

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka penderita kanker di dunia kini merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang terkemuka di seluruh dunia, sekitar 14 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta jiwa penderita kanker meninggal pada tahun 2012. Jumlah kasus kanker baru ini diperkirakan akan meningkat sekitar 70% selama dua dekade berikutnya, dan lebih dari 60% kasus baru tahunan di dunia terjadi di Afrika, Asia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Sepertiga dari seluruh kematian yang diakibatkan kanker disebabkan oleh perilaku dan pola diet penderita antara lain obesitas, kurangnya asupan buah dan sayuran, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan mengonsumsi alkohol (WHO, 2015).

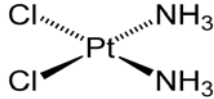
Kanker merupakan penyakit ganas, sel kanker berbeda dengan sel tumor yang menunjukkan sifat invasi dan metastatis dan sangat anaplastik. Kanker yang dikenal dalam dunia kedokteran secara garis besar ada dua yaitu karsinoma dan sarkoma. Karsinoma adalah kanker yang dimulai di kulit atau pada jaringan yang melapisi atau menutupi organ internal. Sarkoma adalah kanker yang dimulai di tulang, tulang rawan, lemak, otot, pembuluh darah, jaringan ikat atau pendukung lainnya (Dorland, 2002). Tetapi secara umum kalangan masyarakat lebih mengenal kanker berdasarkan kategori jenis penyakit seperti kanker paru-paru, kanker serviks, kanker prostat, kanker kolon dan rektum, kanker kulit, leukimia dan lain-lain.

Pasien yang mengidap kanker menjalani proses penyembuhan antara lain dengan cara pembedahan, terapi radiasi atau terapi obat kanker (kemoterapi) baik tunggal maupun kombinasi sebagai manajemen terapinya. Tujuannya adalah untuk mematikan seluruh sel kanker yang menyebar atau setidaknya mengurangi jumlah sel kanker tersebut. Pemberian terapi tambahan yaitu terapi radiasi atau kemoterapi kepada pasien kanker dilakukan setelah pembedahan, sedangkan pemberian terapi neoadjuvant diberikan sebelum terapi utama seperti pembedahan, yaitu untuk mengurangi ukuran tumor atau mengeliminasi mikrometastasis. Pada beberapa kasus, terapi antikanker hanya memiliki efek untuk meringankan rasa nyeri pada pasien. Kemoterapi tidak hanya mematikan sel kanker saja, namun juga merusak sel dan jaringan yang sehat, serta menimbulkan efek samping (Foltinova *et al.*, 2008).

Lebih dari 100 macam obat kemoterapi digunakan per harinya, salah satu obat yang sering digunakan dari golongan platina adalah Cisplatin. Cisplatin terkadang dimasukkan dalam obat golongan pengalkilasi, dikarenakan mekanisme kerjanya dengan membentuk cross linking pada rangkaian DNA (American Cancer Society, 2013). Cisplatin digunakan untuk pengobatan kanker ovarian, testikular, kepala dan leher, karsinoma kandung kemih, serviks, paru, esofagus, dan lambung serta sarkoma osteogenik (Siswandono, 2000).

Sediaan Cisplatin yang banyak beredar adalah larutan injeksi dalam vial. Sediaan injeksi Cisplatin yang diproduksi oleh industri farmasi, memerlukan adanya proses pengawasan mutu untuk menjamin bahwa produk secara konsisten mempunyai mutu yang

sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Oleh karena itu dibutuhkan metode analisis yang valid untuk penetapan kadar Cisplatin dalam sediaan injeksi.



Gambar 1.1 Struktur Cisplatin (Sweetman, 2009)

Beberapa metode untuk menganalisis logam sebelumnya telah banyak dilakukan dan dikembangkan, diantaranya yaitu spektrofotometri dan kromatografi. Contoh aplikasi metode analisis tersebut adalah penetapan kadar Cisplatin dalam campuran infus Cisplatin dengan Ondansetron hidroklorida dengan pereaksi dietiltiokarbamat menggunakan KCKT. Contoh lainnya adalah Kuantifikasi cisplatin, karboplatin dan oksaliplatin bebas dalam plasmam manusia dengan kompleks platina-dietilditiokarbamat menggunakan kromatografi cair spektrometer massa (LC/MS) (Min *et al.*, 2006). Penetapan derivat platina dari Cisplatin dalam jaringan manusia menggunakan elektropray ionisasi spektrometer massa (Kayoko *et al.*, 2006).

Senyawa Cisplatin tidak mempunyai gugus kromofor yang dapat terdeteksi oleh detektor ultraviolet pada KCKT maupun Spektrofotometri UV, sehingga perlu dilakukan derivatisasi Cisplatin dengan pereaksi sehingga dapat memberikan gugus kromofor agar dapat menyerap sinar pada daerah UV. Pada Farmakope Indonesia V, penentuan kadar Cisplatin pada sediaan injeksi Cisplatin dilakukan menggunakan KCKT dengan penambahan Dimetilformamida.

Cisplatin mengandung unsur platina dalam struktur senyawanya yang dapat dilakukan analisis menggunakan *Atomic Absorption Spectrometry* (AAS). Contoh metode analisis menggunakan AAS antara lain farmakokinetik dari liposom Cisplatin dengan kombinasi 5-FU pada pasien kanker leher dan kepala (Jehn *et al.*, 2007), Bioassay untuk membedakan aktifitas Cisplatin dalam serum dan urin (Shahbal *et al.*, 2004).

AAS digunakan untuk analisis kuantitatif unsur-unsur logam dalam jumlah *trace* (satuan dalam ppm) dan *ultratrace* (satuan dalam ppb). Cara analisis ini memberikan kadar total unsur logam dalam suatu sampel dan tidak bergantung pada bentuk molekul dari logam sampel tersebut. Cara ini cocok untuk analisis logam dengan jumlah sangat sedikit karena memiliki kepekaan yang tinggi yaitu batas deteksi kurang dari 1 ppm, pelaksanaan relatif sederhana dan interferensinya sedikit (Gandjar dan Rohman, 2012). AAS dalam analisis klinis banyak digunakan untuk menganalisis logam yang terkandung pada cairan biologis tubuh seperti urine atau darah. Pada proses produksi sediaan farmasetika, AAS juga digunakan untuk menganalisis cemaran logam yang tercampur selama proses produksi maupun produk akhir.

Pada penelitian ini digunakan instrumen *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry* (GFAAS) yang merupakan salah satu *Flameless Atomic Absorption Spectrometry* yang menggunakan atomisasi elektrotermal dalam mengurai sampel menjadi atom-atom netral dalam keadaan dasar. Beberapa kelebihan GFAAS adalah tidak perlu adanya perlakuan awal untuk sampel yang mengandung senyawa organik (tahap destruksi sampel),

kepekaan analisis yang tinggi, limit deteksi yang tinggi, jumlah sampel yang digunakan sedikit dan dapat menganalisis secara langsung sampel dalam bentuk padat. Contoh aplikasi penggunaan metode menggunakan GFAAS antara lain Validasi dan *Quality Assurance* dari Penentuan Arsenik dalam Urine oleh GFAAS Setelah di Ekstraksi dengan Toluena (Borosova *et al.*, 2002), Penentuan Kadar Besi dengan Z-GFAAS dan Pengaruh Presisi Jangka Pendek dan Jangka Panjang (Enevold, 2013), Optimasi dan Validasi Metode untuk Menentukan Total Arsenik, As (III) dan (V) dalam Air, menggunakan Tungku Grafit Spektrometri Serapan Atom (GFAAS) (Maria *et al.*, 2007).

Dalam pustaka baku Farmakope Indonesia, USP, dan AOAC belum ada metode penetapan kadar Cisplatin dalam sediaan injeksi Cisplatin dengan menggunakan GFAAS, sehingga pada penelitian ini dilakukan validasi metode untuk penetapan kadar obat Cisplatin menggunakan GFAAS. Validasi metode analisis merupakan suatu tahapan penting dalam penjaminan mutu analisis kuantitatif untuk menjamin karakteristik kinerja prosedur memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan untuk aplikasi analisis yang dimaksudkan.

Parameter-parameter yang akan diuji pada validasi metode untuk penetapan kadar obat Cisplatin ini berdasarkan pada *United State Pharmacopeia* (USP) 37. Parameter analitik yang diperlukan untuk validasi dapat bervariasi bergantung pada tipe prosedur analitik. Validasi metode untuk Cisplatin termasuk dalam kategori I pada USP yaitu metode analitik yang dilakukan untuk kuantitasi komponen maupun substansi bahan baku obat atau bahan aktif pada

hasil akhir farmasetika dengan parameter yang diuji antara lain selektivitas, linieritas dan rentang, akurasi dan presisi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah metode *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry* (GFAAS) untuk analisis Cisplatin dalam sediaan injeksi Cisplatin memenuhi persyaratan validasi metode?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mendapatkan metode *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry* (GFAAS) yang valid untuk analisis Cisplatin dalam sediaan injeksi.

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan metode *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry* (GFAAS) dapat digunakan sebagai metode analisis kuantitatif dalam pengawasan mutu Cisplatin dalam sediaan Injeksi.

1.5 Hipotesis Penelitian

Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry (GFAAS) memenuhi parameter validasi metode untuk analisis Cisplatin dalam sediaan injeksi.