

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel yang abnormal yang dapat berkembang tanpa terkendali dan memiliki kemampuan untuk menyebar atau bermetastatis ke berbagai jaringan tubuh lain. Kanker sebagai salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia menurut Badan kesehatan dunia/ *World Health Organization*. Data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) menyebutkan bahwa pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus kanker yang terdiagnosis dan 9,6 juta orang meninggal karenanya. Kematian akibat kanker diprediksi akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030. Berdasarkan hasil Riskesdas 2018 diketahui bahwa prevalensi kanker pada kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki laki. Hal ini terjadi karena jenis kanker yang paling banyak dilaporkan di Indonesia adalah jenis kanker spesifik perempuan seperti kanker payudara dan kanker serviks. Selain itu, jenis kanker ini juga memiliki cakupan deteksi dini yang lebih baik dibandingkan jenis kanker lainnya (Kemenkes RI, 2016).

Kanker payudara adalah keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Angka kejadian kanker payudara di Indonesia diprediksi sekitar 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika Serikat (AS) adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita oleh laki - laki dengan

frekuensi sekitar 1%. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut. Upaya pengobatan tersebut sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal. Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat penyakit payudara sebelumnya riwayat menstruasi dini (<12 tahun) atau *menarche* lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, faktor lingkungan, riwayat keluarga dan genetik (pembawa mutasi gen *tumor suppressing gen* BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53) (PPKP,2016). TP53 adalah gen yang mengkode p53, berfungsi untuk induksi apoptosis, mengontrol dan menghentikan siklus sel (Putri Y., 2008).

Pencegahan primer adalah usaha agar tidak terkena kanker payudara. Pencegahan primer berupa mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga berkaitan erat dengan peningkatan peristiwa kanker payudara. Pencegahan primer terjadinya kanker secara sederhana ialah mengetahui faktor -faktor risiko kanker payudara, seperti yang telah disebutkan di atas, serta berusaha menghindarinya. Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara merupakan pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang yang tidak memiliki keluhan. Tujuan dari skrining adalah untuk mengetahui angka morbiditas akibat kanker payudara serta angka kematian. Pencegahan sekunder merupakan hal yang utama pada penanganan kanker secara keseluruhan. Skrining bertujuan untuk mendeteksi adanya kelainan atau abnormalitas yang mengarah pada seorang atau sekelompok orang sehingga uji diagnostik

lanjutan bisa dilakukan. Skrining ditujukan untuk mengetahui kanker payudara dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif, dengan demikian akan menurunkan kemungkinan kekambuhan, menurunkan mortalitas serta memperbaiki kualitas hidup (PPKP, 2016). Kanker payudara dapat disembuhkan pada stadium dini. Namun biasanya penderita sudah dalam kondisi stadium lanjut saat telah menyadari bahwa terkena kanker payudara. Akibatnya, penanganan kanker payudara hanya berkisar pada tujuan paliatif atau meringankan gejalanya saja. Hal ini menyebabkan insiden morbiditas serta angka kematian masih tetap tinggi. Jika sebelumnya ada upaya pencegahan primer dan deteksi dini maka angka-angka itu dapat ditekan (Daniyati, 2013).

Gejala umum kanker payudara menurut Suryaningsih dan Sukaca (2009) adalah adanya benjolan pada payudara yang dapat diraba dan biasanya semakin mengeras, tidak beraturan, serta terkadang menimbulkan nyeri. Gejala lain yang tampak, misalnya perubahan bentuk dan ukuran, kerutan pada kulit payudara sehingga tampak menyerupai kulit jeruk, adanya cairan tidak normal berupa nanah, darah, cairan encer, atau air susu pada ibu tidak hamil atau tidak sedang menyusui yang keluar dari puting susu. Gejala kanker payudara umumnya juga tampak dari adanya pembengkakan di salah satu payudara, tarikan pada puting susu atau puting susu terasa gatal, serta nyeri. Tindakan selanjutnya bila seseorang telah terdiagnosis menderita kanker payudara, maka dilakukan beberapa terapi di antaranya adalah terapi lokal dan terapi sistemik. Terapi lokal yang diberikan yaitu terapi pembedahan dan terapi radioterapi sedangkan untuk terapi sistemik berupa terapi hormon, terapi kemoterapi, terapi target, terapi imun, terapi komplementer serta terapi genetika.

Terapi pada kanker payudara sangat dipengaruhi luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler atau biomolekuler-

signaling. Terapi pada kanker payudara selain memiliki efek terapi yang diharapkan, juga memiliki beberapa efek yang tidak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum memberikan terapi haruslah dipertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan pasien serta keluarga secara lengkap. Terapi hormonal banyak digunakan untuk pasien kanker payudara dengan status reseptor hormon positif (Estrogen Receptor + dan/ atau Progesteron Reseptor +). Di dunia, kanker payudara dengan reseptor hormon positif hampir mencapai 75% dari semua kanker payudara. Prinsip umum kerja terapi hormonal *adjuvant* ini adalah menekan hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara. Terapi hormonal meliputi obat *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), *Selective Estrogen Receptor Down regulator* (SERD), *Aromatase Inhibitor*, *Luteinizing Hormone Releasing Hormon* (Sri Wahyuni,F., 2018).

Tamoxifen telah menjadi pilihan pertama untuk terapi *adjuvant* sejak penemuannya pada 1970 karena mengurangi kekambuhan kanker payudara dan tingkat kematian tahunan sebesar 50% dan 31%. Obat ini terutama diberikan pada pasien kanker payudara dengan status Estrogen-Receptor positive (ER+). Tamoxifen dapat digunakan oleh wanita premenopause dan pascamenopause, obat ini diklasifikasikan sebagai modulator reseptor estrogen selektif (SERM) karena obat ini memblokir estrogen pada beberapa jaringan tubuh. Tamoxifen adalah obat yang bekerja dengan cara bersaing dengan 17β -estradiol (E2) pada situs reseptor dan memblokir peran estrogen pada kanker payudara. Pengobatan kanker payudara ER+ menggunakan tamoxifen selama setidaknya 5 tahun telah terbukti mengurangi tingkat kekambuhan sekitar 40% -50% sepanjang dekade pertama. Wanita premenopause yang menggunakan tamoxifen juga dapat mengalami perubahan menstruasi, efek samping lain yang lebih serius adalah kanker endometrium (Ali *et al.*, 2016). Hot flashes, gangguan atau

perubahan endometrium, selain itu penyakit vaskuler seperti stroke dan tromboemboli juga merupakan efek samping dari penggunaan terapi Tamoxifen (BC Cancer, 2020).

Endometriosis merupakan penyakit yang memberikan keluhan nyeri dan infertilitas, sering dijumpai pada perempuan usia reproduksi dan dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup. Endometriosis merupakan kejadian dimana terdapat kelenjar endometrium berada di luar kavum uteri yang menginduksi reaksi inflamasi kronis. Proliferasi jaringan endometriosis distimulasi oleh hormon estrogen (Hendarto, 2016). Kanker endometrium adalah kanker yang terjadi pada endometrium, ketika sel-sel di endometrium atau lapisan paling dalam dari dinding uterus, tumbuh secara tidak terkontrol, menginvasi dan merusak jaringan di sekitarnya. Endometrium adalah lapisan dalam. Selama siklus menstruasi wanita, hormon menyebabkan endometrium berubah. Estrogen menyebabkan endometrium menebal. Kanker endometrium dalam perjalanan etiologinya di dahului oleh proses prakanker yaitu hiperplasia endometrium. Hiperplasia endometrium yang atipik merupakan lesi prakanker dari kanker endometrium. Thrombosis adalah keadaan dimana terjadi pembentukan massa bekuan darah intravaskuler, yang berasal dari konstituen darah, pada orang yang masih hidup. Trombosis merupakan terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung, atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli. Tromboemboli vena (VTE) adalah suatu kondisi di mana gumpalan darah terbentuk di vena dalam di tungkai, pangkal paha atau lengan (dikenal sebagai Deep Vein Thrombosis, DVT) dan jika bergerak dalam sirkulasi darah ke paru dan menetap di paru-paru dikenal dengan emboli paru (PE).

Epidemiologi endometriosis dikemukakan bahwa kejadian endometriosis akan meningkat bila wanita mengalami polimenorea dan

durasi menstruasi panjang. Dalam penelitian yang dilakukan Sahin *et al.*, (2020) mengenai efek samping yang ditimbulkan saat penggunaan terapi tamoxifen, mereka melaporkan terjadi gangguan endometrium pada wanita yang menggunakan terapi tamoxifen dan mengalami perdarahan pascamenopause, dilaporkan 4 dari 10 pasien mengalami perdarahan sebagai gejala yang muncul. Penelitian yang dilakukan Hong *et al.*, (2020) juga menyebutkan bahwa penggunaan tamoxifen mengalami efek samping penebalan endometrium, dari 52 pasien yang menggunakan tamoxifen dalam waktu 1 tahun terjadi penebalan endometrium pada 41 pasien. Penebalan endometrium dapat menghasilkan peningkatan perkembangan kanker endometrium.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimana efek samping endometriosis dan kanker endometrium tamoxifen pada terapi kanker payudara ?
2. Bagaimana efek samping tromboemboli saat penggunaan tamoxifen pada pasien kanker payudara?
3. Bagaimana perbandingan kejadian endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli pada pasien kanker payudara pre dan post menopause yang menggunakan terapi tamoxifen?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hasil dari kajian pustaka mengenai efek samping endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli tamoxifen pada terapi kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada tenaga medis tentang efek samping endometriosis, kanker endometrium dan tromboemboli

penggunaan obat tamoxifen sebagai terapi kanker payudara pada pasien wanita

2. Berpartisipasi dalam memberikan sumbangan pengetahuan terhadap penelitian dalam bidang Farmasi Klinik dan Komunitas.