# BAB 2
# TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Kemoterapi

Kemoterapi adalah pengobatan kanker dengan menggunakan obat sitoktosik. Kebanyakan obat sitotosik mempunyai efek yang utama pada proses sintesis dan fungsi molekul makroseluler, yaitu pada proses sintesis DNA, RNA, atau protein atau mempengaruhi kerja molekul tersebut. Proses ini cukup menimbulkan kematian sel. Sel yang mati pada setiap pemberian kemoterapi hanya proporsional, oleh karena itu kemoterapi harus diberikan berulang kali secara terus menerus untuk mengurangi populasi sel (Aziz dkk., 2006).

## 2.2 Rangkaian Proses Cytotoxic Handling

### 2.2.1 Definisi cytotoxic

Sitostatika merupakan suatu obat yang digunakan untuk membunuh atau menghambat mekanisme proliferasi sel kanker. Obat ini bersifat toksik bagi sel kanker itu sendiri maupun sel normal yang proliferasinya cepat, khususnya sel pada sumsum tulang belakang, sel pada epitel gastrointestinal, dan sel folikel rambut. Terapi antikanker dapat diberikan secara per oral atau secara parenteral. Dengan adanya obat antikanker diharapkan memiliki toksisitas selektif, artinya hanya menghancurkan sel kanker tanpa harus merusak jaringan normal disekitarnya. (Neal, 2005).

Tetapi obat antikanker memiliki efek toksik yang dapat muncul ketika sedang melakukan pengobatan atau beberapa waktu setelah pengobatan. Efek toksik yang sering muncul antara lain mual, muntah, tubuh terasa lemas, gangguan hematologis, gangguan gastrointestnal, toksisitas pada rambut, neurotoksisitas, toksisitas saluran kemih, kelainan metabolik, hepatotoksisitas, 6 sitotoksisitas, kardiotoksisitas, toksisitas paru, toksisitas gonad, gangguan indera perasa kelainan otot dan saraf, kelainan pada darah, kulit kering, produksi hormon tidak stabil, dan lain-lain.

Sitostatika adalah suatu pengobatan untuk mematikan sel-sel secara fraksional (fraksi tertentu mati), sehingga 90% berhasil dan 10% tidak berhasil (Wiknjosastro dkk., 2007). Pemberian obat sitotoksik sering dikenal

sebagai obat kemoterapi antineoplastik dan antikanker. Obat sitotoksik adalah suatu obat yang ditunjukkan untuk terapi tetapi tidak terbatas hanya pada pengobatan kanker saja. Obat-obat ini adalah suatu obat yang dikenal sangat beracun untuk sel, karena kemampuannya dapat mengganggu reproduksi sel. Obat sitotoksik di ekresikan melalui ginjal dan hati (Gippsland Oncology Nurses Group, 2010). *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH, 2004) mengemukakan WBC count ≥ 2,5 x 109 /L Neutrophil count ≥ 1 x 109/L.

Platelet count ≥ 100 x 109 /L Creatinine Clearance > 30 ml/min dan < 10% *change in GFR from previous cycle* Bilirubin 17 micromol/L ALT/AST <5 U/L11 bahwa bekerja dengan atau dekat dengan obat-obat berbahaya ditatanan kesehatan dapat menyebabkan ruam kulit, kemandulan, keguguran, kecacatan bayi, dan kemungkinan terjadi leukemia dan kanker lainnya. Pada proses pencampuran sediaan steril harus memperhatikan perlindungan produk dari kontaminasi mikroorganisme, sedangkan untuk penanganan sediaan sitostatika selain kontaminasi juga memperhatikan perlindungan terhadap petugas, produk dan lingkungan. Penanganan sediaan sitostatika yang aman perlu dilakukan secara disiplin dan hati-hati untuk mencegah risiko yang tidak diinginkan, karena sebagian besar sediaan sitostatika bersifat:

a. Karsinogenik yang berarti dapat menyebabkan kanker.

b. Mutagenik yang berarti dapat menyebabkan mutasi genetik.

c. Teratogenik yang berarti dapat membahayakan janin.

Kemungkinan pemaparan yang berulang terhadap sejumlah kecil obat-obat kanker akan mempunyai efek karsinogenik, mutagenik dan teratogenik yang tertunda lama terhadap petugas yang menyiapkan dan memberikan obat-obat ini. Adapun mekanisme cara terpaparnya obat kanker ke dalam tubuh adalah:

a. Inhalasi → Terhirup pada saat rekostitusi

b. Absorpsi → Masuk dalam kulit jika tertumpah

c. Ingesti → Kemungkinan masuk jika tertelan (Depkes RI, 2009).

Mengingat efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obatan kemoterapi pada pasien, petugas kesehatan yang terlibat, dan lingkungan di

sekitarnya,dibutuhkan standar operasional prosedur kemoterapi yang menjadi acuan bagi petugas kesehatan untuk melakukan pemberian kemoterapi yang aman. Prosedur pelaksanaan yang dilakukan dengan baik dan sesuai SPO dapat meminimalisir risiko. Risiko yang tidak diinginkan dapat terjadi dalam transportasi, penyimpanan, pendistribusian, rekonstitusi dan pemberian sediaan sitostatika (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Mengingat efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obatan kemoterapi pada pasien, petugas kesehatan yang terlibat, dan lingkungan di sekitarnya,dibutuhkan standar operasional prosedur kemoterapi yang menjadi acuan bagi petugas kesehatan untuk melakukan pemberian kemoterapi yang aman. Prosedur pelaksanaan yang dilakukan dengan baik dan sesuai SPO dapat meminimalisir risiko. Risiko yang tidak diinginkan dapat terjadi dalam transportasi, penyimpanan, pendistribusian, rekonstitusi dan pemberian sediaan sitostatika (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009). 2.4. Penanganan Sediaan Sitostatika Penanganan sediaan sitostatika merupakan penanganan obat kanker secara aseptis dalam kemasan siap pakai sesuai kebutuhan pasien oleh tenaga farmasi yang terlatih dengan pengendalian pada keamanan terhadap lingkungan, petugas maupun sediaan obatnya dari efek toksik dan kontaminasi, dengan menggunakan alat pelindung diri (APD) mengamankan pada saat pencampuran, distribusi, maupun proses pemberian kepada pasien sampai pembuangan limbahnya. Secara operasional dalam mempersiapkan dan melakukan harus sesuai prosedur yang ditetapkan dengan alat pelindung diri yang memadai. Kegiatan dalam penanganan sediaan sitostatik meliputi

a. Melakukan perhitungan dosis secara akurat
b. Melarutkan sediaan obat kanker dengan pelarut yang sesuai
c. Mencampur sediaan obat kanker sesuai dengan protokol pengobatan
d. Mengemas dalam kemasan tertentu
e. Membuang limbah sesuai prosedur yang berlaku ( Kemenkes, 2014)

### 2.2.2. Penanganan Sediaan Sitostatika

Penanganan sediaan sitostatika merupakan penanganan obat kanker secara aseptis dalam kemasan siap pakai sesuai kebutuhan pasien oleh tenaga farmasi yang terlatih dengan pengendalian pada keamanan terhadap lingkungan, petugas maupun sediaan obatnya dari efek toksik dan kontaminasi, dengan menggunakan alat pelindung diri (APD) mengamankan pada saat pencampuran, distribusi, maupun proses pemberian kepada pasien sampai pembuangan limbahnya. Secara operasional dalam mempersiapkan dan melakukan harus sesuai prosedur yang ditetapkan dengan alat pelindung diri yang memadai. Kegiatan dalam penanganan sediaan sitostatik meliputi:

a. Melakukan perhitungan dosis secara akurat

b.Melarutkan sediaan obat kanker dengan pelarut yang sesuai

c. Mencampur sediaan obat kanker sesuai dengan protokol pengobatan

d. Mengemas dalam kemasan tertentu

e.Membuang limbah sesuai prosedur yang berlaku. (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Faktor yang perlu diperhatikan:

a. Ruangan khusus yang dirancang dengan kondisi yang sesuai

b. Lemari pencampuran *Biological Safety Cabinet*

c. HEPA filter

d. Alat Pelindung Diri (APD)

e. Sumber daya manusia yang terlatih

f. Cara pemberian obat kanker

### 2.2.3 Tata letak ruang handling

a. Ruang persiapan

Ruangan yang digunakan untuk administrasi dan penyiapan alat kesehatan dan bahan obat (etiket, pelabelan, penghitungan dosis dan volume cairan) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

b. Ruang cuci tangan dan ganti

Sebelum masuk ke ruang antara, petugas harus mencuci tangan dan mengenakan alat pelindung diri (APD) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009). Penyekat udara sebaiknya dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Ruang ganti pakaian hanya digunakan untuk personil dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan. Ruang ganti pakaian sebaiknya didesain seperti ruang penyangga udara dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian agar dapat memperkecil cemaran mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung (National Coordinating Committee on Therapeutic Goods, 1994).

c. Ruang antara

Petugas yang akan masuk ke ruang steril melalui suatu ruang antara. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

d. Ruang bersih (*clean room*)

LAFC atau meja kerja steril harus diletakkan di sebuah *clean room* (ruang bersih). *Clean room* merupakan ruangan khusus yang dibuat dengan pengendalian terhadap ukuran dan jumlah partikel. Ruangan ini dirancang untuk mencegah partikel masuk dan tertahan dalam ruangan, pengendalian juga dilakukan terhadap suhu, kelembaban, dan tekanan udara (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009). Ruang bersih (*clean room*) dirancang agar memiliki tekanan positif (10-15 Pascal) dan aliran udara mengelilingi seluruh ruangan dengan 15 kecepatan yang rendah untuk menghindari kontaminasi produk. Pergantian/perputaran udara di dalam ruangan dibutuhkan minimal 20 kali dalam satu jam. Semakin banyak jumlah partikel yang diijinkan dalam suatu ruangan, maka perputaran udara per jam harus semakin ditingkatkan. Agar udara yang masuk ke dalam ruangan adalah udara steril/ bebas partikel, maka digunakan *HEPA Exhaust filter*. *HEPA filter* biasanya diletakkan pada jarak dua meter dari tepi ruangan (dinding ruangan). Rentang temperatur pada *clean room* adalah 18-22

c. Kelembapan udara

Yang diharapkan berada pada rentang 30%-70% (Connor *et al*., 2007).

### 2.2.4 Fasilitas dan Persyaratan yang Diperlukan

Adapun fasilitas yang diperlukan dalam *cytotoxic clean room* antara lain:

a. Kelengkapan alat pelindung diri (APD)

Kelengkapan ini terdiri dari :

1) Baju Pelindung

Baju Pelindung ini sebaiknya terbuat dari bahan yang *impermeable* (tidak tembus cairan), tidak melepaskan serat kain dengan lengan panjang, bermanset dan tertutup di bagian depan.

2) Sarung tangan

Sarung tangan yang dipilih harus memiliki permeabilitas yang minimal sehingga dapat memaksimalkan perlindungan bagi petugas dan cukup panjang untuk menutup pergelangan tangan. Sarung tangan terbuat dari *latex* dan tidak berbedak (*powder free*). Khusus untuk penanganan sediaan sitostatika harus menggunakan dua lapis.

3) Kacamata pelindung

Hanya digunakan pada saat penanganan sediaan sitostatika (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

b. *Pass Box*

Jendela antara ruang administrasi dan ruang aseptik berfungsi untuk keluar masuknya obat ke dalam ruang aseptik (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

c. *Laminar Air Flow* (LAF)

Mempunyai sistem penyaringan ganda yang memiliki efisiensi tingkat tinggi, sehingga dapat berfungsi sebagai :

1) Penyaring bakteri dan bahan-bahan eksogen di udara.

2) Menjaga aliran udara yang konstan diluar lingkungan.

3) Mencegah masuknya kontaminan ke dalam LAF.

Terdapat dua tipe LAF yang digunakan pada pencampuran sediaan steril:

1) Aliran Udara Horizontal (*Horizontal Air Flow*).
2) Aliran udara langsung menuju ke depan, sehingga petugas tidak terlindungi dari partikel ataupun uap yang berasal dari ampul atau vial. Alat ini digunakan untuk pencampuran obat steril non sitostatika.
3) Aliran Udara Vertikal (*Vertical Air Flow*). Aliran udara langsung mengalir kebawah dan jauh dari petugas sehingga memberikan lingkungan kerja yang lebih aman. Untuk penanganan sediaan sitostatika menggunakan LAF vertikal *Biological Safety Cabinet* (BSC) kelas II dengan syarat tekanan udara di dalam BSC harus lebih negatif dari pada tekanan udara di ruangan. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

### 2.2.5 Alat Pelindung Diri (APD) yang Diperlukan untuk *Cytotoxic Handling*

Alat pelindung diri harus disediakan untuk setiap personil yang terlibat didalam persiapan dan pecampuran obat sitotoksik. Ada beberapa alat pelindung diri (APD) yang diperlukan dalam pembuatan obat sitotoksik, antara lain:

a. *Gowns*

*Gowns* membantu meminimalkan paparan obat berbahaya pada petugas kesehatan dan digunakan sebagai penghalang fisik dari partikel asing yang dihasilkan selama proses peracikan untuk mengurangi resiko kontak kulit langsung dengan obat-obatan berbahaya (SA Health, 2012).

b. Pelindung Kepala (*Headwear*)

Pelindung kepala digunakan untuk melindungi rambut dan meminimalkan kontaminasi obat-obatan berbahaya. Penutup kepala juga harus menutup rambut yang terlihat seperti kumis dan jenggot. Pelindung kepala dapat pula dikatakan sebagai pelindung rambut *(hair covering)* karena pelindung kepala melindung semua rambut yang terlihat pada kepala (SA Health, 2012).

c. Pelindung kaki (*Footwear)* dan *Overshoes*

Pelindung kaki (*footwear*) digunakan untuk melindungi kaki dengan mempertimbangkan terhadap paparan sitotoksik, tumpahan cairan, dan bahaya yang lainnya. *Overshoes* digunakan untuk meminimalkan penyebaran kontaminasi partikel dari sepatu yang dikenakan oleh operator

d. Sarung Tangan (*Gloves*)

Penggunaan sarung tangan pada sitostatika handling sangat penting.Sarung tangan digunakan untuk memberikan perlindungan dengan cara mengurangi daya permeabilitas dan meminimalkan paparan yang bersifat toksisitas. Dalam penerapannya digunakan *double gloves* untuk meningkatkan perlindungan dan mencegah penembusan /perembesan obat yang bersifat sitotoksik (SHPA, 2005). *Double gloves* umumnya berbahan *natural rubber latex* karena natural rubber latex memiliki elastisitas yang tinggi (Kimberly-Clark, 2001).

e. Pelindung mata (*Eye Protection)*

Dianjurkan untuk memakai pelindung mata (kacamata pelindung atau visor) setiap memproses obat sitotoksik atau ketika membersihkan tumpahan yang mengandung obat sitotoksik. Pelindung mata harus melindungi seluruh bagian mata dari debu dan percikan saat pembuatan obat, dan harus mudah dicuci dengan air setelah penggunaannya

*f. Respiratory Protective Equipment* dan Masker

*Respiratory protection* digunakan pada wajah untuk menutupi hidung dan mulut yang tujuannya melindungi saluran pernafasan dari bahan kimia beracun serta melindungi dari tumpahan cairan serta melindungi saluran pernafasan dari paparan obat sitotoksik maupun partikel gas dan zat yang mudah menguap sehingga partikel tersebut tidak terhirup dan tidak masuk saluran pernafasan (Coia *et al*., 2013). Masker pelindung partikel harus digunakan ketika memperlakukan bahan yang dapat menghasilkan uap.Dalam menggunakan pelindung pernafasan harus memperhatikan pemilihan pelindung mata agar letaknya sesuai. Masker digunakan untuk melindungi saluran pernafasan dan mencegah masuknya partikel–partikel

yang ke dalam saluran nafas (SHPA, 2005). Urutan Cara Memakai APD (*World Health Organization*, 2008). Menurut WHO ada beberapa langkah yang harus dilakukan yaitu:

1. Kenali bahan – bahan yang akan digunakan (misalnya : obat sitostatiska) dan siapkan alat pelindung diri yang diperlukan (*Gowns, Masks, Headwear, Footwear Over Shoes, Gloves, Eyes Protection, Respiratory*).
2. Digunakan celana panjang yang terbuat dari karet terlebih dahulu sebelum menggunakan baju pelindung (*Gowns*) kemudian dilanjutkan dengan memakai *Footwear Over.*
3. Setelah *Gowns* dan *Footwear Over* dipasang. Digunakan alat pelindung diri yang selanjutnya yaitu masker (*masks*).
4. Setelah itu dilanjutkan dengan pemasangan peralatan pelindung mata seperti *Eyes Protection*. Setelah itu dipasang *Headwear,* alat pelindung kepala (*Headwear*) dipasang setelah pelindung mata *Eyes Protection* selesai dipasang.
5. Setelah semua prosedur pemasangan diatas selesai dilakukan maka terakhir dilanjutkan dengan pemasangan sarung tangan (*Gloves*). Dalam melakukan pemasangan ini harus diperhatikan cara pemakaian sarung tangan (*Gloves*) ini dimana sarung tangan (*Gloves*) digunakan dengan cara menutupi ujung lengan baju pelindung (*Gowns*). (*World Health Organization*, 2008)

### 2.2.6 Penggolangan senyawa obat sitostika

Obat antikanker diklasifikasikan menjadi enam golongan antara lain golongan senyawa pengalkilasi, antimetabolit, antikanker produk bahan alam, hormon, agen target molekular, dan agen miscellaneous. Dari masing-masing golongan terbagi menjadi beberapa sub golongan antara lain golongan senyawa pengalkilasi terdiri dari 7 sub golongan antara lain sub golongan nitrogen mustard, etyleneimina dan methyleneimina, alkil sulfonat, nitrosourea, metilhidrazin, triazine, dan platinum compleks. Golongan antimetabolit terdiri dari 3 sub golongan, yaitu sub golongan

antagonis asam folat, antagonis pirimidin, dan antagonis purin. Golongan produk bahan alam terdiri dari 4 sub golongan, yaitu sub golongan vinca alkaloid, taxane, antibiotik antikanker, dan inhibitor topoisomerase. Golongan agen target molekular terdiri dari 3 sub golongan, yaitu sub golongan retinoid, antibodi monoklonal, dan inhibitor tyrosin kinase. Terapi antikanker dapat diberikan secara per oral atau secara parenteral. Dengan adanya obat antikanker diharapkan memiliki toksisitas selektif, artinya hanya menghancurkan sel kanker tanpa harus merusak jaringan normal disekitarnya (Missailidis, 2008)

#### 2.2.6.1 Klasifikasi obat sitostika berdasarkan IARC Monographs

IARC Monographs adalah *Internasional Agency for Reserch on Cancer* adalah suatu organisasi yang dibentuk oleh WHO pada tahun 1965 yang bertujuan untuk mempromosikan kerjasama internasional dalam penelitian kanker. Organisai ini mencari tahu penyebab kanker pada manusia, mekanisme karsinogenesis, dan strategi untuk pencegahan kanker.

**Tabel 1. Klasifikasi obat sitostika berdasarkan IARC Monographs**

| Grup | Keterangan | Obat sitostika |
|---|---|---|
| Grup1 | Karsinogen terhadap manusia | Chlorambucil, Cyclophosphamide, Etoposide, Melphalan, Thiotepa, Tamoxifene |
| Grup 2A | Kemungkinan besar karsinogenik terhadap manusia | Doxorubicin, Azacitidine, Procarbazine, Teniposide |
| Grup 2B | Tidak diklasifikasikan karsinogenik pada manusia | Dacarbazine, Daunorubicin, Mitomycin, Mitoxantrone, Streptozocin |
| Grup 3 | Tidak diklasifikasikan | Dloroxifene, 5-Fluorouracil, |

| | | |
|---|---|---|
| | karsinogenik pada manusia | Ifosfamid, 6-mercaptopurine, Methrotrexat,Toramifene, |
| Grup 4 | Kemungkinan besar tidak karsinogen terhadap manusia | |

### 2.2.7 Golongan Pengalkilasi

Agen pengalkilasi merupakan salah satu golongan obat antikanker yang bekerja dengan membentuk senyawa kationik yang diikuti pemecahan cincin membentuk io karbonium reaktif, ion ini bereaksi melalui reaksi alkilasi, membentuk ikatan kovalen dengan gugus pendonor elektron yang terdapat pada 8 struktur asam amino. Reaksi ini membentuk cross lingking antara dua rangkaian DNA dan mencegah mitosis. Sehingga proses pembentukan sel terganggu dan terjadi hambatan pertumbuhan sel kanker (Siswandono, 2008). Terdapat beberapa toksisitas yang umum terjadi ketika menggunakan obat golongan ini antara lain, yaitu neurotoksisitas, oral toksisitas, toksisitas pada rambut, toksisitas hematologi, toksisitas gastrointestinal toksisitas pulmo (Remesh, 2003). Insiden busulfan dapat menyebabkan pulmotoksisitas yaitu (4 %) (Sweetman, 2009). Pada beberapa kasus di Amerika, obat ini terkadang dapat menyebabkan terjadinya Acute Myelogenous Leukemia (AML)dan Myelodysplastic Syndrome (MDS). Kejadian paling sering yaitu diawali dengan MDS yang kemudian berkembang menjadi AML. Penelitian telah menunjukkan bahwa leukemia terjadi sekitar 2 tahun setelah pengobatan menggunakan obat antikanker golongan agen pengalkilasi, dan risiko semakin meningkat setelah 5 sampai 10 tahun pada pemakaian obat antikanker golongan agen pengalkilasi. Insiden dari AML periode yaitu sekitar 1% - 10% (Sweetman, 2009). Berikut beberapa obat yang dapat menyebabkan leukemia seperti mechloretamin, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, lomustine, carmustine, dan busulfan (Travis, 2006). Pada penelitian ini obat golongan pengalkilasi yang digunakan antara lain mekloretamin, melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamid,bendamustine, alretamin,

thiotepa, busulfan , carmustine, lomustine, streptozocin, fotemustine, nimustine, cloretazine, cystemustine, procarbazine, dacarbazine, temozolomide, cysplatin, carboplatin, oxaliplatin, dan nedaplatin (Missailidis, 2008).

### 2.2.8 Golongan Antimetabolit

Antimetabolit merupakan obat antikanker yang bekerja menghambat enzim-enzim yang diperlukan untuk memproduksi basa yang menjadi bahan penyusun DNA (Cheung-Ong, 2013). Antimetabolit dan juga asam folat dapat mencegah terjadinya pembelahan pada sel kanker. Obat ini juga memiliki toksisitas yang hampir sama dengan golongan agen pengalkilasi yaitu neurotoksisitas, oral toksisitas, toksisitas pada rambut, toksisitas hematologi, 9 toksisitas gastrointestinal (Remesh, 2003). Methrotrexat merupakan salah satu dari golongan antimetabolit yang memiliki efek pulmotoksisitas (7 %) (Sweetman, 2009). Pada penelitian ini obat golongan antimetabolit yang digunakan antara lain methotrexat, pemetrexed, pemetrexed dinatrium, 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine, cytarabine, gemcitabine hcl, azacitidine, tegafur, floxuridine, doxifluridine, decitabine, sapacitabine, 6-mercaptopurin, thioguanin, pentostatine, cladribine, fludarabine, nelarabine, cordycepin, clofarabine, triciribine phospate, pelitrexol, dan dezaguanine (Devoti, 2006).

### 2.2.9 Golongan Produk Bahan Alam

Terdapat beberapa obat yang berasal dari produk alam yang dapat mengikat DNA dengan proses interkalasi sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada kromosom sel kanker serta menghambat pembelahan sel kanker (Indrawati, 2009). Pada golongan produk bahan alam terdapat sub golongan penghambat enzime topoisomerase, yang dapat menyebabkan leukimia, utamanya yaitu Acute Myelogenous Leukemia (AML). Leukimia berkembang lebih cepat pada pengobatan dengan menggunakan obat golongan ini apabila dibandingkan dengan golongan agen

pengalkilasi. Kasus leukimia ditemukan setelah pemakaian 2 sampai 3 tahun yang diawali dengan Myelodysplastic Syndrome (MDS) terlebih dahulu. Insiden dari AML periode yaitu sekitar 1% - 10% (Sweetman, 2009). Berikut beberapa obat yang dapat menyebabkan leukimia yaitu Etoposide, Teniposide, Mitoxantron, Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, dan Idarubicin (Travis, 2006). Pada penelitian ini obat golongan produk bahan alam yang digunakan antaralain vincristine, vincristine sulfat, vinblastine, vinblastine sulfat, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, docetaxel trihidrat, dactinomycin,daunorubicin, doxorubicin, doxorubicin hcl, epirubicin, epirubicin hcl, idarubicin, valrubicin, mitoxantron, bleomycin, bleomycin hcl, mitomycin, dexrazoxan, porfiromycin, apaziquone, topotecan, irinotecan, irinotecan hcl trihidrat, etoposide, dan teniposide (Missailidis, 2008).

### 2.2.10 Golongan Hormon

Penelitian toksisitas akut dan kronik telah menunjukkan bahwa sebagian besar temuan yang diamati terkait dengan efek hormonal dari obat antikanker golongan hormon salah satunya toremifen. Toremifen berguna dalam mengobati kanker payudara, seiring dengan kemajuan di bidang kedokteran, terdapat beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa penggunaan toremifen dalam jangka waktu lama dapat berpotensi menyebabkan kanker endometrium sekunder pada wanita serta pada tikus dapat menyebabkan hepatocarcinoma. Oleh karena itu International Agency for Research on Cancer (IARC) mengklasifikasikan toremifen kedalam kelas 3 penyebab karsinogen (Yang, et al., 2013). Pada penelitian ini obat golongan hormon yang digunakan antara lain tamoxifene, raloxifene, arzoxifene, fulvestrant, medroxyporgesterone, megestrol, anastrozole, goserelin, idoxifene, dloroxifene, toramifene, flutamide, leuprorelin , leuprolide acetate, leuprolide mesylate, exemestane, letrozole, dan megestrol acetate (Missailidis, 2008).

### 2.2.11 Golongan Target Molekular

Obat golongan ini bekerja melawan sel kanker dengan menargetkan pada gen atau protein tertentu. Vemurafenib dan Darafenib adalah obat yang menargetkan protein BRAF. Orang yang menggunakan obat ini memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap karsinoma sel skuamosa pada kulit (Choi, 2016). Pada penelitian ini obat golongan target molekular yang digunakan antara lain bexarotene, tretinoin, alitretinoin, pazopanib, sorafenib, imatinib, imatinib mesylate, geftinib, erlotinib, sunitinib, sunitinib malate, crizotinib, nilotinib, dan nilotinib hcl monohidrat, dasatinib, almetuzumab, cetuximab, trastuzumab, rituximab, bevacizumab, gemtuzumab orgamicin, ibritumumab tiuxetan (Devoti, 2006).

### 2.2.12 Golongan Lain-lain

Obat golongan ini digunakan dalam pengobatan kanker, mekanisme kerja obat ini masih belum bisa dijelaskan secara rinci. Akan tetapi obat golongan ini sudah lama digunakan dan terbukti dapat mengobati kanker selama beberapa dekade ini. Porfimer sodium merupakan salah satu bagian dari golongan lain-lain 11 ini. Porfimer sodium biasanya digunakan untuk terapi Billiary Tract Carcinoma (BTC). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa obat ini aman untuk digunakan, namun untuk efek karsinogen masih belum ada data penelitian terkait karsinogenisitas pada pofimer sodium (Pereira, et al., 2012). Pada penelitian ini obat golongan lain-lain yang digunakan antara lain asparaginase, hydroxyurea, dan porfimer sodium (Missailidis, 2008)

## 2.3 SOP ( Standar Operasional Prosuder

Standar Operasional Prosuder ( SOP ) adalah sistem yang disusun untuk memudahkan, merapikan, dan menertibkan suatu pekerjaan**.** SOP hadir dalam bentuk dokumen yang berkaitan dengan prosuder yang dilaksakan secara kronoogis untuk membantu menyelsaikan pekerjaan untuk memperoleh hasil kerja efektifdari pekerjaan.

### 2.3.1 Pengertian SOP

SOP *(Standard Operating Procedure)* pada dasarnya adalah pedoman yang berisi prosedur-prosedur operasional standar yang ada di dalam suatu organisasi yang digunakan untuk memastikan bahwa semua keputusan dan tindakan, serta penggunaan fasilitas-fasilitas proses yang dilakukan oleh orang-orang di dalam organisasi yang merupakan anggota organisasi agar berjalan efektif dan efisien, konsisten, standar dan sistematis (Tambunan, 2013: 86). SOP juga menjadi jalan untuk mencapai tujuan. SOP adalah jalan atau jembatan yang menghubungkan satu titik dengan titik lainnya. Karena itu, SOP akan menentukan apakah tujuan dapat dicapai secara efektif, efisien dan ekonomis (Tambunan, 2011: 5).

SOP atau yang diterjemahkan menjadi PSO (Prosedur Standar Operasi) adalah sistem yang disusun untuk memudahkan, merapikan, dan menertibkan pekerjaan kita. sistem ini merupakan suatu proses 24 yang berurutan untuk melakukan pekerjaan dari awal sampai akhir (Ekotama, 2011: 19). SOP juga lahir dari pengelolaan usaha sehari-hari. Pengelolaan usaha sehari-hari yang belum tentu professional kemudian distandarisasi agar professional atau mendekati professional. Oleh karena itu, SOP disusun untuk mempersingkat proses kerja, meningkatkan kapasitas kerja, dan menertibkan kinerja supaya tetap dalam bingkai visi serta misi perusahaan (Ekotama, 2011: 21).

SOP dibuat untuk menyederhanakan suatu pekerjaan supaya berfokus pada intinya, tetapi cepat dan tepat. Dengan cara ini, keuntungan mudah diraih, pemborosan diminimalisasi dan kebocoran keuangan dapat dicegah. Hal ini biasa diterapkan pada perusahaan yang kompetitif yakni perusahaan yang semua pekerjaan bisa diselesaikan secara tepat waktu (Ekotama, 2011: 20). Jadi, SOP dibuat untuk menyederhanakan proses kerja supaya hasilnya optimal tetapi tetap efisien.

Di antara kotak-kotak dalam organisasi terdapat garis-garis yang menghubungkan satu sama lain. Garis-garis itu menunjukkan adanya kontak-kontak komunikasi antar pejabat yang ada dalam organisasi.

Jenis-jenis komunikasi yang dilakukan antara lain berupa intruksi, laporan, koordinasi atau sekedar informasi. Di samping itu, ada hal lain yang cukup penting terkandung dalam garis-garis tersebut, yaitu adanya mekanisme baku yang harus dilakukan secara standar disertai formalitas tertentu, dalam melaksanakan keperluankeperluan tertentu. Mekanisme tersebut adalah apa yang biasa dinamakan sebagai SOP *(Standard Operation Procedure).* Dalam bahasa Indonesia istilah ini dikenal sebagai "sisdur" (sistem prosedur) (Hakim, 2010: 121).

Jadi, SOP menjadi sebuah mekanisme vital, apabila tidak dibuat dan dilaksanakan dengan baik, maka manajemen sebuah perusahaan kemungkinan besar akan menjadi kacau.

### 2.3.2 SOP Pencampuran sitostika di Rumah Sakit Ulin Banjarmasin

**STANDAR PROSEDUR OPERASIONAL STANDAR PENCAMPURAN SITOSTIKA DI DEOPO HANDLING RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ULIN BANJARMASIN**

No Dokumen 065/4315 - JM/ RSUDU

Tanggal Terbit April 2015

Tanggal Revisi Oktober 2019

Pengertian :Prosedur ini menerangkan tentang cara pencampuran sediaan sitostika

Tujuan :Sebagai acuan untuk melakukan pencampuran sediaan sitostika

Kebijakan :keputusan Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Nomor 188.4/0244/Kep-Kum/2019 Tentang kebijakan Pelayanan Kefarmasian Di RSUD Ukin Banjarmasin Provinsi Kalimantan Selatan

**Prosuder**

1. Mencuci tangan dengan 6 langkah
2. Memakai Alat Pelindung ( APD )

3. Menghidupkan BSC ( Biological Safety Cabinet ) 5 menit sebelum digunakan
4. Melakukan dokumentasi dan densifektan BSC
5. Menyiapkan BSC dengan memberi alas underpad sediaan sitostika
6. Menyiapkan tempat buangan sampah khusus bekas sediaan sitostika
7. Mengambil alat kesehatan dan bahan obat dari pass box
8. Meletakan alat kesehatan dari bahan obat yang akan dilarutkan diatas meja BSC
9. Melakukan pencampuran sediaan sitostika secara aseptis
10. Obat yang telah dicampur dikeluarkan melalui pass box
11. Membuang semua bekas pencampuran obat ke dalam wadah pembuangan khusus
12. Memberi label yang sesuai pada setiap infus dan spuit yang sudah berisi sediaan sitostika
13. Membungkus dengan kantong hitam untuk obat obat yang harus dilindungi cahaya
14. Memasukan sedian yang telah selesai ke dalam wadah cold box dan siap antar ruangan
15. Melepaskan APD

Unit Terkait

1. Apoteker dan TTK Instalasi Farmasi RSUD Ulin Banjarmasin
2. RUang rawat inap RSUD Ulin Banjarmasin

2.3.3 SOP menggunakan APD diDepo Handling RSUD Ulin Banjarmasin

a. Melepaskan semua perhiasan seperti cincin jam tangan

b. Mengenakan masker pertama (cukup masker biasa yang standar)

c. Memakai baju coverall atau jas pelindung

d. Memakai tutup kepala

e. Cover sepatu(penutup sepatu)

f. Pakai sarung pertama dengan disemprot alcohol

g. Memakai masker N95

h. Mengenakan sarung tangan steril sesuai aturan yang benar.

i. Memakai kacamata pelindung.

2.3.4 SOP melepas APD diDepo Handling RSUD Ulin Banjarmasin

1.Melepaskan sarung tangan steril Dengan cara yang benar

2.Melepaskan kacamata

3.Melepas masker N95

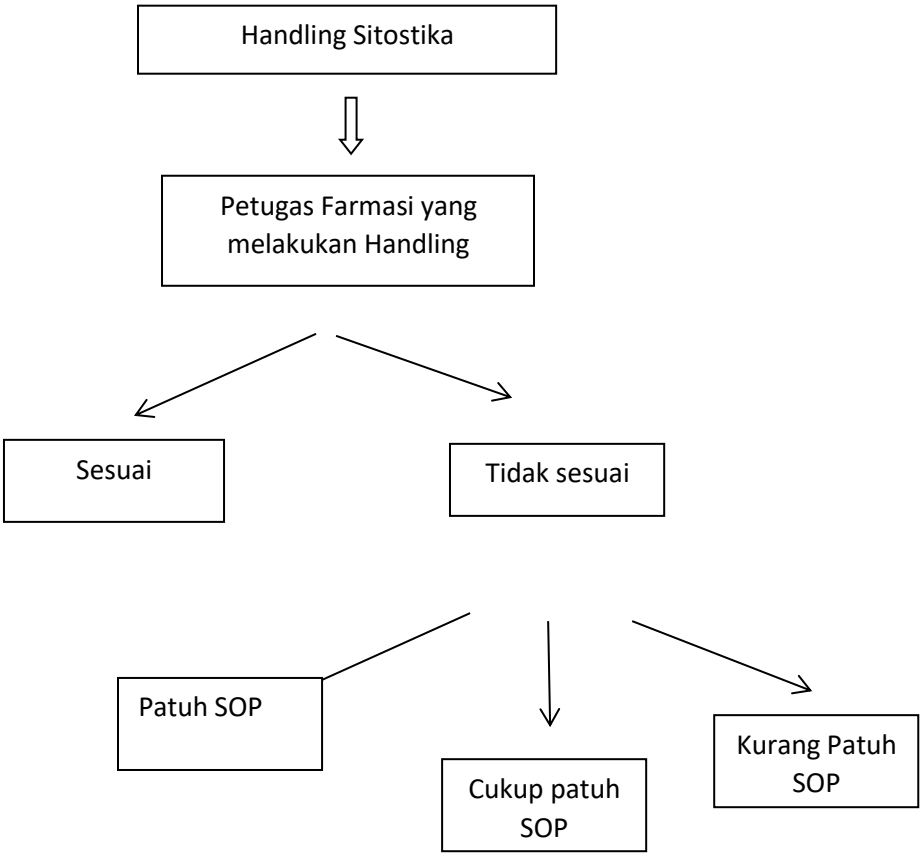
4.Melepas tutup kepala

5.Cover sepatu

6.Coverall atau jas pelindung

7.Melepas sarung tangan pertama

8.Melepas masker dalam

## 2.4 Kerangka Berfikir

Kepatuhan terhadap SOP di Depo Handling