

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan kerusakan dalam mekanisme kontrol normal yang mengatur kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi. Sel kanker mempertahankan kemampuan untuk menjalani siklus proliferasi berulang serta bermigrasi ke tempat yang jauh di tubuh untuk menjajah berbagai organ dalam proses yang disebut metastasis. Sel tumor induk mampu mengekskspresikan *clonogenic* (pembentuk koloni), yang ditandai dengan kelainan kromosom dan mencerminkan ketidakstabilan genetika, serta mengarah secara progresif dalam pemilihan *subclones* yang dapat bertahan hidup di lingkungan multiseluler dari tuan rumah. Ketidakstabilan genetika ini juga memungkinkan mereka untuk menjadi resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi (Chu and Sartorelli, 2014).

Di negara maju, kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskular, sedangkan di Amerika, kanker merupakan penyebab utama kematian pada wanita antara 30 – 54 tahun dan anak- anak antara 3 – 14 tahun (Nafrialdi dan Setiabudi, 2012). Dari sumber yang berbeda pada tahun 2012, menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) penderita kasus kanker di seluruh dunia telah mencapai 14.067 kasus baik dari gender pria maupun wanita (WHO, 2017). Di Indonesia sendiri pada sumber yang sama yaitu WHO, serta tahun yang sama kanker ovarium menempati urutan keempat pada

kanker yang menyerang wanita dengan kasus kejadian sebesar 10.238 kasus atau 3,4% dari total kasus kanker yang terjadi di Indonesia. Kanker ovarium sendiri merupakan keganasan ginekologi ketujuh penyebab yang paling umum kematian akibat kanker ginekologi di seluruh dunia, dengan 238.619 kasus insiden pada tahun 2012 sesuai dengan data GLOBOCAN. Dalam negara berkembang, berada di peringkat kedua kanker ginekologi yang paling umum dari semua jenis kanker pada wanita, dengan 17.755 insiden kasus pada tahun 2012, pada dasarnya tingkat insiden tertinggi kanker ovarium ditemukan di negara-negara maju (Abuidris, 2016). Dua per tiga dari kasus kanker ovarium ditemukan pada wanita dengan usia di atas 55 tahun (Clarke-Pearson, 2009).

Pemberian kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker telah terbukti dapat memperbaiki hasil pengobatan kanker, baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, maupun masa bebas penyakit dan kualitas hidup penderita, namun kemoterapi juga membawa serta berbagai efek samping dan komplikasi. Toksisitas hematologi merupakan efek samping pemberian kemoterapi yang paling sering ditemukan, dibandingkan dengan efek toksik terhadap sistem lain. Sel - sel eritroid, mieloid, dan megakariosit dari sumsum tulang sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh obat-obat antitumor. Granulositopenia (leukopenia, neutropenia) dan trombositopenia merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian obat antitumor dan didapatkan pada semua kemoterapi kombinasi yang efektif (Aziz, 2006).

Meskipun penemuan terakhir yang telah dilakukan mulai mempengaruhi pilihan untuk lini pertama pengobatan kanker epitel ovarium, namun rejimen yang berbasis platinum masih digunakan dalam 40 tahun terakhir di seluruh dunia (Jayson *et al.*, 2014). Penatalaksanaan oleh *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (2013) menyatakan kemoterapi lini pertama dalam pengobatan kanker epitel ovarium adalah agen platinum yang dikombinasikan atau dalam terapi tunggal. Data meta analisis serta *review* Cochrane mengkonfirmasi terkait keuntungan kelangsungan hidup selama lima tahun pada wanita dari tiga percobaan dan menunjukkan bahwa wanita yang menerima kemoterapi berbasis ajuvan platinum memiliki kelangsungan hidup secara keseluruhan lebih baik daripada mereka yang tidak (Winter *et al.*, 2009). Kombinasi terapi antara platinum dan taxane adalah pilihan utama pengobatan, telah didemonstrasikan oleh meta analisis dari 60 percobaan di lebih dari 15,500 wanita dengan kanker epitel ovarium ditemukan bahwa kombinasi platinum/taxane meningkatkan kelangsungan hidup pasien dibandingkan dengan monoterapi platinum atau platinum/non-taxane (Kyrgiou *et al.*, 2006). Carboplatin sebagai golongan platinum dipilih sebagai terapi utama secara tunggal ataupun kombinasi, dan jika digunakan sebagai terapi kombinasi maka paclitaxel (golongan taxane) direkomendasikan sebagai kombinasi dengan carboplatin sebagai pengobatan *first line post-surgery* (*Scottish Intercollegiate Guidline Network*, 2013).

Pada terapi dengan analog platinum, senyawa *cis*-Diamindikloroplatinum (II) (cisplatin) merupakan yang paling aktif di antara senyawa-senyawa ini pada sistem tumor

eksperimental dan telah terbukti memiliki nilai klinis yang tinggi (Goodman & Gilman, 2012). Cisplatin memiliki aktivitas luas sebagai agen kemoterapi, dan obat tersebut berguna dalam pengobatan kanker-kanker epithelium. Golongan platinum lain yang direkomendasikan sebagai terapi utama untuk kanker epithel ovarium adalah carboplatin. Cisplatin dan carboplatin sama-sama berkhasiat dalam pengobatan kanker epitel ovarium (Stewart, 2007), namun carboplatin memiliki profil toksisitas seperti mual, neurotoksisitas, ototoksitas, dan nefrotoksitas yang lebih rendah. Tapi sebagai gantinya toksisitas pada carboplatin yang membatasi dosis adalah myelosupresi, terutama trombositopenia (Goodman & Gilman, 2012). Pasien yang menerima senyawa ini mengalami efek samping yang berat yang dapat dikontrol dengan pembatasan dosis yang diberikan. Kemampuan untuk mengelola toksisitas yang diinduksi sangat penting untuk keberhasilan kemoterapi kanker. Efek samping dari terapi platinum termasuk efek yang merusak sel secara umum, seperti mual dan muntah, penurunan produksi sel darah merah dan trombosit di sumsum tulang (mielosupresi) dan penurunan respons terhadap infeksi (Florea, 2011). Meskipun carboplatin memiliki toksisitas yang lebih rendah daripada cisplatin, namun carboplatin dapat memberikan efek lebih jauh terhadap sumsum tulang serta hematologi (Goodman & Gilman, 2012), sehingga penggunaan carboplatin juga perlu diperhatikan hal yang sama seperti cisplatin terkait toksisitas yang terjadi terutama terhadap pengaruh hematologi.

Di bagian Eropa dan Kanada tingkat kejadian myelosupresi adalah 71% dan 18% dengan 24 jam dan 3 jam infus (Kumar *et al.*, 2010). Dari penelitian yang dilakukan mengenai efek dari pemberian paclitaxel yang dibandingkan dengan dosis besar dan dosis kecil, serta pemberian infus waktu panjang dan dalam waktu pendek memberitahukan bahwa leukopenia dan neutropenia juga secara signifikan dipengaruhi oleh jadwal administrasi durasi infus yang lebih lama (24 jam) lebih cenderung menyebabkan toksisitas hematologi daripada durasi pendek (3 jam) (Marupudi *et al.*, 2007). Untuk terapi carboplatin-paclitaxel yang diamati di Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin, dari 33 pasien penyakit kanker epitel ovarium, 19 diantaranya mengalami leukopenia, dan 9 diantaranya mengalami trombositopenia dengan klasifikasi histologi terbesar yaitu *mucinous* dan *serous* (Charles *et al.*, 2016).

Berdasarkan data di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan carboplatin-paclitaxel serta toksisitas yang terjadi terhadap pasien kanker epitel ovarium, terutama terkait dengan toksisitas hematologi mengingat toksisitas yang sering terjadi, serta kemampuan dalam mengelola toksisitas sangat penting untuk keberhasilan kemoterapi pasien kanker, sehingga dapat dicapai efek terapi yang maksimal salah satunya dengan memperhatikan toksisitas dalam pengobatan. Penelitian ini dilakukan di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya, karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit yang diakui oleh pemerintah, terakreditasi dengan hasil yang memenuhi standar pelayanan rumah sakit di Surabaya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana profil penggunaan carboplatin-paclitaxel sebagai kemoterapi pengobatan kanker epithel ovarium di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan carboplatin-paclitaxel sebagai kemoterapi pengobatan kanker epithel ovarium di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya dengan harapan mendapatkan pengobatan yang aman.

1.3.2. Tujuan Khusus

Menganalisis pola terapi penggunaan carboplatin-paclitaxel meliputi dosis, lama pemberian, interval pemberian serta *DRP's* (*Drugs Related Problems*) terkait efek samping yang dikaitkan antara data laboratorium dan data klinik serta data penggunaan kemoterapi carboplatin-paclitaxel di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Rumah Sakit

1. Sebagai bahan pertimbangan bagi praktisi klinis dan farmasi dalam menentukan kebijakan pada saat melakukan pelayanan farmasi klinik serta dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien kanker epithel ovarium di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya.

2. Sebagai bahan masukan dan informasi terkait gambaran terapi serta yang mencakup dalam hal tersebut meliputi toksisitas yang terjadi dalam pengobatan kemoterapi kanker epitel ovarium di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya.

1.4.2. Bagi Pasien

1. Sebagai bahan informasi dan edukasi terkait penggunaan kemoterapi, kualitas hidup pasien terkait pemberian kemoterapi, dan ESO (Efek Samping Obat) maupun toksisitas terkait kemoterapi carboplatin-paclitaxel yang diberikan.
2. Sebagai informasi dan edukasi pasien terkait manfaat dan risiko efek samping obat maupun toksisitas kemoterapi, sehingga akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan kemoterapi.

1.4.3. Bagi Peneliti

1. Mengetahui gambaran terapi yang diberikan serta yang mencakup dalam hal tersebut seperti toksisitas yang terjadi dari kemoterapi carboplatin-paclitaxel pada kanker epitel ovarium, sehingga farmasis dapat melakukan asuhan kefarmasian dan bekerja sama dengan profesi kesehatan lain.
2. Hasil dari penelitian ini, dapat menjadi sumber informasi kepada praktisi lain dan masyarakat umum serta menjadi acuan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan variabel yang berbeda.