

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan suatu penyakit yang menakutkan bagi kaum wanita tetapi pada laki-laki pun memiliki kemungkinan untuk terserang meskipun kemungkinan itu kecil. Menurut WHO dan Bank Dunia pada tahun 2005 memperkirakan setiap tahun 12 juta orang di dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia (Sudariato, 2010). Jumlah pria yang mengidap kanker payudara jauh lebih kecil dibanding yang diderita oleh wanita dikarenakan pada wanita berpengaruh pada efek dari pertumbuhan hormon estrogen dan progesteron wanita (American Cancer Society, 2010).

Pengobatan kanker atau komplikasi dari penyakit kanker ini dapat menyebabkan penderita kanker menjadi cacat (cacat fungsi organ) (Sukardja, 2000). Problem penggunaan obat tidak akan terjadi bila dalam memilih obat telah mempertimbangkan hal-hal seperti keamanan, kecocokan, harga dan ketersediaan obat. Penyimpangan-penyimpangan dalam terapi obat ini disebut dengan *Drug Related Problems* (DRPs) (Priyanto, 2009). Salah satu penyimpangan yang perlu diperhatikan adalah pada pemberian dosis obat. Penyimpangan yang dapat terjadi misalnya pada pemberian obat antikanker kombinasi dengan dosis tinggi dapat berefek toksisitas sehingga dosis perlu diturunkan untuk mengurangi toksisitas dan mencegah resistensi obat (Sutedja, 2008).

Sebelumnya telah terdapat penelitian obat antikanker payudara di rumah sakit yang sama yaitu pada penelitian evaluasi peresepan obat antikanker payudara pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi terkait adanya *Drug Related Problems* (DRPs) yang muncul yaitu 2,2% kasus dosis tinggi yang mengakibatkan diare pada pasien (Nashichah, 2011). Selain itu ditemukan adanya interaksi obat yang terjadi pada penelitian studi penggunaan obat pada pasien kanker payudara di RS TNI AL Dr. Ramelan Surabaya (Okwinsa, 2011). Jika

DRPs telah terdeteksi maka sangatlah penting untuk bagaimana cara mengatasinya dengan tepat. Identifikasi DRPs merupakan suatu hal yang utama dimana seorang tenaga kesehatan yang bersangkutan dapat memberikan pelayanannya kepada pasien (Seto *et al.*, 2004).

Dengan semakin bertambahnya penderita yang terserang penyakit kanker payudara dan adanya beberapa efek negatif yang timbul akibat dari terapi obat (*Drug Related Problems*) maka peneliti tertarik untuk melakukan evaluasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien yang terserang penyakit kanker payudara. Penelitian ini didasarkan pada kategori obat salah, dosis rendah, dosis tinggi dan interaksi obat. Penelitian akan dilakukan di RSUD Dr. Moewardi karena di rumah sakit ini pada tahun 2010 penyakit kanker payudara paling banyak no 2 dibandingkan penyakit lain dengan jumlah pasien sebanyak 1.569 pasien.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan dari latar belakang tersebut maka peneliti merumuskan suatu permasalahan apakah telah terjadi DRPs kategori obat salah, dosis rendah, dosis tinggi dan interaksi obat dalam pengobatan penyakit kanker payudara di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi tahun 2010 dan berapa persen angka kejadian dari kategori DRPs tersebut?

### **C. Tujuan Penelitian**

Mengevaluasi adanya DRPs dan persentase DRPs kategori obat salah, dosis rendah, dosis tinggi dan interaksi obat yang terjadi pada pengobatan penyakit kanker payudara di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi tahun 2010.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Kanker Payudara**

##### **a. Definisi**

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, sel-sel kanker yang dapat berkembang dengan

cepat, tidak terkendali dan akan terus membelah diri selanjutnya menyusup ke jaringan sekitarnya (Mangan, 2003).

Kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara (kelenjar susu, saluran air susu dan jaringan penunjang payudara). Kanker payudara tidak menyerang kulit payudara yang berfungsi sebagai pembungkus. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (Mardiana, 2004).

#### b. Faktor Resiko Kanker Payudara

Penyebab kanker payudara sampai sekarang ini belum diketahui dengan pasti. Bila salah satu organ tubuh terserang, sel kanker akan tumbuh dan berkembang biak yang pada akhirnya sel tubuh yang abnormal merusak sel-sel tubuh yang normal (Sudewo, 2004).

Faktor risiko kanker payudara antara lain:

1. Adanya riwayat keluarga yang menderita kanker payudara.
2. Faktor hormon

Faktor yang banyak berpengaruh pada timbulnya kanker payudara seperti haid pertama sebelum umur 10 tahun, menopause setelah umur 55 tahun, tidak menikah atau tidak pernah melahirkan anak.

3. Faktor umur

Wanita berusia di atas 30 tahun mempunyai kemungkinan lebih besar terserang kanker payudara dan kemungkinan tersebut akan terus bertambah sampai setelah menopause.

4. Pernah mengalami infeksi, benturan, operasi payudara.
5. Pernah menggunakan obat hormonal yang lama, misalnya pengobatan kemandulan (infertilitas).
6. Pemakai kontrasepsi oral pada penderita kanker payudara.
7. Peningkatan berat badan pada usia dewasa.

(Mardiana, 2004)

### c. Gejala Kanker Payudara

Selama ini yang terjadi pada penderita adalah baru diketahui bahwa dirinya terserang kanker payudara setelah timbul rasa nyeri atau sakit pada payudara atau setelah benjolan tumbuh semakin membesar pada jaringan payudaranya. Penderita yang mengalami kondisi seperti itu sebenarnya sudah terserang kanker payudara stadium lanjut. Keterlambatan tersebut tentu akan mempersulit penyembuhannya. Padahal, akan lebih mudah penyembuhannya jika serangan kanker payudara dapat diketahui secara dini.

Gejala serangan kanker payudara adalah sebagai berikut:

1. Timbul rasa sakit atau nyeri pada payudara.
2. Semakin lama benjolan yang tumbuh semakin membesar.
3. Mulai timbul luka pada payudara dan puting susu seperti koreng.
4. Payudara mengalami perubahan bentuk dan ukuran karena mulai timbul pembengkakan.
5. Kulit payudara menjadi berkerut mirip kulit jeruk.
6. Terkadang keluar cairan atau darah berwarna merah kehitam-hitaman dari puting.

(Mardiana, 2004)

### d. Stadium Kanker Payudara

Klasifikasi stadium kanker payudara yang digunakan adalah dengan TNM. T adalah menunjukkan ukuran tumor primer, N merupakan kelenjar getah bening regional dan untuk M yaitu metastase jauh.

Klasifikasi TNM Kanker Payudara:

Tumor Primer (T)

- T0 : Tidak ada bukti tumor primer
- T1s : Karsinoma in situ
- T1 : Tumor kurang dari 2 cm
- T2 : Tumor antara 2 cm sampai 5 cm
- T3 : Tumor lebih dari 5 cm
- T4 : Perluasan tumor yang telah mencapai ke dinding dada, inflamasi

#### Kelenjar Getah Bening (N)

N0 : Tidak terdapat adanya tumor di kelenjar getah bening regional

N1 : Metastase ke kelenjar getah ipsilateral yang bisa berpindah

N2 : Metastase ke kelenjar ipsilateral yang tidak dapat bergerak

N3 : Metastase ke kelenjar mamaria interna ipsilateral

#### Metastase jauh (M)

M0 : Tidak terdapat metastase jauh

M1 : Terdapat metastase jauh

**Tabel 1. Klasifikasi Stadium Kanker Payudara**

Stadium	Tumor	Nodus	Metastase
0	1s	0	0
I	1	0	0
II A	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
II B	2	1	0
	3	0	0
III A	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1,2	0
III B	4	Apa saja	0
III C	Apa saja	3	0
IV	Apa saja	Apa saja	1

(Price, 2005)

#### e. Diagnosis

Terdapat adanya benjolan atau tumor di payudara dapat diketahui oleh penderita sendiri yaitu dengan cara memeriksa payudara sendiri (SADARI) sebulan sekali (Dalimartha, 2002).

Jika terdapat kelainan payudara atau bila diraba ada benjolan, dibutuhkan pemeriksaan lanjutan yaitu dengan:

1. Pemeriksaan mammografi yaitu pemeriksaan radiologik khusus dengan menggunakan sinar X untuk mendeteksi kanker payudara ataupun adanya benjolan.
2. Pemeriksaan lain jika diperlukan, misal ultrasonografi (USG).

3. Diagnosis pasti dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi, yaitu pemeriksaan jaringan payudara yang dideteksi adanya kanker di bawah mikroskop.

(Dalimartha, 2004)

f. Penatalaksanaan

- 1) Kanker payudara dini (tidak terdapat penyebaran jauh saat diagnosis)

Terapi lokal biasanya

Lumpektomi + radioterapi payudara atau mastektomi sederhana

Penatalaksanaan terhadap kelenjar getah bening aksila penting pada kasus kanker invasif (untuk penentuan stadium, prognosis dan terapi). Yang biasa dilakukan adalah diseksi dan pengangkatan kelenjar getah bening aksila atau pengambilan sampel kelenjar getah bening aksila dan radioterapi selektif terhadap aksila. Biopsi kelenjar getah bening semakin banyak digunakan untuk menentukan apakah pembersihan aksila atau radioterapi diperlukan.

Pencegahan terhadap penyebaran sistemik biasanya berupa:

- a) Terapi hormonal (misalnya tamoksifen atau inhibitor aromatase) atau kemoterapi ajuvan (antrasiklin siklofosamid, metotreksat, 5 FU) jika memiliki risiko tinggi (Kelenjar Getah Bening (KGB) positif, gambaran histologi buruk).
- b) Prognosis tergantung pada status KGB dan ukuran tumor.

- 2) Kanker payudara lanjutan (terdapat penyebaran jauh saat diagnosis)

Terapi lokal bertujuan untuk mengontrol rekurensi lokal lumpektomi/mastektomi/ radioterapi.

Metastase jauh: radioterapi untuk meredakan nyeri akibat metastasis tulang, terapi hormon (tamoksifen, inhibitor aromatase fulvestran) bila reseptor estrogenya positif. Kemoterapi dengan antrasiklin atau takson atau gen biologis (herseptin) bila HER2 positif.

Prognosis: buruk, hanya 30-40% merespon terhadap terapi dengan ketahanan hidup rata-rata selama 2 tahun, dimana pasien yang tidak merespon biasanya meninggal (Grace dan Boerley, 2007).

## 2. Klasifikasi Golongan Obat Antikanker

### a. Alkilator

Berbagai alkilator mempunyai persamaan cara kerja yaitu melalui pembentukan ion karbonium (alkil) atau kompleks lain yang reaktif. Gugus alkil kemudian berikatan secara kovalen dengan nukleofilik dalam tubuh misalnya fosfat, amino atau karboksil.

Efek samping alkilator yaitu menyebabkan depresi hemopoetik yang ireversibel, terutama bila diberikan setelah pengobatan antikanker lain atau setelah radiasi, sakit kepala dan nekrosis. Obat yang merupakan golongan alkilator seperti siklofosamid dan melfalan.

### b. Antimetabolit

Penggunaan sebagai obat antikanker didasarkan atas metabolisme purin dan pirimidin yang lebih tinggi pada sel kanker dari sel normal. Dengan demikian akan terjadi penghambatan sintesis DNA sel kanker. Antipurin dan antipirimidin tersebut telah mengambil tempat purin dan pirimidin dalam pembentukan nukleosida. Sehingga mengganggu berbagai reaksi penting dalam tubuh.

Efek samping yang terjadi selain menyebabkan depresi hemopoetik dan gangguan saluran cerna sering menyebabkan stomatitis aftosa. Obat antimetabolit misalnya metotreksat dan fluorourasil.

(FKUI, 2007)

### c. Produk alamiah

Zat ini menghindari pembelahan sel pada metafase sehingga dapat menghalangi pembelahan inti (Tjay dan Raharja, 2007).

Beberapa obat yang berasal dari alam yang digunakan untuk antikanker, antara lain:

#### 1. Alkaloid Vinka (Vinkristin dan Vinblastin)

Berikatan dengan tubulin, komponen protein mikrotubulus dan memblok polimerisasi. Akibatnya terjadi disolusi mikrotubulus sehingga sel terhenti dalam metafase.

## 2. Taksan

Paklitaksel dan doksetaksel bekerja dengan mekanisme yang sama dengan alkaloid vinka.

(FKUI, 2007)

### d. Antibiotika

Disamping kerja antibakteri beberapa antibiotika yang berasal dari jenis jamur *Streptomyces* berkhasiat sitostatik. Zat-zat ini dapat mengikat DNA secara kompleks, sehingga sintesisnya terhenti. Efek sampingnya yaitu sering rontok rambut dan mual muntah.

### e. Imunomodulasi

Secara tidak langsung dapat berkhasiat mereaktivasi sistem imun yang rendah dengan cara meningkatkan respon imun terhadap sel tumor dan dapat mengurangi aktivitas penyakit. Beberapa obat yang digunakan biasanya misalnya sitokin dan levamisol.

(Tjay dan Raharja, 2007)

### f. Hormon dan Antihormon

Cara kerja hormon itu belum jelas, mungkin terletak pada pengaturan atau pertumbuhan sel. Dalam kondisi tertentu ada hormon yang menghambat atau mendorong sel-sel mengadakan diferensiasi. Dalam selaput sel terdapat reseptor hormon suatu protein yang dapat mengikat hormon yang datang. Hormon mengadakan ikatan dengan reseptor hormon membentuk suatu hormon reseptor hormon kompleks. Kemudian hormon tersebut ke sitoplasma dan masuk ke inti sel dimana kompleks itu mempengaruhi kerja gen. Beberapa yang termasuk hormon itu adalah estrogen dan progesteron (Sukardja, 2000).

Antihormon merupakan zat-zat yang menghambat hormon di jaringan tujuan dan melawan kerjanya. Obat yang digunakan seperti antiestrogen dan antiandrogen (Tjay dan Raharja, 2007).

## 3. Dosis Obat Antikanker

**Tabel 2. Klasifikasi Dosis Obat Kanker Payudara**

Nama Obat	Rute	Dosis
1. Zat Alkilasi		
a. Cyclophosphamide	Oral	50-100 mg/m <sup>2</sup> /hari
	iv	30-50 mg/kg
b. Ifosfamide	iv	50 mg/kg/hari
c. Melphalan	oral	0,2 mg/kg/hari
d. Klorambusil	oral	0,1-0,2 mg/kg/hari
2. Antimetabolit		
a. Fluorourasil	iv	500-600 mg/m <sup>2</sup>
b. Methotrexate	iv	30-60 mg/m <sup>2</sup>
3. Antimitotika		
a. Etoposida	iv	100 mg/m <sup>2</sup>
b. Paclitaxel	iv	175-250 mg/m <sup>2</sup>
c. Vinblastin		0,1-0,5 mg/kg
d. Docetaxel	iv	60-100 mg/m <sup>2</sup>
4. Antibiotik		
a. Doksorubisin		60-75 mg/m <sup>2</sup>
b. Mitomycin	iv	20 mg/m <sup>2</sup>
c. Mitoxantron	iv	12-14 mg/m <sup>2</sup>
d. Epirubisin	iv	100-120 mg/m <sup>2</sup>
e. Idarubisin	iv	12 mg/m <sup>2</sup> /hari
5. Imunodulansia		
a. Siklosporin	iv	5-6 mg/kg
b. Bevacizumab	iv	3 mg/kg
c. Xetuximab	iv	50-200 mg/m <sup>2</sup>
6. Hormon dan Antihormon		
a. Toremifene	Oral	60 mg sekali sehari
b. Mifepristone	Oral	600 mg
c. Tamoxifen	Oral	20-40 mg

(Lacy *et al.*, 2006)

Tabel 3. Klasifikasi Kombinasi Obat Kanker Payudara

Adjuvant Chemotherapy Regimen	
<p><b>AC</b>  Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 4 siklus</p>	<p><b>AC → paclitaxel</b>  Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 4 siklus  Diikuti dengan:  paclitaxel 175 - 225 mg/m<sup>2</sup> dengan 3 jam infuse hari 1  Setiap 21 hari selama 4 siklus  atau  Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> dengan 1 jam iv infus selama 12 minggu</p>
<p><b>FAC</b>  5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8 atau hari 1&amp;4  Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1 (atau 72 jam diteruskan infus)  Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> IV hari 1  Siklus setiap 21 hari selama 6 siklus</p>	<p><b>EC</b>  Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Cyclophosphamide 830 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 8 siklus</p>
<p><b>CAF</b>  Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO hari 1-14  Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  Setiap 28 hari selama 6 siklus</p>	<p><b>TAC</b>  Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 6 siklus</p>
<p><b>FEC</b>  Cyclophosphamide 75 mg/m<sup>2</sup> PO hari 1-14  Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  Setiap 28 hari selama 6 siklus</p>	<p><b>CMF→ Doxorubicin</b>  Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Pada siklus setiap 21 hari selama 4 siklus  Diikuti dengan :  Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 8 siklus</p>
<p><b>CMF →Epirubicin</b>  Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 4 siklus  Diikuti dengan:  Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO hari 1-14  Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  Setiap 28 hari selama 4 siklus  Atau  Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Methotrexate 50 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 21 hari selama 4 siklus</p>	<p><b>CMF</b>  Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO hari 1-14  Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1&amp;8  Setiap 28 hari selama 6 siklus  Dose-dense AC diikuti paclitaxel  Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> iv hari 1  Setiap 14 hari selama 4 siklus  Diikuti:  paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> dengan 3 jam iv infuse hari 1  Setiap 14 hari selama 4 siklus</p>

(NCCN, 2008)

#### 4. *Drug Related Problems*

DRPs adalah sebuah kejadian atau problem yang melibatkan terapi obat penderita yang mempengaruhi pencapaian *outcome*. DRPs terdiri dari aktual DRPs dan potensial DRPs. Aktual DRPs adalah problem yang sedang terjadi berkaitan dengan terapi obat yang sedang diberikan pada penderita. Sedangkan potensial DRPs adalah problem yang diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh penderita (Seto *et al.*, 2004).

Ketika DRPs aktual terjadi, farmasis sebaiknya mengambil suatu tindakan untuk memecahkan masalah yang terjadi. Bila DRPs potensial terjadi maka farmasis sebaiknya mengambil tindakan seperlunya saja untuk mencegah masalah-masalah yang akan muncul (Rovers *et al.*, 2003).

Penyebab timbulnya problem terapi obat (*Drug Related Problems*):

- a. Obat Tidak Diperlukan
  - 1) Obat tidak diperlukan berkaitan dengan kondisi medis saat ini.
  - 2) Diberikan obat kombinasi, padahal hanya satu obat yang diperlukan.
  - 3) Obat digunakan untuk mengurangi efek merugikan dari penggunaan obat lain.
  - 4) Problemnnya disebabkan oleh penyalahgunaan obat, penggunaan obat dan merokok.
- b. Diperlukan Obat Tambahan
  - 1) Kondisi medisnya memerlukan obat untuk terapi.
  - 2) Terapi preventif diperlukan untuk mengurangi perkembangan penyakit baru.
  - 3) Kondisi medisnya memerlukan terapi kombinasi untuk mendapatkan efek sinergis atau aditif.
- c. Obat Salah
  - 1) Obat bukan paling efektif untuk mengatasi penyakitnya.
  - 2) Produk obat tidak efektif berdasarkan kondisi medisnya.
  - 3) Kondisinya sudah tidak dapat diterapi dengan obat yang dipakai.
  - 4) Dosis dan sediaan tidak sesuai.

- d. Dosis Terlalu Rendah
  - 1) Dosis terlalu rendah untuk efek yang diinginkan.
  - 2) Interval pemakaian terlalu jarang.
  - 3) Terjadi interaksi yang menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas.
  - 4) Durasi obat terlalu pendek.
- e. Timbul *Adverse Drug Reactions* (ADRs)
  - 1) Obat menimbulkan efek yang tidak diinginkan yang *dose-related*.
  - 2) Obat yang lebih aman diperlukan karena pasiennya berisiko.
  - 3) Interaksi obat menimbulkan efek yang tidak diinginkan yang tidak *dose-related*.
  - 4) Obat menimbulkan alergi.
  - 5) Obat dikontraindikasikan karena faktor risiko dari pasien.
- f. Dosis Terlalu Tinggi
  - 1) Dosis terlalu tinggi untuk pasien yang bersangkutan.
  - 2) Jarak pemberian obat terlalu dekat.
  - 3) Durasi obat terlalu panjang.
  - 4) Interaksi obat menimbulkan efek toksik.
  - 5) Obat diberikan terlalu cepat.
- g. Ketidakpatuhan
  - 1) Pasien tidak mengetahui instruksi penggunaannya.
  - 2) Pasien lebih suka tidak memakai.
  - 3) Pasien lupa menggunakan obat.
  - 4) Obat terlalu mahal.
  - 5) Pasien tidak dapat menelan atau memakai sendiri dengan tepat.
  - 6) Obat tidak tersedia untuk pasien.

(Priyanto, 2009)