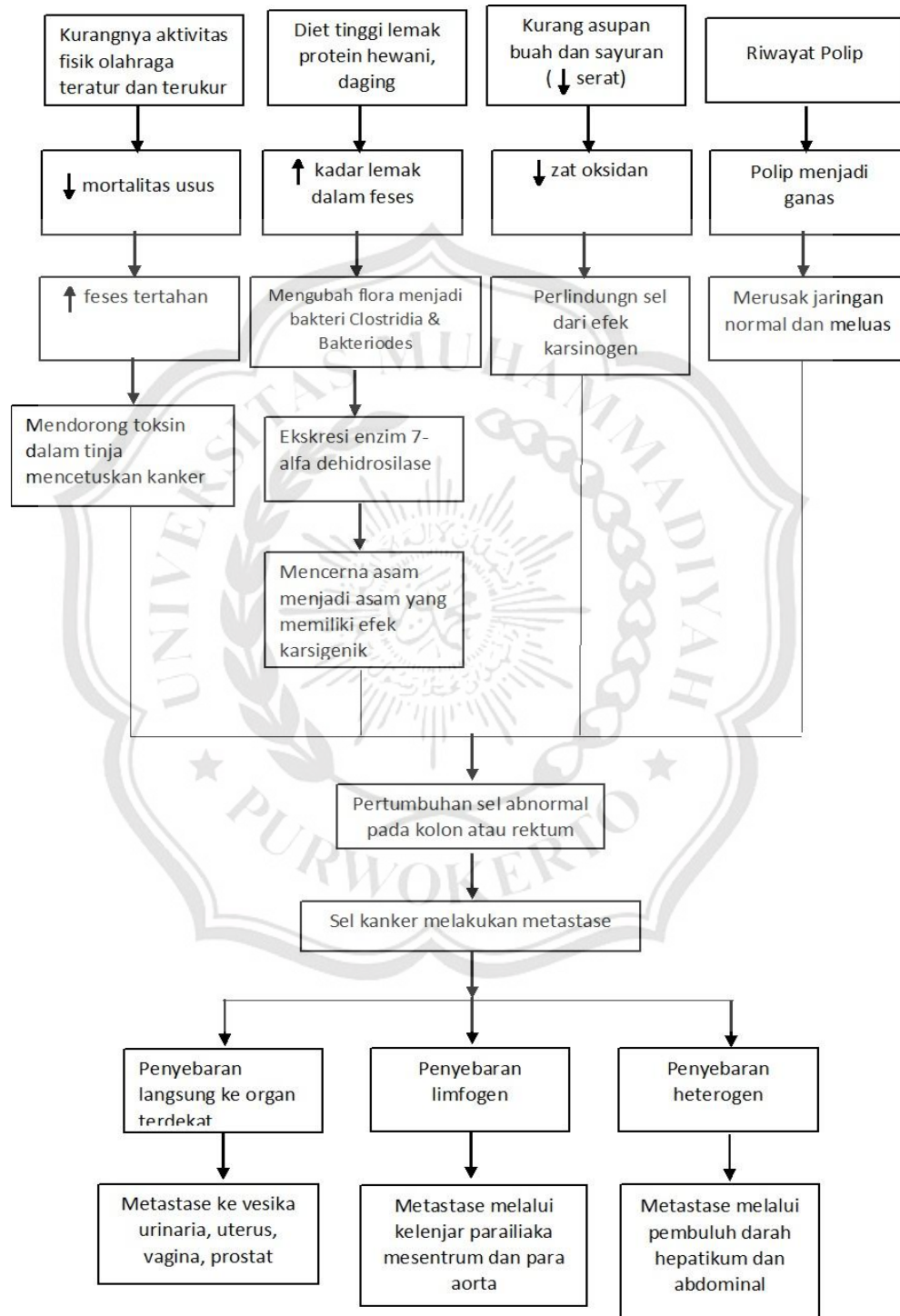
**d. Patofisiologi**

Kanker pada kolon dan rektum dapat diawali dengan adanya riwayat polip pada individu. Polip merupakan massa dari jaringan yang menonjol pada lumen usus (Smeltzer & Bare, 2002). Polip yang tidak diatasi atau dilakukan intervensi, dapat berubah menjadi maligna. Polip yang telah berubah menjadi ganas tersebut akan menyerang dan menghancurkan sel yang normal dan meluas di jaringan sekitarnya. Manusia pada dasarnya memiliki zat karsinogen atau zat pemicu kanker pada tubuh. Efek karsinogen akan semakin meningkat apabila mendapat penyebab kanker dari luar. Zat karsinogen juga berpotensi untuk menyebabkan proliferasi sel kanker. Corwin (2001) menyatakan, kurangnya asupan antioksidan dengan minimnya konsumsi buah dan sayuran yang mengandung antioksidan (seperti vitamin E, vitamin C, dan beta karoten) dapat mengurangi perlindungan sel terhadap efek karsinogen. Buah dan sayuran yang segar memiliki enzim aktif yang dapat memelihara dan meningkatkan pertumbuhan sel yang sehat.

Kondisi feses yang kurang baik juga dapat memicu terjadinya kanker kolon. Aktivitas atau olahraga yang kurang teratur dan terukur dapat mengakibatkan feses menjadi lebih lama berada di kolon atau rektum, terlebih jika individu melakukan diet rendah serat. Kondisi ini dapat mengakibatkan toksin yang terdapat dalam feses mencetuskan pertumbuhan sel kanker (Corwin, 2001).

Feses yang mengandung banyak lemak juga dapat memicu sel kanker. Tingginya lemak dalam feses diakibatkan oleh konsumsi tinggi lemak seperti daging. Feses yang mengandung banyak lemak dapat

mengubah flora dalam feses menjadi bakteri *Clostrida* & *Bakteriodes* yang mempunyai enzim 7-alfa dehidrosilase yang mencerna asam menjadi asam Deoxycholi dan Lithocholic (yang bersifat karsinogenik) meningkat dalam feses.



**Gambar 2.2 Patofisiologi kanker kolorektal**

(Sumber: Corwin, 2001; Smeltzer & Bare, 2002; Zhang, 2008)

Massa kanker yang terdapat pada kolon ataupun rektum akan menyebabkan adanya sumbatan atau obstruksi, yang mengakibatkan evakuasi feses yang terhambat atau tidak lengkap setelah defekasi. Akibat lebih lanjutnya ialah konstipasi, distensi atau nyeri abdomen, hingga feses berdarah. Apabila massa kanker ini tidak dideteksi sejak dini dan dibiarkan, maka besar kemungkinan sel kanker akan melakukan metastasis. Metastasis pada sel kanker kolorektal terdiri dari penyebaran langsung, penyebaran limfogen, dan hematogen.

**e. Klasifikasi Stadium Kanker Kolorektal**

Setelah sel kanker terbentuk di usus besar, sel kanker tumbuh melalui lapisan sepanjang dinding usus besar ataupun rektum. Kanker yang terdapat pada dinding usus juga bisa menembus pembuluh darah atau getah bening. Sel-sel kanker mula – mula menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya, yang merupakan struktur berbentuk seperti kacang yang berfungsi membantu melawan infeksi. Sel-sel kanker juga dapat menyebar melalui pembuluh darah ke hati atau paru-paru, atau dapat menyebar melalui rongga perut ke daerah lain, seperti ovarium. Proses di mana sel-sel kanker menyebar ke bagian tubuh lain melalui pembuluh darah disebut metastasis. (American Cancer Society, 2014).

Sejauh mana kanker kolorektal telah menyebar dibagi menjadi beberapa stadium (tingkatan). Penentuan stadium sangat penting dalam menentukan pilihan pengobatan. Sistem TNM, yang dikembangkan oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) adalah yang paling banyak digunakan, dan dianggap paling tepat dan deskriptif. T adalah singkatan dari tumor dan kedalaman yang telah menembus dinding usus besar, N adalah singkatan dari keterlibatan kelenjar getah bening, dan M mengacu pada metastase, atau apakah kanker telah menyebar ke bagian tubuh lainnya.

**Tabel 2.1. Perbandingan klasifikasi TNM dan Dukes**  
(Sumber: John Hopkins Medicine Colon Cancer Centre, 2015)

TNM Classification (American Joint Commission on Cancer)				Dukes' Classification
Stages	T	N	M	Stages
Stage 0	Tis	N0	M0	
Stage I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Stage II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Stage III	T1, T2	N1 or N2	M0	C1
	T3, T4	N1 or N2	M0	C2
Stage IV	Any T	Any N	M1	D

Kunci untuk Pementasan

a. TNM Tumor Primer (T)

TX - tumor primer tidak bisa dinilai

T0 - tidak ada bukti tumor primer

Tis - karsinoma in situ: intraepithelial atau invasi lamina propria

T1 - tumor menyerang submucosa

T2 - tumor menyerang muscularis propria

T3 - tumor menyerang melalui muscularis propria ke dalam subserosa atau ke jaringan perikolik atau periviral nonperitonealized.

T4 - tumor secara langsung menyerang organ atau struktur lain dan / atau perforata peritoneum viseral

b. Daerah nodul limfa (N)

NX - kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai

N0 - tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional

N1 - metastasis pada satu sampai tiga kelenjar getah bening regional

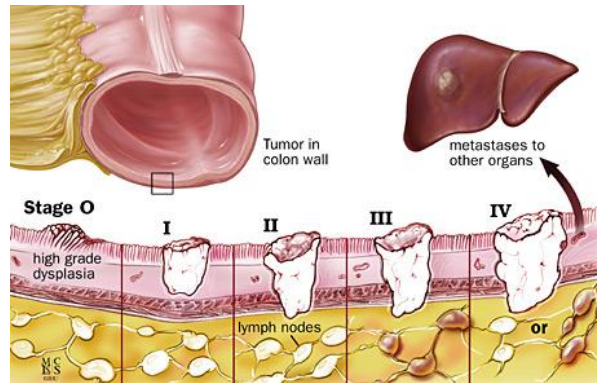
N2 - metastasis pada empat atau lebih kelenjar getah bening regional

c. Metastasis Jauh (M)

MX - metastasis jauh tidak dapat dinilai

M0 - tidak ada metastasis jauh

M1 - metastasis jauh



**Gambar 2.2 Klasifikasi stadium kanker kolorektal TNM.**

**Tabel 2.2 Klasifikasi stadium menurut Dukes**  
(Sumber: John Hopkins Medicine Colon Cancer Centre, 2015)

Stage	Keterangan
Stage A	Tumor menyerang melalui mukosa muskularis ke submukosa tetapi tidak mencapai muscularis propria.
Stage B1	Tumor menyerang ke muscularis propria
Stage B2	Tumor benar-benar menembus lapisan otot polos ke serosa
Stage C	Tumor mencakup tingkat invasi apapun namun ditentukan oleh keterlibatan kelenjar getah bening regional
Stage C1	Tumor menyerang muscularis propria dengan kurang dari empat nodus positif
Stage C2	Tumor benar-benar menembus lapisan otot polos ke serosa dengan empat atau lebih kelenjar getah bening
Stage D	lesi dengan metastasis jauh
Karsinoma in situ	(dapat disebut sebagai displasia tingkat tinggi) Karsinoma intramucosal yang tidak menembus mukosa muskularis

#### f. Gejala

Sekitar 5-20% kasus kanker adalah asimtomatik dan didiagnosa selama proses skrining (American Cancer Society, 2014). Kanker dengan gejala obstruksi dan perforasi mempunyai prognosis yang buruk (Hingorani, M. & Sebag-Montefiore, D., 2011). Kanker kolorektal dini seringkali tidak menunjukkan gejala, itulah sebabnya skrining sangat penting (American Cancer Society, 2014).

Berdasarkan Oxford Desk Reference: Oncology (Thankamma, A., Barrett, A., Hatcher, H., *et al.*, 2011) antara gejala-gejala kanker kolorektal adalah seperti berikut:

1) Perdarahan rektal

Perdarahan rektal adalah keluhan utama yang penting dalam 20-50% kasus kanker kolorektal. Pasien dengan perdarahan yang diamati dengan satu atau lebih gejala dibawah harus segera dirujuk untuk pemeriksaan selanjutya.

- a) Usia lanjut (>50 tahun)
- b) Perubahan pola buang air besar dan nyeri perut
- c) Positif tes FOB
- d) Feses dengan darah

2) Perubahan Pola buang air besar

Perubahan pola BAB sering dijumpai pada banyak pasien kanker kolorektal sekitar 39-85%. Gejala dibawah meningkatkan probabiliti yang mendasari kejadian kanker kolorektal.

(1) Perubahan pola BAB terutamanya pada pasien lanjut usia.

- (a) Riwayat mencret darah atau lendir harus segera merujuk pendapat spesialis
- (b) Riwayat baru diare dengan frekuensi yang sering dan konsistensi cair

(2) Nyeri perut

- (a) Nyeri perut pada pasien kanker kolorektal mungkin tanda dari obstruksi yang akan terjadi
- (b) Nyeri kolik abdomen dengan gejala obstruksi lain seperti mual, muntah harus segera diperiksa
- (c) Gejala lain

Kehilangan darah kronis; anemia defisiensi besi, kelelahan, lesu ; sering dijumpai pada tumor sisi kanan

**g. Penegakan Diagnosa**

1) Anamnesa (Thankamma, A., Barrett, A., Hatcher, H., *et al.*, 2011)

- a) Riwayat onset dan durasi gejala fokal dan sistemik
- b) Kenalpasti pasien dengan risiko obstruksi
- c) Riwayat keluarga dengan sindrom kanker kolorektal keturunan

## 2) Pemeriksaan fisik dan Pemeriksaan penunjang

- a) Tumor kecil pada tahap dini tidak teraba pada palpasi perut, apabila teraba menunjukkan keadaan sudah lanjut. Massa di dalam sigmoid lebih jelas teraba daripada masa di bagian lain kolon.
- b) **Fecal Occult Blood Test (FOBT)**, kanker maupun polip dapat menyebabkan pendarahan dan tes FOB dapat mendeteksi adanya darah pada tinja. Bila tes ini mendeteksi adanya darah, harus dicari dari mana sumber darah tersebut, apakah dari rektum, kolon atau bagian usus lainnya dengan pemeriksaan yang lain. Penyakit wasir juga dapat menyebabkan adanya darah dalam tinja. Tes Single-stool sample pada FOBT (Fecal Occult Blood Test) hasilnya tidak memuaskan sebagai skrining kanker kolorektal dan tidak direkomendasikan (Levin, 2008).
- c) **Sigmoidoscopy**, adalah suatu pemeriksaan dengan suatu alat berupa kabel seperti kabel kopling yang diujungnya ada alat petunjuk yang ada cahaya dan bisa diteropong. Alat ini dimasukkan melalui lubang dubur kedalam rektum sampai kolon sigmoid, sehingga dinding dalam rektum dan kolon sigmoid dapat dilihat. Bila ditemukan adanya polip, dapat sekalian diangkat. Bila ada masa tumor yang dicurigai kanker, dilakukan biopsi, kemudian diperiksakan ke bagian patologi anatomi untuk menentukan ganas tidaknya dan jenis keganasannya. (Diananda, 2008)
- d) **Colonoscopy**, sama seperti sigmoidoscopy, namun menggunakan kabel yang lebih panjang, sehingga seluruh rektum dan usus besar dapat diteropong dan diperiksa. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan gambaran seluruh mukosa kolon dan rektum. Kolonoskopi merupakan cara yang paling akurat untuk dapat menunjukkan polip dengan ukuran kurang dari 1 cm dan keakuratan dari pemeriksaan kolonoskopi adalah sebesar 94% (Diananda, 2008)

- e) ***Double-contrast barium enema***, adalah pemeriksaan radiologi dengan sinar rontgen pada kolon dan rektum. Penderita diberikan enema dengan larutan barium dan udara yang dipompakan kedalam rektum. Kemudian difoto. Dan dilihat seluruh lapisan dinding dapat dilihat apakah normal atau ada kelainan (Hingorani, M., & Sebag-Montefiore, D., 2011)
- f) ***Digital Rectal Examination (DRE)***, adalah pemeriksaan yang sederhana dan dapat dilakukan oleh semua dokter dengan memasuki jari yang sudah dilapisi sarung tangan dan zat pelumasan kedalam dubur kemudian memeriksa bagian dalam rektum. Merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan. Bila ada tumor di rektum akan teraba dan diketahui dengan pemeriksaan ini (Wendy, Y.M., 2013).

#### **h. Kemoterapi**

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan dan *performance status*. Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi ajuvan, neoadjuvan atau paliatif (IKABDI, 2014). Terapi ajuvan direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Yang termasuk risiko tinggi adalah: jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural; tumor dengan obstruksi atau perforasi, dan pT4. Kemoterapi ajuvan diberikan kepada pasien dengan WHO performance status (PS) 0 atau 1. Selain itu, untuk memantau efek samping, sebelum terapi perlu dilakukan pemeriksaan darah tepi lengkap, uji fungsi hati, uji fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), serta elektrolit darah (IKABDI, 2014).

##### 1) 5-Fluorourasil (5-FU)

Secara kimia, fluorourasil suatu *fluorinated pyrimidine*, adalah 5- fluoro-2,4 (1H,3H)-pyrimidinedione. 5-Fluorourasil (5-

FU) merupakan obat kemoterapi golongan antimetabolit pirimidin dengan mekanisme kerja menghambat metilasi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat dengan menghambat enzim timidilat sintase, terjadi defisiensi timin sehingga menghambat sintesis asam deoksiribonukleat (DNA), dan dalam tingkat yang lebih kecil dapat menghambat pembentukan asam ribonukleat (RNA). DNA dan RNA ini penting dalam pembelahan dan pertumbuhan sel, dan efek dari 5-FU dapat membuat defisiensi timin yang menimbulkan ketidakseimbangan pertumbuhan dan menyebabkan kematian sel. Untuk terjadinya mekanisme penghambatan timidilat sintase tersebut, dibutuhkan kofaktor folat tereduksi agar terjadi ikatan yang kuat antara 5-FdUMP dan timidilat sintase. Kofaktor folat tereduksi didapatkan dari leucovorin (IKABDI, 2014).

5-FU efektif untuk terapi karsinoma kolon, rektum, payudara, gaster dan pankreas. Kontraindikasi pada pasien dengan status nutrisi buruk, depresi sumsum tulang, infeksi berat dan hipersensitif terhadap fluorourasil. Efek samping dapat terjadi pada penggunaan 5-FU adalah sebagai berikut:

- a) Stomatitis dan esofagofaringitis, tampak lebih awal.
- b) Diare, anoreksia, mual dan muntah;
- c) Tukak dan perdarahan gastrointestinal;
- d) Lekopenia (leukosit  $< 3500/\mu\text{L}$ ), atau penurunan leukosit secara cepat
- e) Trombositopenia (trombosit  $< 100.000/\mu\text{L}$ );
- f) Efek yang jarang terjadi dapat berupa sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome*, dan alopesia (IKABDI, 2014).

## 2) Leucovorin/Ca-folinat

*Leucovorin* secara kimia merupakan turunan asam folat, yang juga dapat digunakan sebagai antidotum obat yang bekerja sebagai antagonis asam folat. *Leucovorin* disebut juga asam folinat, *citrovorum factor*, atau asam 5-formil-5,6,7,8-asam tetrahidrofolat.

Secara biologi, merupakan bahan aktif dari campuran antara (-)-*I*-isomer yang dikenal sebagai *citrovorum factor* atau (-)-asam folinat. Leucovorin bukan merupakan obat antineoplastik, penggunaan bersama 5-FU tidak menimbulkan perubahan farmakokinetik plasma (IKABDI, 2014).

Leucovorin dapat menambah efek terapi dan efek samping penggunaan fluoropirimidin termasuk 5-FU pada pengobatan kanker. 5-FU dimetabolisme menjadi asam fluorodeoksiuridilat, yang mengikat dan menghambat enzim timidilat sintase (enzim yang penting dalam memperbaiki dan mereplikasi DNA). Leucovorin dengan mudah diubah menjadi turunan folat yang lain, yaitu 5,10- metilin tetrahidrofolat, yang mampu menstabilkan ikatan asam fluorodeoksiuridilat terhadap timidilat sintase dan dengan demikian meningkatkan penghambatan enzim tersebut. Leucovorin tidak boleh digunakan pada anemia pernisiiosa dan anemia megaloblastik yang lain, sekunder akibat kekurangan vitamin B12 (IKABDI, 2014).

### 3) Capecitabine

*Capecitabine* adalah sebuah fluoropirimidin karbamat, yang dirancang sebagai obat kemoterapi oral, merupakan *prodrug* fluorourasil yang mengalami hidrolisis di hati dan jaringan tumor untuk membentuk fluorourasil yang aktif sebagai antineoplastik. Mekanisme kerjanya sama seperti fluorourasil. *Capecitabine* diabsorpsi cepat dan luas dalam saluran gastrointestinal yang kemudian dimetabolisme menjadi 5'-deoksi-5 fluorocitidin (5'-DFCR), 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR) dan fluorourasil, selanjutnya fluorourasil dikatabolisme di hati menjadi dihidro-5-fluorourasil (FUH2), asam 5-fluoro-ureido-propionat (FUPA) dan  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) (IKABDI, 2014).

*Capecitabine* dimetabolisme menjadi fluorourasil dalam 3 langkah: Pertama kali, *capecitabine* dimetabolisme di hati oleh carboxylesterase menjadi 5'-DFCR dan dikonversi menjadi 5'-

DFUR oleh sitidin deaminase yang pada prinsipnya terdapat pada hati dan jaringan tumor. Langkah ketiga yakni metabolisme 5'-DFUR menjadi fluorourasil yang secara farmakologi merupakan obat kemoterapi aktif, terjadi secara istimewa di sel tumor oleh adanya timidin fosforilase (dThdPase). Konsentrasi dThdPase lebih tinggi pada sel-sel tumor (termasuk tumor payudara dan kolorektal) dibandingkan sel normal (IKABDI, 2014).

Langkah kedua, fluorourasil dikatabolisme di hati menjadi FUH2 oleh enzim dihidropirimidin dehidrogenase (DPD), selanjutnya menjadi FUPA oleh enzim DHP dan menjadi FBAL oleh BUP, yang semuanya tidak memiliki aktivitas antiproliferatif. Ketiga langkah proses katabolisme ini dapat diidentifikasi saat fluorourasil diberikan secara intravena (IKABDI, 2014).

*Capecitabine* mempunyai efek pada nilai laboratorium, paling sering terjadi adalah peningkatan total bilirubin. *Capecitabine* tidak memiliki efek dengan pemberian bersama leucovorin. Pasien yang menggunakan antikoagulasi derivat koumarin dan penggunaan *capecitabine* secara bersamaan perlu pemantauan ketat dengan menilai perubahan parameter koagulasi (waktu protrombin) (IKABDI, 2014).

Efek samping yang lebih sering timbul adalah sindrom *palmar-plantar erythrodysesthesia* atau *hand-foot syndrome*. Manifestasi sindrom ini adalah sensasi baal pada tangan dan kaki, hiperpigmentasi, yang berkembang menjadi nyeri saat memegang benda atau berjalan. Telapak tangan dan kaki menjadi bengkak dan kemerahan, dan mungkin disertai dengan deskuamasi (IKABDI, 2014).

#### d) Oxaliplatin

*Oxaliplatin* merupakan derivat generasi ketiga senyawa platinum dan termasuk dalam golongan obat pengalkilasi (*alkylating agent*). *Oxaliplatin* berbeda dari *cisplatin* dalam hal gugus amin yang digantikan oleh *diaminocyclohexane* (DACH).

*Oxaliplatin* sedikit larut dalam air, lebih sedikit dalam metanol, dan hampir tidak larut dalam etanol dan aseton. Secara kimia nama lengkapnya adalah oxalato (trans-L-1,2-diamino-cyclohexane) platinum (IKABDI, 2014).

Mekanisme kerja *oxaliplatin* sama seperti senyawa dasar platinum lainnya. Setelah mengalami hidrolisis intraselular, platinum berikatan dengan DNA membentuk ikatan silang yang menghambat replikasi DNA dan transkripsinya sehingga menyebabkan kematian sel. Apoptosis sel-sel kanker terjadi karena terbentuk lesi DNA, menghentikan sintesis DNA, menghambat sintesis RNA, dan merangsang reaksi imunologis. *Oxaliplatin* juga menunjukkan efek sinergik dengan obat-obat sitotoksik lainnya. Sitotoksitasnya bersifat non spesifik siklus sel (IKABDI, 2014).

Pemberian *oxaliplatin* saja menghasilkan aktivitas yang rendah terhadap tumor, sehingga sering diberikan berkombinasi dengan obat kemoterapi lain, yaitu 5-FU. Mekanisme sinergis secara tepat di antara 5-FU dan *oxaliplatin* adalah sederhana, berdasarkan pengamatan *oxaliplatin* menurunkan atau menghambat dihidropirimidine dehidrogenase dan memperlambat katabolisme dari 5-FU (IKABDI, 2014).

Penambahan *oxaliplatin* pada regimen kemoterapi ajuvan pasien kanker kolorektal stadium II berusia 70 tahun atau lebih terbukti tidak memberikan penambahan manfaat dalam pencapaian overall survival, tetapi masih memberikan manfaat DFS. Penambahan *oxaliplatin* pada pasien metastasis kanker kolorektal pada usia 75 tahun atau lebih yang sudah terseleksi tampaknya sama dengan pasien usia yang lebih muda (IKABDI, 2014).

Efek samping *oxaliplatin* dapat terjadi pada sistem hematopoietik, sistem saraf tepi dan sistem gastrointestinal. Sistem hematopoietik menyebabkan mielotoksitas derajat sedang, anemia, dan trombositopenia yang tidak berat. Pada sistem saraf tepi sering terjadi neuropati perifer. Neuropati perifer akut dapat

terjadi sekitar 85%-95% pasien yang mendapat *oxaliplatin*. Neuropati perifer dikarakteristikan dengan parestesia, dysetesia atau allodynia pada ekstremitas, bibir, dan orofaringolaringeal yang terjadi selama dan sesaat setelah oxaliplatin infus diberikan, hal ini akan mereda dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Efek samping pada sistem gastrointestinal dapat berupa mual, muntah, dan diare (IKABDI, 2014).

e) Irinotecan

Irinotecan adalah bahan semisintetik yang mudah larut dalam air dan merupakan derivat alkaloid sitotoksik yang diekstraksikan dari tumbuhan seperti *Camptotheca acuminata*. Irinotecan dan metabolit aktifnya yakni SN-38 menghambat aksi enzim Topoisomerase I, yakni suatu enzim yang menghasilkan pemecahan DNA selama proses replikasi DNA. Irinotecan dan SN-38 mengikat DNA Topoisomerasi I sehingga mencegah pemecahan DNA yang menghasilkan dua DNA baru serta kematian sel. Irinotecan bekerja pada fase spesifik siklus sel (S-phase) (IKABDI, 2014).

Irinotecan digunakan dalam beberapa terapi kanker seperti kanker kolorektal, servik uteri, lambung, glioma, paru, mesothelioma, dan kanker pankreas. Efek samping yang dapat timbul pada pemberian irinotecan yakni diare, gangguan enzim hepar, insomnia, alergi, anemia, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, bradikardia, oedem, hipotensi, demam, dan fatigue (IKABDI, 2014).

## 2. Farmakoekonomi

### a. Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah ilmu yang mengukur biaya dan hasil yang diperoleh dihubungkan dengan penggunaan obat dalam perawatan kesehatan (Orion, 1997). Farmakoekonomi juga didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis dari biaya terapi dalam suatu sistem pelayanan

kesehatan. Lebih spesifik lagi adalah sebuah penelitian tentang proses identifikasi, mengukur dan membandingkan biaya, resiko dan keuntungan dari suatu program, pelayanan dan terapi (Vogenberg, 2001).

Tujuan farmakoekonomi adalah membandingkan obat yang berbeda untuk pengobatan pada kondisi yang sama. Selain itu juga membandingkan pengobatan yang berbeda pada kondisi yang berbeda (Vogenberg, 2001). Dimana hasilnya bisa dijadikan informasi yang dapat membantu para pembuat kebijakan dalam menentukan pilihan atas alternatif-alternatif pengobatan yang tersedia agar pelayanan kesehatan menjadi lebih efisien dan ekonomis. Informasi farmakoekonomi saat ini dianggap sama pentingnya dengan informasi khasiat dan keamanan obat dalam menentukan pilihan obat mana yang akan digunakan. Farmakoekonomi dapat diaplikasikan baik dalam skala mikro maupun dalam skala makro (Trisna, 2010).

Farmakoekonomi telah ditetapkan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi obat untuk sistem kesehatan dan sosial. Penelitian farmakoekonomi adalah proses mengidentifikasi, mengukur, membandingkan biaya, risiko, serta manfaat dari program, layanan, atau terapi dan menentukan alternatif yang menghasilkan *outcome* perawatan kesehatan yang terbaik untuk sumber investasi. Informasi ini dapat membantu para pembuat keputusan klinis dalam memilih pilihan perawatan kesehatan yang paling efektif dan ekonomis (Trask, 2011).

#### **b. Metode Analisa Farmakoekonomi**

Metode Analisa Farmakoekonomi dipisahkan menjadi dua bagian yang berbeda, yaitu: teknik evaluasi ekonomi dan kemanusiaan. Metode ini telah digunakan dalam berbagai bidang dan sedang diterapkan untuk system kesehatan. Teknik evaluasi ekonomi yang digunakan ada empat metode, yaitu: *Cost Benefit Analysis* (CBA), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Minimization Analysis* (CMA), dan *Cost Utility Analysis* (CUA) (Trask, 2011).

### 1) *Cost Benefit Analysis (Analisa Manfaat Biaya).*

CBA adalah metode yang memungkinkan untuk identifikasi, pengukuran dan perbandingan manfaat dan biaya program atau pengobatan alternatif. CBA dapat digunakan ketika membandingkan pengobatan alternatif di mana biaya dan manfaat tidak terjadi secara bersamaan. CBA dapat digunakan ketika membandingkan program yang berbeda tujuan karena semua manfaat dikonversi ke dalam satuan mata uang. CBA dapat digunakan untuk mengevaluasi satu program atau membandingkan beberapa program. Namun, menilai manfaat kesehatan ke dalam unit mata uang menjadi sulit diukur atau dikonversi dan kontroversial. Sehingga gambaran beberapa manfaat kesehatan dalam unit mata uang adalah tidak tepat atau tidak diterima secara luas. CBA dapat menjadi metode yang tepat untuk digunakan dalam membenarkan dan mendokumentasikan nilai pelayanan kesehatan yang ada atau nilai potensial yang baru. Sebagai contoh, ketika layanan farmasi klinik bersaing untuk sumber daya kelembagaan, CBA dapat menyediakan data untuk mendokumentasikan bahwa layanan menghasilkan pengembalian yang tinggi pada investasi dibandingkan dengan layanan kelembagaan lainnya dalam sumber daya yang sama (Trask, 2011).

### 2) *Cost Effectiveness Analysis (Analisa Efektifitas Biaya).*

Analisis efektivitas biaya (CEA) adalah metode yang menganalisis manfaat kesehatan dan sumber daya yang digunakan oleh program perawatan kesehatan yang bersaing sehingga para pembuat kebijakan dapat memilih diantara program kesehatan tersebut. Istilah efektivitas biaya sering digunakan secara luas merujuk kepada seluruh evaluasi ekonomi, tetapi harus mengacu pada jenis evaluasi tertentu. Oleh karena itu membandingkan terapi dengan hasil yang kualitatif serupa dalam area terapi tertentu. Hasil Analisis efektivitas biaya juga dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai *Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)* atau sebagai *Incremental Cost effectiveness Rasio (ICER)* yang menunjukkan biaya tambahan

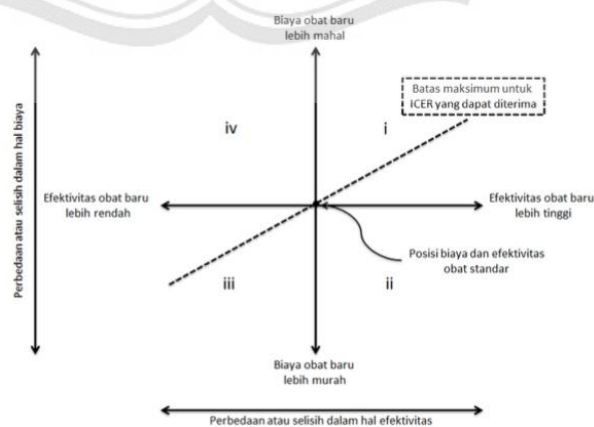
yang membebaskan pengobatan alternatif dan pengobatan lain dibandingkan dengan efek tambahan, manfaat, atau memberikan hasil. Namun CEA hanya dapat menilai obat dalam skala mikro membandingkan alternative pengobatan dengan hasil terapi yang sama (Dipiro, *et al*, 2008).

$$ACER = \frac{\text{Health care cost } (\$)}{\text{Clinical outcome (not in } (\$)}$$

$$ICER = \frac{\text{CostA}(\$) - \text{CostB}(\$)}{\text{EffectA}(\%) - \text{EffectB}(\%)}$$

CEA bermanfaat dalam menyeimbangkan biaya dan *outcome* pasien dengan menentukan alternatif pengobatan yang mewakili hasil kesehatan yang terbaik per biaya yang dikeluarkan. CEA dapat memberikan data berharga untuk mendukung kebijakan obat, manajemen formularium dan keputusan pengobatan individu pasien. Secara global, CEA digunakan untuk menetapkan kebijakan umum mengenai penggunaan produk farmasi (*nasional formularies*) di negara-negara maju bahkan memiliki pedoman sendiri untuk melakukan penelitian (Trask, 2011).

Alat bantu yang dapat digunakan dalam CEA adalah *Cost Effectiveness Plane* (CEP). *Cost Effectiveness Plane* (CEP) adalah perbandingan biaya dan luaran terapi antara (minimal) dua alternatif obat atau terapi tersebut dapat di plotkan pada suatu gambar dua dimensi (Setiawan, 2017).



**Gambar 2.3 Cost Effectiveness Plane (CEP) dari adanya obat baru (Setiawan,2017)**

Menurut *Cost Effectiveness Plane* (CEP) dari adanya obat baru tersebut yaitu:

- (1) Kuadran i atau area *NorthEast* (NE) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih tinggi dan biaya yang lebih mahal dari pada obat yang sudah ada.
- (2) Kuadran ii atau area *SouthEast* (SE) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih baik namun biayanya lebih murah.
- (3) Kuadran iii atau area *SouthWest* (SW) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih rendah dengan biaya yang lebih murah.
- (4) Kuadran iv atau area *NorthWest* (NW) obat baru mempunyai efektivitas yang lebih rendah dan biaya yang lebih mahal dari pada obat yang sudah ada di pasaran (Setiawan, 2017).

### **3) *Cost Minimization Analysis* (Analisis Minimalisasi Biaya).**

Analisis Minimalisasi Biaya adalah metode untuk mengukur kisaran biaya terapi atau program terendah, yang berlaku jika manfaat yang diperoleh sama (Dipiro, *et al*, 2008). Analisis ini yang relatif mudah dan sederhana, hanya membandingkan dua atau lebih alternatif dengan kesetaraan alternatif terapi yang dibandingkan tersebut sama sehingga alternatif harus diasumsikan atau menunjukkan kesetaraan dalam keamanan dan keefektifan (yaitu, dua alternatif harus setara terapi). Dengan CMA, alternatif harus diasumsikan atau menunjukkan kesetaraan dalam keamanan dan kemanjuran (yaitu dua alternatif harus setara terapi). Kesetaraan hasil yang dimaksudkan dapat dikonfirmasi, biaya dapat diidentifikasi, diukur, dan dibandingkan dalam satuan biaya. Namun jika tidak ada bukti yang mendukung hal tersebut, maka analisis menjadi tidak akurat sehingga studi menjadi tidak bernilai (Trask, 2011).

### **4) *Cost Utility Analysis* (Analisis Kegunaan Biaya).**

Pakar farmakoekonomi kadang-kadang ingin menyertakan ukuran preferensi pasien atau kualitas hidup ketika membandingkan bersaing pengobatan alternatif. CUA adalah sebuah metode untuk

membandingkan pengobatan alternatif yang mengintegrasikan preferensi pasien dan HRQOL. CUA dapat membandingkan biaya, kualitas dan kuantitas pasien per tahun. Biaya diukur dalam mata uang, dan hasil terapi diukur dalam utilitas pasien tertimbang bukan dalam unit fisik. Sering pengukuran utilitas yang digunakan adalah kesesuaian kualitas hidup yang diperoleh tahun (QALY). QALY adalah ukuran umum dari status kesehatan yang digunakan dalam CUA, menggabungkan morbiditas dan mortalitas data. Sebagai contoh, dalam setahun penuh kesehatan pasien benar-benar sehat maka nilainya sama dengan 1,0 QALY, sedangkan pasien yang menghabiskan setahun dengan penyakit tertentu akan dinilai secara signifikan lebih rendah tergantung pada penyakit. CUA adalah metode yang paling tepat untuk digunakan ketika membandingkan program dan pengobatan alternatif yang memperpanjang harapan hidup dengan efek samping yang serius, yang menghasilkan pengurangan morbiditas daripada kematian. CUA kurang sering digunakan dibandingkan dengan metode evaluasi ekonomi lain karena kurangnya kesepakatan pada mengukur utilitas, kesulitan membandingkan QALYs pasien dan populasi, dan kesulitan kuantifikasi preferensi pasien (Trask, 2011).

### **c. Biaya Pelayanan Kesehatan**

Biaya pelayanan kesehatan dapat dikelompokkan menjadi lima kategori yaitu:

#### **(1) Biaya langsung medis (direct medical cost)**

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait dengan jasa pelayanan medis, yang digunakan untuk mencegah atau mendeteksi suatu penyakit seperti kunjungan pasien, obat-obat yang diresepkan, lama perawatan. Kategori biaya-biaya langsung medis antara lain pengobatan, pelayanan untuk mengobati efek samping, pelayanan pencegahan dan penanganan (Orion, 1997; Vogenberg, 2001).

(2) Biaya langsung nonmedis (direct nonmedical cost)

Biaya langsung nonmedis adalah biaya yang dikeluarkan pasien tidak terkait langsung dengan pelayanan medis, seperti transportasi pasien ke rumah sakit, makanan, jasa pelayanan lainnya yang diberikan pihak rumah sakit (Vogenberg, 2001).

(3) Biaya tidak langsung (indirect cost)

Biaya tidak langsung adalah biaya yang dapat mengurangi produktivitas pasien, atau biaya yang hilang akibat waktu produktif yang hilang. Sebagai contoh pasien kehilangan pendapatan karena sakit yang berkepanjangan sehingga tidak dapat memberikan nafkah pada keluarganya, pendapatan berkurang karena kematian yang cepat (Vogenberg, 2001).

(4) Biaya tak terduga (Intangible cost)

Biaya tak terduga merupakan biaya yang dikeluarkan bukan hasil tindakan medis, tidak dapat diukur dalam mata uang. Biaya yang sulit diukur seperti rasa nyeri/cacat, kehilangan kebebasan, efek samping. Sifatnya psikologis, sukar dikonversikan dalam nilai mata uang (Vogenberg, 2001).

d. **Perspektif Pelayanan Kesehatan**

Pelayanan Kesehatan dapat ditinjau dari empat perspektif yaitu:

- 1) Perspektif pasien (konsumen) yaitu pasien mendapatkan pelayanan kesehatan dengan biaya yang murah
- 2) Perspektif penyedia pelayanan kesehatan yaitu menyediakan pelayanan kesehatan yang diperlukan masyarakat. Sebagai contoh: Rumah Sakit Pemerintah, Rumah Sakit Swasta, praktik dokter dan praktik bidan.
- 3) Perspektif pembayar (perusahaan asuransi) yaitu membayarkan biaya terkait dengan pelayanan kesehatan yang digunakan peserta asuransi selama pelayanan kesehatan yang digunakan peserta termasuk dalam tanggungan perusahaan bersangkutan. Menyusun program pelayanan kesehatan yang lebih efektif sehingga nantinya dapat memberikan keuntungan bagi perusahaan.

- 4) Perspektif masyarakat yaitu masyarakat menggunakan pelayanan kesehatan untuk mencegah terjangkitnya berbagai penyakit, seperti program pencegahan penyakit dengan imunisasi (Vogenberg, 2001)

### 3. Kekambuhan

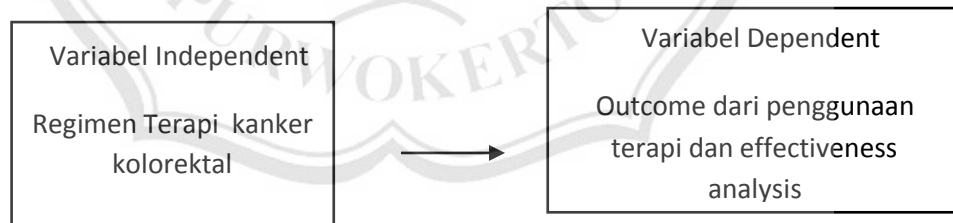
Kekambuhan didefinisikan sebagai kejadian kembalinya kanker kolorektal setelah melakukan pengobatan (*American Cancer Society*, 2014). Berdasarkan *American Cancer Society* kekambuhan kanker kolorektal dibagi menjadi dua kelompok antar lain :

- a. Kekambuhan lokal
- b. Kekambuhan metastasis

### 4. Ketahanan Hidup

Ketahanan hidup merupakan presentase kelompok pasien dalam penelitian yang mampu hidup dalam periode waktu tertentu setelah di diagnosis kanker atau mulainya pengobatan kanker. Angka ketahanan hidup sebagai tolak ukur untuk menilai suatu pengobatan yang digunakan untuk mengendalikan kanker, hal ini dapat ditentukan dari kemungkinan kematian pada penderita kanker (*Compton et al*, 2013).

## C. Kerangka Konsep



Keterangan :  : Diteliti

—————> : Mempengaruhi

**Gambar 2.4 Kerangka Konsep**