

Penggunaan antihipertensi sebagai proteksi radioterapi

dr. Agustinus Darmadi Hariyanto

dr. Samuel Kelvin Ruslim, Sp.OnkRad

Kanker merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.¹ Sekitar 60% dari seluruh pasien kanker akan menerima radioterapi dalam berbagai bentuk (seperti, sinar eksternal atau radiasi internal yang diberikan sebagai brakiterapi) baik tunggal atau dalam kombinasi dengan modalitas pengobatan lain seperti pembedahan atau kemoterapi. Agar mendapatkan hasil yang maksimal, keseimbangan antara total dosis radioterapi dan batas ambang kritis jaringan normal sekitar diperlukan. Dalam upaya mendapatkan kontrol tumor yang lebih baik dengan dosis radiasi yang lebih tinggi, jaringan normal harus dilindungi terhadap kerusakan akibat radiasi.

Salah satu intervensi paling sukses dalam mengurangi cedera akhir akibat radiasi adalah penggunaan obat yang menghambat aktivitas sistem Renin Angiotensin (RAS) yaitu *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACEi) dan *Angiotensin Receptor Antagonist* (ATRA). Kedua obat tersebut

telah digunakan sebagai obat anti hipertensi dan terbukti dapat ditoleransi dengan baik.²

Angiotensin Converting Enzyme inhibitor captopril dapat mencegah terjadinya peningkatan tekanan arteri pulmonal, mencegah kerusakan dan perkembangan fibrosis paru sebagai efek samping dari radiasi. Selain itu, penggunaan ACEi terbukti memperbaiki cedera otak akibat radiasi dan merupakan obat yang efektif dalam pengobatan nefritis akibat radiasi dan nefropati pada transplantasi sumsum tulang. Kombinasi ACEi dan *Angiotensin II type-I Receptor Antagonist* (AT₁RA) atau *Angiotensin II type-II Receptor Antagonist* (AT₂RA) efektif melindungi paru dari pneumonitis dan fibrosis akibat radiasi. Efek captopril sebagai pelindung terhadap radiasi tersebut terkait dengan penghambatan sistem angiotensin II serta sifat farmakologi gabungan seperti antioksidan, pemungutan radikal bebas dan inhibisi protease.^{2,3}

Hal-hal diatas menunjukkan bahwa penggunaan antihipertensi ACEi dan ATRA memberikan peluang baru dalam terapi radiasi dosis tinggi dan memberikan kontrol yang lebih baik terhadap efek samping radiasi terhadap jaringan normal. Kemungkinan kuat

kedua obat tersebut akan digunakan secara klinis sebagai pengobatan efek samping radiasi.² Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efek obat antihipertensi ACEi dan ATRA terhadap jaringan tumor serta bagaimana dampak dan aplikasinya dalam praktis klinis.

Di sisi lain, potensi karsinogenik dari obat antihipertensi telah diperdebatkan selama lebih dari tiga dekade sejak adanya laporan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita berusia lebih dari 50 tahun dengan derivatif rauwolfi (reserpine). Selain itu, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), β -blocker, diuretik juga dikatakan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker. Namun, studi meta analisis jaringan dan analisis sekuensial dengan uji coba acak mengenai obat anti hipertensi dan risiko kanker terhadap 324.168 partisipan (*follow-up* rata-rata 3-5 tahun) menyangkal adanya keterkaitan ARB, ACEi, β -blocker, diuretik, dan CCB dengan peningkatan risiko relatif kanker atau kematian yang berhubungan dengan kanker, terkecuali untuk kombinasi ACEi dan ARB.⁴ Dengan demikian, apakah sebagai klinis kita perlu mempertimbangkan penggunaan kombinasi ACEi dan



ARB untuk mengatasi hipertensi, mengingat adanya kemungkinan peningkatan risiko kanker pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi ACEi dan ARB? MD

1. Bernard WS, Christopher PW, editors. *World cancer report 2014*. France:

International Agency for Research in Cancer; 2014.

2. Nair CKK, et al, Dillip K.Parida, Taisei Nomura. *J Radiat Res*. 2001; 42: 21-37.

3. Roberta MJ, et al. *Future Oncol*. 2014; 10(15): 2345-2357.

4. Sripal B, et al. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 65-82.

KONTRASEPSI ORAL BARU DENGAN ESTRADIOL VALERAT

Pil kontrasepsi - selain untuk kontrasepsi - memiliki beragam manfaat positif, misalnya dapat membantu menurunkan risiko terjadinya menoragi, dismenore, kanker ovarium, kehamilan ektopik, densitas tulang rendah, endometriosis, dan sebagainya. Seiring dengan waktu, wanita membutuhkan kontrasepsi yang berbeda-beda namun terkadang efek samping dari pil kontrasepsi yang digunakan tidak membuat nyaman sehingga menjadi alasan untuk menghentikan konsumsi pil kontrasepsi.

Kontrasepsi oral pertama kalinya ditemukan di Eropa pada tahun 1961 yang mengandung 20 ug ethinyl estradiol. Di Indonesia sendiri menurut BKKBN 2015, bentuk kontrasepsi yang digunakan cukup beragam, injeksi (37,2%), pil (22,1%), IUD (11,3%), implan (5,4%), sterilisasi (5,5%) dan bentuk lain

(18,5%). Hal ini diungkapkan oleh Prof. Dr. dr. Biran Affandi, SpOG(K) beberapa waktu lalu di Jakarta.

Menurut Prof. Biran, ada beberapa alasan mengapa perlu pil kontrasepsi baru, yaitu antara lain untuk memperbaiki tingkat kepatuhan penggunaannya, mengurangi efek-efek yang tidak diinginkan (seperti kenaikan berat badan, nyeri pada payudara, perubahan mood), dan memiliki manfaat tambahan lainnya.

Kontrasepsi oral dengan estradiol yang memiliki kesamaan efek biologis dengan estrogen alami yang diproduksi oleh tubuh wanita kini telah hadir untuk membantu memenuhi kebutuhan wanita modern yang memiliki kebutuhan berbeda dalam memilih kontrasepsi yang tepat dan selaras dengan tubuh mereka. Pil kontrasepsi oral baru ini mengandung estradiol valerat (EV) + dienogest (DNG) dalam rejimen

dosis yang unik 26/2, untuk 28 hari terdiri dari 26 pil dengan hormon dan 2 pil plasebo.

Ragam Studi

Kontrasepsi oral baru ini selain sebagai pencegah kehamilan, secara klinis terbukti memiliki manfaat tambahan dalam mengobati *heavy menstrual bleeding* pada wanita tanpa adanya kelainan organ reproduksi. Menurut Shapley M dkk (2004), HMB dialami oleh 52% wanita. Studi yang dilakukan Fraser IS dkk (2010), pil kontrasepsi baru ini efektif membantu menurunkan HMB secara signifikan, cepat dan berkelanjutan setelah satu bulan pertama pengobatan. Selain itu dari studi lainnya menunjukkan dapat mengurangi perdarahan menstruasi sebesar 88% setelah 6 bulan pengobatan dibandingkan sebelum terapi dan juga secara signifikan memperbaiki kadar hemoglobin dan feritin pada wanita dengan HMB.

“Kontrasepsi baru ini dirancang unik untuk bekerja secara harmonis dengan melepaskan estrogen dan progestin dalam ketepatan kadar dan waktu selama siklus, jadi wanita dapat memperoleh siklus menstruasi yang baik dan kadar estradiol pun berada dalam kisaran normal pada hari-hari pertama siklus menstruasi alami,” jelas Professor Joaquin Calaf-Alsina, Direktur Departemen Obstetri dan Ginekologi, Barcelona.

Mengutip studi Nahum GG dkk (2008), Prof. Calaf juga menuturkan wanita yang menggunakan pil kontrasepsi baru ini mendapatkan tingkat kepuasan yang tinggi, dan kualitas hidup 9 dari 10 diantaranya menjadi lebih baik atau mengalami perbaikan. Namun pil kontrasepsi baru ini juga memiliki efek samping, seperti mual dan lainnya.

Kontrasepsi oral EV + DNG ini dengan rejimen *dynamic dosing 4- phasic* dianggap sebagai salah

satu kontrasepsi efektif dan profil perdarahan yang baik. “Karena EV memberikan estradiol alami ketika diserap tubuh dan DNG merupakan progestin moderen memberikan efektivitas kontrasepsi yang dapat diandalkan dan memfasilitasi kontrol siklus yang baik serta aktivitas antiandrogenik,” lanjut Prof. Biran.

Ada beberapa poin mengapa E2V + DNG ini merupakan terapi efektif pada HMB tanpa kelainan organik, yaitu cepat, substansial, mengurangi *menstrual blood loss* yang berkepanjangan; adanya perbaikan parameter perbaikan zat besi; memiliki profil keamanan yang positif dan sangat ditoleransi; dan menunjukkan perbaikan performa kerja dan aktivitas harian. Selain itu, berdasarkan hasil studi fase 3 yang melibatkan 2000 wanita, pil E2V + DNG terbukti 98,99% efektif dalam pencegahan kehamilan dan sebagai kontrasepsi dosis rendah lainnya. HA