

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan lebih dari 150 penyakit yang memiliki karakteristik pembelahan sel diatas normal dan dapat menginvasi jaringan biologis sekitar; baik dengan cara pertumbuhan secara langsung di jaringan yang bersebelahan atau dengan bermetastasis ke organ lain (*World Health Organization.*, 2017). Hal tersebut diakibatkan karena sel kanker kehilangan kemampuan *contact inhibition*, *recognition*, dan fungsi apoptosis pada sel (Chu dan Sartorelli, 2015). Menurut *National Cancer Institute* terdapat lebih dari 150 jenis kanker yang telah berhasil diidentifikasi saat ini. Jenis sel karsinoma merupakan sel kanker yang berasal dari jaringan epitel baik di kulit maupun organ dalam. Salah satu jenis sel karsinoma yaitu kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan angka kejadian tertinggi di Dunia. Kanker payudara adalah kondisi keganasan di jaringan payudara akibat pertumbuhan sel-sel epitel duktus maupun lobules yang tidak terkendali di payudara (Departemen Kesehatan RI, 2018). Kanker payudara terjadi akibat adanya mutasi pada *growth stimulating gen* pada *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), dan HER-2. Adanya paparan zat karsinogenik juga dapat menyebabkan mutasi dari *tumor suppressor gene* di payudara yaitu BRCA-1 dan BRCA-2. Ketidakseimbangan aktivitas antara *growth stimulating gen* yang menjadi semakin aktif dan penurunan fungsi dari *tumor suppressor gene* menyebabkan pembelahan sel tidak terkendali

di jaringan payudara. Kanker payudara dapat klasifikasi menjadi lokasi sel kanker dan sub-tipe kanker payudara. Terdapat 4 (empat) sub-tipe kanker payudara yaitu Luminal A, Luminal B, Luminal B HER-2, dan *triple negative* (Barnett, Boster and Michaud, 2017).

Berdasarkan data GLOBOCAN 2018, jumlah penderita baru kanker payudara mencapai 2.088.849 (11,6%) dengan angka kematian mencapai 6,6% dari keseluruhan kasus kematian yang diakibatkan kanker di Dunia (*World Health Organization*, 2019). Pada tahun 2013 prevalensi penderita kanker di Indonesia tercatat sekitar 347.792 orang. Berdasarkan data deteksi dini kanker dari kementerian kesehatan Republik Indonesia yang dilakukan pada perempuan usia 30-50 tahun selama 2014-2017, menunjukkan hasil bahwa 634.710 (3,81%) penduduk di Jawa Timur ditemukan sebanyak 605 perempuan positif kanker payudara dan sebanyak 104 perempuan beresiko tinggi mengalami kanker payudara (Departemen Kesehatan RI, 2018).

Menurut *British Columbia Cancer Agency* (2019), pemilihan regimen terapi pada pasien kanker payudara didasarkan pada sub-tipe kanker payudara. Penatalaksanaan terapi kanker payudara yang direkomendasikan salah satunya adalah dengan pemberian agen kemoterapi untuk meningkatkan angka kesembuhan dan harapan hidup serta dapat juga untuk meningkatkan kualitas hidup penderita, akan tetapi pemberian kemoterapi juga dapat menimbulkan beberapa efek samping dan komplikasi pada tubuh penderita. Efek samping yang umum terjadi pada pasien adalah kelelahan, mual, muntah, rambut rontok, mati rasa, anoreksia, dan mielosupresan. Pasien kanker payudara memiliki faktor resiko tinggi untuk terkena neutropenia dan demam neutropenia pada siklus pertama

kemoterapi bila dibandingkan dengan pasien kanker lainnya. Menurut Hassan, Yudof dan Othman (2015) sekitar 25% pasien kanker payudara mengalami neutropenia dan 78% pasien kanker yang mengalami neutropenia cenderung terkena demam neutropenia. Neutropenia adalah kelainan yang terjadi yang diakibatkan oleh penurunan jumlah absolut neutrofil dalam darah hingga kurang dari  $1,0 \times 10^9/L$  (*British Columbia Cancer Agency*, 2019). Pada umumnya efek samping neutropenia terjadi setelah 7 hingga 10 hari pemberian kemoterapi dan berisiko tinggi memunculkan komplikasi infeksi serta demam yang disebut juga demam neutropenia (Lundqvist *et al.*, 2015). Tingkat demam neutropenia pada pasien yang menerima kemoterapi berhubungan erat dengan jumlah neutrofil dalam tubuh pasien (Zehnder *et al.*, 2018). Demam neutropenia adalah keadaan dimana suhu tubuh pasien lebih dari  $38,3^{\circ}C$  atau lebih dari  $38,0^{\circ}C$  pada 2 kali pemeriksaan dan disertai dengan jumlah neutrofil absolute (ANC) kurang dari  $0,5 \times 10^9/L$ . Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya demam neutropenia antara lain: intensitas kemoterapi yang diterima pasien, regimen kemoterapi yang digunakan, usia pasien, riwayat penyakit demam neutropenia, mukositis, dan penyakit kardiovaskular (stadium 3 dan 4) (Klastersky *et al.*, 2016). Demam neutropenia ini dapat terjadi pada pasien kemoterapi dikarenakan sifat sitotoksik dari obat kemoterapi yang dapat menghambat replikasi sel normal di sum-sum tulang sehingga terjadi penurunan produksi sel darah (Lundqvist, Fuijiwara and Seoud, 2015).

Demam neutropenia merupakan efek samping yang sering dijumpai pada pasien kanker payudara yang mendapat terapi salah satunya Docetaxel. Pasien dengan regimen kemoterapi TC (docetaxel,

cyclophosphamide), T1H (docetaxel, carboplatin, trastuzumab), dan TAC (docetaxel, cyclophosphamide, doxorubicin) berisiko tinggi mengalami demam neutropenia (>20%). Komplikasi yang disebabkan oleh kejadian demam neutropenia dapat meningkatkan mortalitas, morbiditas, dan lama rawat inap pasien sehingga perlu untuk dilaksanakan tindakan pencegahan untuk meminimalkan resiko pasien kanker payudara mengalami demam neutropenia pasca kemoterapi (*National Comprehensive Cancer Network*, 2017). Penatalaksanaan neutropenia pada pasien kanker antara lain dengan terapi menggunakan antibiotik, antivirus dan terapi menggunakan *granulocit stimulating factor* (*granulocit-macrophage colony-stimulating factor* dan *granulocit colony-stimulating factor*) (Finberg R. W., 2018). Pada tahun 2018, pengobatan demam neutropenia dengan faktor risiko  $\geq 20\%$  yang direkomendasikan oleh *European Society for Medical Oncology* (ESMO) adalah obat golongan *granulocit-colony stimulating factor* (G-CSF) dan atau kombinasi antibiotik golongan  $\beta$ -laktam dan antibiotik golongan kuinolon. Penggunaan obat golongan G-CSF memiliki tingkat keberhasilan >50% dalam terapi pengobatan neutropenia yang disertai demam maupun tidak. Obat golongan G-CSF yang sering di berikan pada pasien neutropenia adalah filgrastim, lenograstim, dan pegfilgrastim. (Klastersky *et al.*, 2016).

Filgrastim dan pegfilgrastim termasuk ke dalam pengobatan yang direkomendasikan dalam pengobatan neutropenia untuk pasien kanker. Pegfilgrastim merupakan bentuk ikatan kovalen terkonjugasi antara filgrastim dengan monomethoxypolyethylene glycol (PEG). Penambahan monomethoxypolyethylene glycol (PEG) pada filgrastim menyebabkan efek obat yang lebih lama (*long action*). Standar dosis filgrastim yang direkomendasikan untuk pengobatan dan pencegahan neutropenia yang

disebabkan oleh kemoterapi adalah 5 mcg/ kg/ hari. Terapi pencegahan neutropenia dengan filgrastim dimulai 24 jam setelah kemoterapi dan dapat dihentikan setelah 3 sampai 4 hari atau setelah nilai *absolute neutrophil count* (ANC) pasien normal. Sedangkan Dosis pegfilgrastim yang direkomendasikan adalah 6 mg/ siklus terapi dan diberikan 24 jam setelah kemoterapi (*National Comprehensive Cancer Network*, 2017). Penggunaan Filgrastim sebagai terapi kuratif neutropenia yang direkomendasikan oleh adalah 5mcg/ kg/ hari secara sub-kutan atau intravena hingga ANC pasien mencapai target (Kaltersky *et al.*, 2016). Dale *et al.* (2017) melakukan penelitian *systematic literature review* dan meta-analisa taerkait insiden neutropenia tingkat 3 dan 4.menunjukkan hasil bahwa pasien yang menerima filgrastim memiliki insiden yang jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien yang menerima placebo/ tidak menerima filgrastim dengan perbandingan 12,2-62% (filgrastim) vs 53,3-98% (placebo/ tidak menerima terapi). Widya *et al.* (2019) melakukan penelitian untuk melihat dosis dan efektivitas penggunaan Filgrastim dengan metode *prospective observational* mengenai perubahan jumlah ANC pada 15 pasien yang menderita neutropenia dan menerima terapi filgrastim 10 mcg/ kgBB selama 3 sampai 5 hari setelah kemoterapi di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2016. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa dalam 3 hari terapi penggunaan filgrastim 10 mcg/ kgBB dapat memberikan efek terhadap jumlah ANC pasien yang meningkat  $\pm 9,5$  kali lipat dan 53% pasien mencapai target terapi. Di Indonesia, obat golongan G-CSF yang paling direkomendasikan oleh Kementrian Kesehatan untuk pengobatan neutropenia pada pasca kemoterapi adalah injeksi filgrastim dengan dosis

300 mcg/ hari dan injeksi lenograstim dengan dosis 263 mcg/ hari (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Penggunaan terapi filgrastim pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dapat menimbulkan rasa nyeri pada tulang (Zehnder *et al.*, 2018). Efek samping lain yang dapat ditimbulkan dari penggunaan dari terapi filgarastim adalah mual/ muntah, sakit tulang rangka, alopesia, diare, demam neutropenia, anoreksia, dyspnea, sakit kepala, batuk, sakit tenggorokan, kulit kemerahan, nyeri dada, meningkatkan kadar asam urat (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2016). Dale *et al.* (2017) melakukan penelitian mengenai efektivitas, efikasi dan keamanan terapi filgrastim dengan metode *systematic literature review* menunjukkan hasil 5 dari 11 literatur melaporkan timbulnya nyeri tulang pada pasien yang menerima terapi filgrastim dengan tingkat kejadian 1 hingga 42,5% dan literatur lainnya malaporkan efek samping mual/ muntah, diare, *leukocytosis*, *thrombocytopenia*, *splenic rupture*, *acute respiratory distress syndrome*, *dyspnea*, dan *hemoptysis*. Menurut Najafi *et al.* (2019) efek samping yang sering ditimbulkan dari penggunaan filgrastim adalah nyeri tulang, nyeri pada kepala, dan pasien nyeri otot. Berdasarkan dari penelitian di atas, maka penting untuk dilaksanakan analisis literatur mengenai keamanan terkait efek samping, dosis, frekuensi, dan waktu pemberian Filgrastim yang mampu memberikan efek perbaikan nilai ANC yang optimal dalam waktu yang singkat. Penelitian ini dilakukan dengan metode *literature review* atau tinjauan pustakadari beberapa sumber pustaka yang berhubungan dengan penggunaan filgrastim sebagai terapi profilaksis pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilaksanakan penelitian mengenai studi efektivitas penggunaan Filgrastim pada pasien kanker payudara yang mengalami neutropenia dengan perumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kajian pustaka mengenai efektivitas pemberian terapi filgrastim pada pasien kanker payudara yang mengalami neutropenia?
2. Bagaimana kajian pustaka mengenai efek samping pemberian filgrastim pada pasien kanker payudara yang mengalami neutropenia?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### *1.3.1. Tujuan umum*

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai efektivitas melalui parameter nilai ANC dan insiden demam neutropenia yang terjadi saat pemberian terapi filgrastim dan keamanan terkait efek samping pemberian filgrastim sebagai terapi profilaksis pada pasien kanker payudara menurut beberapa jurnal ilmiah yang telah di publikasi.

### *1.3.2. Tujuan khusus*

Tujuan khusus penelitian ini untuk menganalisis penggunaan filgrastim sebagai terapi profilaksis neutropenia pada pasien kanker payudara yang menjalankan kemoterapi dari beberapa jurnal ilmiah yang telah di publikasi yang meliputi dosis, frekuensi pemberian setelah kemoterapi dan keamanan obat.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Mengetahui gambaran terapi filgrastim pada penatalaksanaan pasien kanker payudara yang menderita neutropenia, sehingga dapat dimanfaatkan oleh tenaga farmasi untuk memberikan asuhan kefarmasian.
2. Memberi informasi tentang penggunaan G-CSF khususnya filgrastim pada pengobatan neutropenia dalam upaya peningkatan mutu pelayanan kepada pasien.