

ADVERSE DRUG REACTIONS (ADRS) ANTIKANKER PADA PASIEN CA MAMMAE YANG MENJALANI KEMOTERAPI DI RSUD KOTA YOGYAKARTA

Adriyanto Rochmad Basuki, Dyah Aryani Perwitasari, Herjuna Hardiyanto

Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dan RSUD Kota Yogyakarta

Email: basukiadriyanto@gmail.com, dyah.perwitasari@pharm.uad.ac.id

herjunahardiyanto02@gmail.com

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Tanggal diterima: 5 Desember 2020	Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran ADRs yang terjadi dan perbedaan profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien <i>ca mammae</i> di RSUD Kota Yogyakarta. Jenis penelitian ini observasional dengan pengumpulan data secara prospektif menggunakan rekam medis dan wawancara pasien. Dari sebanyak 121 pasien <i>ca mammae</i> yang menjalani kemoterapi diperoleh 41 pasien yang memenuhi syarat inklusi dan eksklusi. Nilai hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi dibandingkan dengan <i>non parametric test Wilcoxon</i> . ADRs yang terjadi dinilai menurut penilaian kausalitas WHO. Semua responden berjenis kelamin wanita dengan usia rata-rata $54,9 \pm 10,2$ tahun. Regimen terapi yang digunakan yaitu <i>docetaxel + epirubicin + carboplatin</i> sebanyak 68,3%, <i>paclitaxel + epirubicin + carboplatin</i> sebanyak 29,3% dan <i>docetaxel + doxorubicin + carboplatin</i> sebanyak 2,4%. Diperoleh kejadian ADRs sebagian besar kasus yaitu <i>nausea</i> (92,7%), <i>alopecia</i> (82,9%), <i>anemia</i> (80,5%), <i>leukopenia</i> (65,8%) dan <i>trombositopenia</i> (21,9%). Berdasarkan penilaian kausalitas WHO didapatkan 66% ADRs kategori <i>probable/likely</i> , kategori <i>possible</i> (20%), kategori <i>unlikely</i> (3%), kategori <i>conditional</i> (11%). Terdapat penurunan yang signifikan terhadap nilai hematologi pasien yaitu tingkat hemoglobin (11,7 vs 10,7 g/dL, * p value = 0,000 < 0,050), jumlah leukosit (8.800 vs 2.700/uL, *p value = 0,000 < 0,050) dan jumlah trombosit (331.000 vs 219.000 /uL, *p value = 0,000 < 0,050). Kesimpulan kemoterapi menyebabkan ADRs pada pasien. Terdapat penurunan nilai hematologi yang signifikan pada pasien <i>ca mammae</i> yang menjalani kemoterapi di RSUD Kota Yogyakarta.
Tanggal revisi: 15 Desember 2020	
Tanggal yang diterima: 25 Desember 2020	
Kata kunci: <i>Adverse Drug Reactions;</i> <i>Kemoterapi; Ca mammae</i>	

Pendahuluan

WHO (*World Health Organisation*) mendefinisikan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) sebagai respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis,

terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologi (McMurdo et al., 2000).

Kemoterapi adalah pengobatan menggunakan obat sitostatika. Obat sitostatika bekerja pada sel-sel aktif. Sel aktif adalah sel yang masih tumbuh dan membelah. Sel-sel kanker termasuk sel yang aktif tumbuh seperti sel sehat Mounika, 2016 (Piepoli et al., 2016).

ADRs adalah faktor risiko yang tidak dapat dihindari terkait dengan proses kemoterapi kanker (Shakya et al., 2017). Beberapa keluhan ADRs yang sering muncul setelah penggunaan obat antikanker adalah mual, muntah, *alopecia*, *neuropati*, *anorexia* (Shakya et al., 2017), (Saini et al., 2015), *sembelit*, *fatigue*, *insomnia*, *disfungsi kognitif* (Saini et al., 2015), anemia, demam, neutropenia dan kelemahan otot (Molino et al., 2014).

Menurut GLOBOCAN IARC (*Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer*) pada tahun 2018 diperkirakan ada sekitar 18,1 juta diagnosis kasus baru kanker dengan 11,6% adalah kasus *ca mammae* (Bray et al., 2018). Tingkat kematian akibat *ca mammae* telah meningkat dari hampir 805 per 100.000 total kematian pada tahun 2008 menjadi sekitar 932 per 100.000 total kematian pada tahun 2012 (Ng et al., 2017) *Ca mammae* adalah pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali pada kelenjar penghasil susu (lobular), saluran kelenjar dari lobular ke puting payudara (*ductus*), atau jaringan penunjang payudara (*stroma*) (Workowski & Bolan, 2015).

Dampak ADRs pada pasien dapat mengakibatkan kualitas hidup yang semakin rendah, meningkatnya kasus rawat inap, meningkatnya beban ekonomi dan peningkatan angka kematian (Saini et al., 2015). Monitoring ADRs pada pasien kemoterapi di RSUD Kota Yogyakarta belum didokumentasikan baik itu dalam bentuk penelitian maupun laporan. Penelitian sebelumnya yang dilakukan untuk mengetahui *Adverse Drug Reactions* (ADRs) pada penyakit *ca mammae* dengan kemoterapi di salah satu rumah sakit di Purwokerto menunjukkan keluhan mual sebagai manifestasi ADRs terbanyak pada regimen yang dibatasi berbasis antrasiklin (Utaminigrum, 2015). Penelitian lain dilakukan pada salah satu rumah sakit di Bandung dimana *regimen paclitaxel +*

carboplatin menunjukkan penurunan nilai hematologi yang signifikan (Charles et al., 2016). Regimen kemoterapi pada pasien *ca mammae* di RSUD Kota Yogyakarta adalah *taxan + antrasiklin + carboplatin*, sehingga dimungkinkan menyebabkan manifestasi ADRs yang berbeda. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran ADRs yang terjadi dan perbedaan profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien *ca mammae* di RSUD Kota Yogyakarta.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengumpulan data dilakukan secara prospektif melalui rekam medis dan wawancara langsung dengan pasien. Subyek pada penelitian ini adalah semua pasien *ca mammae* yang menjalani kemoterapi di klinik kemoterapi RSUD Pemerintah Kota Yogyakarta periode bulan Agustus 2019 – Januari 2020. Teknik sampling yang digunakan adalah *non probability sampling* dengan metode *purposive sampling*. Dari sebanyak 121 pasien *ca mammae* pada periode tersebut diperoleh 41 pasien *ca mammae* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk penelitian. Kriteria inklusi: pasien *ca mammae* berusia ≥ 18 tahun, mendapatkan regimen kemoterapi obat golongan *taxan + antracyclin + platinum*, pasien baru akan memulai siklus pertama kemoterapi. Kriteria eksklusi: pasien yang meninggal selama perawatan, pasien dengan *co-morbid* gangguan fungsi ginjal dan fungsi hati, pasien yang sebelumnya mengalami gangguan hematologi.

Tahapan selanjutnya pasien yang terjadwal pertama kali siklus kemoterapi dilakukan pendekatan untuk penentuan kriteria dan *informed consent*. Regimen obat pasien dicatat dan data berikut dikumpulkan: *demografi*, *karakteristik klinis*, *diagnosis* dan nilai hematologi sebelum kemoterapi. Setelah 7 hari post kemoterapi dicatat keluhan efek samping obat yang dirasakan pasien dan nilai

hematologi post kemoterapi, *level severity* ditentukan menggunakan daftar kriteria CTACE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) yang dimodifikasi. Nilai hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi dibandingkan dengan *non parametric test Wilcoxon* menggunakan SPSS versi 25. ADRs yang terjadi dinilai menurut penilaian kausalitas WHO.

Hasil dan Pembahasan

Seluruh responden dalam penelitian ini mempunyai jenis kelamin wanita dengan usia rata – rata pasien adalah $54,9 \pm 10,2$ tahun. Sebagian besar aktivitas pasien adalah ibu rumah tangga sebanyak 15 pasien (36,6 %) dan pekerja (pegawai swasta, wiraswasta, pns, petani) sebanyak 26 pasien (63,4%). Tabel 1 menggambarkan karakteristik klinis pasien. Dari sejumlah 41 pasien terdapat sebanyak 4 pasien (9,8%) yang belum memiliki anak (nullipara). Menurut hasil penelitian (Opdahl et al., 2011) pada pasien *ca mammae* yang berusia lanjut menunjukkan hasil nulliparitas dan kelebihan berat badan mempunyai keterikatan kuat pada risiko *ca mammae*.

Dalam penelitian ini sebanyak 17 pasien (41,5%) menggunakan kontrasepsi hormonal (pil, suntik, implan). Hormon estrogen (baik endogen maupun eksogen) terkait dengan risiko *ca mammae* (Cui et al., 2006) (Sun et al., 2017). Hormon oral kontrasepsi meningkatkan risiko *ca mammae* 24% lebih banyak dibandingkan dengan wanita yang belum pernah menggunakannya (Kamińska et al., 2015). Sebanyak 12 pasien (29,3%) mempunyai riwayat kanker dari keluarga (riwayat dari ibu/saudara perempuan/sepupu perempuan) yang pernah mengalami *ca mammae*. Menurut penelitian (Suryani et al., 2016) pada pasien *ca mammae* menunjukkan ada hubungan faktor genetik (p value=0,000) terhadap kejadian *ca mammae* dengan OR= 10,214 yang berarti responden yang mempunyai riwayat keluarga dengan *ca mammae* mempunyai risiko sebesar 10,214

kali dibandingkan dengan responden yang tidak mempunyai riwayat keluarga dengan *ca mammae*.

Tabel 1
Karakteristik Klinis Pasien Ca Mammae
Di RSUD Kota Yogyakarta

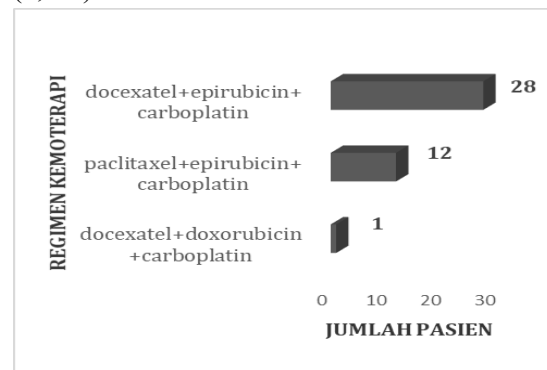
Karakteristik klinis pasien	Jumlah	Persentase
	n=	(%)
	41	
Jumlah anak	Nullipara	4 9,8
	Anak > 1	37 90,2
Usia hamil pertama	<20 tahun	14 34,1
	21-35 tahun	21 51,2
	>35 tahun	2 4,8
Kontrasepsi	Hormonal (pil/suntik/implan)	17 41,5
	Non hormonal	24 58,5
Riwayat kanker dari keluarga	Tidak ada riwayat keluarga	29 70,7
	Ada riwayat (ibu/saudara)	12 29,3
Riwayat merokok	Tidak ada merokok	18 43,9
	Ada riwayat (perokok pasif/suami/anak laki serumah)	23 56,1
Menarche	< 14 tahun	20 48,8
	>14 tahun	21 51,2
Menopause	Belum menopause	13 31,7
	> 50 tahun	28 68,3
BMI/body mass index	< 18,5 (kurus)	6 17,1
	18,5 – 25 (normal)	15 36,6
	25 – 30 (gemuk)	16 39,0
	>30 (obesitas)	4 9,8

Dalam penelitian ini sebanyak 23 pasien (56,1%) mempunyai riwayat sebagai perokok pasif (suami/anak laki/saudara serumah yang merokok). Hasil ini sejalan dengan penelitian (Metsky et al., 2017) pada pasien *ca mammae*

menunjukkan bahwa wanita yang terkena paparan sebagai perokok pasif dalam waktu lama yaitu ≥ 20 tahun sebagai orang dewasa di rumah dan ≥ 10 tahun sebagai orang dewasa di tempat kerja akan memiliki risiko *ca mammae* 32% lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak termasuk perokok pasif. Sebanyak 16 pasien (39,0%) merupakan pasien yang memiliki BMI 25 – 30 (kategori gemuk) serta pasien yang memiliki nilai BMI >30 (kategori obesitas) sebanyak 4 pasien (9,8%). Hal ini sejalan dengan penelitian lain bahwa wanita yang kelebihan berat badan dan obesitas memiliki peningkatan risiko *ca mammae* dibandingkan wanita dengan berat badan normal (Opdahl et al., 2011) (Rütering et al., 2016)

Pasien dalam penelitian ini memiliki diagnosis klinis yaitu IDC (*Invasive ductal carcinoma*) sebanyak 35 pasien (85,4%), diagnosis ILC (*Infiltrating lobular carcinoma*) sebanyak 4 pasien (9,8%) serta kategori lainnya (tumor ganas, medulla carcinoma) sebanyak 2 pasien (4,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian (Suryadevara et al., 2010) bahwa IDC (*Invasive ductal carcinoma*) adalah tipe yang paling umum pada *ca mammae* invasif dengan jumlah kasus sebesar 65% hingga 80% dari seluruh *ca mammae* invasif/infiltratif. *Carsinoma ductal invasif* adalah *ca mammae* yang memiliki proliferasi ductus ganas bersamaan dengan invasi stroma dengan atau tanpa adanya DCIS (*ductal carcinoma in situ*) (Makki, 2015). *Invasif Lobular Carcinoma* (ILC) mempunyai angka kejadian sekitar 10% kasus dari seluruh kasus *ca mammae* (Arpino et al., 2004). ILC secara histologis ditandai oleh proliferasi sel-sel kecil yang kurang kohesi dan sering tersebar secara individual melalui jaringan ikat berserat menginvasi stroma (Limaiem & Budh, 2020). Dalam penelitian ini regimen kemoterapi yang digunakan adalah golongan *taxan* + *antrasiklin* + *carboplatin*. Gambar 1 menunjukkan regimen kemoterapi yang banyak digunakan pada pasien *ca mammae*

dalam penelitian ini. Secara umum regimen terapi yang paling banyak digunakan meliputi *docetaxel* + *epirubicin* + *carboplatin* yaitu sebanyak 28 pasien (68,3%), regimen TEC (*paclitaxel* + *epirubicin* + *carboplatin*) 12 pasien (29,3%) dan *regimen* BAC (*docetaxel* + *doxorubicin* + *carboplatin*) yaitu 1 pasien (2,4%).



Gambar 1
Regimen Kemoterapi

Obat antikanker golongan *taxan* (*paclitaxel*, *docetaxel*) dan golongan *antrasiklin* (*epirubicin*, *doxorubicin*) adalah sitotoksik yang umum digunakan untuk pengobatan *ca mammae* baik dalam metode adjuvan, neoadjuvan maupun untuk tingkat metastasis (Caparica et al., 2019) (Scharstein et al., 2014). Kemoterapi dengan kombinasi *paclitaxel* + *antrasiklin* + *carboplatin* dapat ditoleransi oleh pasien *ca mammae* dengan tingkat respons patologis lengkap adalah 60% (Seaman et al., 2018). Mekanisme kerja *paclitaxel* dan *docetaxel* adalah menghambat dinamika *mikrotubulus* yang membentuk *polimerisasi mikrotubulus* dan menghambat *depolimerisasi* dan menghasilkan penghentian siklus sel pada fase G2 dan M sehingga menyebabkan kematian sel kanker (Hassanzadeh et al., 2018). *Docetaxel* maupun *paclitaxel* memiliki struktur kimia yang mirip, berikatan dengan *tubulin*, meningkatkan *stabilisasi mikrotubulus* dan menghambat siklus sel G2 dan siklus M (Of, 2020) (Nabholtz et al., 2003). *Docetaxel* lebih unggul dari *paclitaxel* dalam hal overall survival (OS,

15.4 v 12.7 months, P=0.03) dan TTP/time to progression (TTP, 5.7 v 3.6 months, P < .0001) (Of, 2020) (28).

Antrasiklin yang digunakan dalam pengobatan *ca mammae* adalah *epirubisin* dan *doxorubicin*. Golongan *antrasiklin* yaitu *epirubisin* mempunyai efek samping mual dan muntah lebih sedikit dibandingkan dengan *doxorubicin* dan mempunyai lebih sedikit toksisitas jantung (Khasraw et al., 2012). Kombinasi *carboplatin* dan *paclitaxel* ditoleransi baik pada pengobatan lini pertama *ca mammae* metastatik dibandingkan dengan penggunaan *carboplatin* tunggal (Broniscer & Gajjar, 2004). *Carboplatin* yang dikombinasi dengan *paclitaxel* menghasilkan penurunan insiden *emesis* dan *neurotoksisitas* dibandingkan *cisplatin* meskipun mengakibatkan masalah *myelosuppression* yang lebih besar (Neill et al., 2002). *Carboplatin* mengakibatkan lebih sedikit mual dan muntah, *nefrotoksisitas* dan *neuropati* dibandingkan *cisplatin* tetapi lebih banyak mengakibatkan *trombositopenia* dan *neutropenia*, regimen *paclitaxel + carboplatin + antrasiklin* dapat menyebabkan toksisitas *hematologi* sebesar 96% dari pasien yang mengalami *leukopenia*, sebesar 40 % *anemia*, dan sebesar 15 % *trombositopenia* (Seaman et al., 2018).

Tabel 2 menunjukkan keluhan ADRs yang terjadi pada pasien *ca mammae* setelah tujuh hari menjalani siklus pertama kemoterapi pertama. Tingkat *severity* dicatat menggunakan daftar kriteria CTACE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) yang dimodifikasi. Dari penelitian ini diperoleh keluhan ADRs yang terbanyak adalah *nausea* sebesar 38 kasus pasien (92,7%). Ditemukan sebanyak 232 kasus ADRs pada pasien sesudah kemoterapi yang dibedakan berdasarkan tingkat *severity*. Berdasarkan tingkat / level *severity* maka temuan ADRs yang terjadi dapat dikategorikan dalam mild sebesar 74 %,

moderate sebesar 18 %, severe sebesar 5% dan life threatening sebesar 3 %.

Tabel 2
Kejadian ADRs dan Level Severity

Adverse Drug Reactions yang dialami	Jumlah kasus n=pasien n (%)	Level severity			
		Mild n(%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Life Threatening n (%)
Alopecia	34 (82.9)	33 (97.1)	1 (2.9)	0	0
Nausea	38 (92.7)	29 (76.3)	9 (23.7)	0	0
Vomiting	13 (31.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)	0
Diare	7 (17.1)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0
Sembelit	9 (22.0)	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
Stomatitis	3 (7.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
Demam	6 (14.6)	6 (100.0)	0	0	0
Anoreksia	28 (68.3)	22 (78.6)	5 (17.9)	1 (3.6)	0
Gangguan tidur	10 (24.4)	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0
Gangguan otot tangan/kaki	15 (36.6)	15 (100.0)	0	0	0
Anemia	33 (80.5)	27 (81.8)	5 (12.2)	0	1 (2.4)
Leukopenia	27 (65.8)	4 (14.8)	9 (33.3)	8 (29.6)	6 (22.2)
Trombositopenia	9 (21.9)	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0

Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian (Wahlang, Laishram, Brahma, & Sarkar, 2017) yang menunjukkan level *severity* ADRs sebesar 77,4 % kategori mild, 18,9 % kategori moderate dan 3,8% kategori severe pada regimen *carboplatin*, *oxaliplatin*, *docetaxel* dan *doxorubicin*. Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian lain yaitu level *severity* terbanyak adalah kasus *hematologi grade 3* dan untuk *non hematologi* paling banyak dilaporkan *nausea grade 3* sebesar 21,2 % (Gadisa, Assefa, Tefera, & Yimer, 2020). Terdapat perbedaan dengan penelitian ini dimungkinkan karena regimen yang digunakan berbeda.

Berdasarkan penjelasan di atas dapat disimpulkan bahwa regimen kemoterapi yang berbeda akan sangat berpengaruh pada

manifestasi dan *severity* level ADRs yang terjadi sesudah pasien menjalani kemoterapi. Pada penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa manifestasi ADRs yang terjadi pada regimen *taxan + antrasiklin + hcarboplatin* mengakibatkan level *severity* ADRs yang dikategorikan dalam kategori mild sebesar 74 %, moderate sebesar 18 %, severe sebesar 5 % dan life threatening sebesar 3 %

Nausea dan vomiting akibat kemoterapi adalah gejala yang berbeda tetapi *nausea/mual* dapat terjadi tanpa muntah. Kondisi ini bisa bersifat akut yaitu selama 24 jam pertama pasca perawatan atau bisa *delayed* atau tertunda yaitu setelah satu hari hingga delapan hari pasca perawatan (Mohile et al., 2011). Setelah mengalami *nausea* dan vomiting di siklus kemoterapi awal, tubuh dapat membentuk respon terkondisi yang mengarah ke mual antisipatif dalam siklus selanjutnya (Mohile et al., 2011). Kerontokan rambut/*alopecia* adalah keluhan ADRs terbesar kedua yaitu sebanyak 34 kasus pada pasien (82.9 %). Menurut hasil penelitian terhadap 1.511 pasien *ca mammae* yang telah menjalani kemoterapi berbasis *antrasiklin* dan *taxan* menunjukkan hasil 99,9 % pasien mengalami kerontokan rambut (*alopecia*) (Friedman et al., 2016). Diare pasca kemoterapi ada sejumlah tujuh pasien (17.1%) dan sembelit sebanyak 9 pasien (22.0%). Diare yang disebabkan oleh kemoterapi merupakan golongan diare sekretori sebagai akibat stimulasi berlebih dari sekresi saluran usus dan diare eksudatif yang disebabkan oleh gangguan epitel usus, yang menunjukkan kehilangan air dan elektrolit, lendir, protein, sel merah dan putih dari limfatik dan pembuluh darah (Dobish et al., 2017). Bentuk sembelit yang paling umum adalah di mana frekuensi evakuasi kolon normal, namun pasien percaya mengalami konstipasi karena kesulitan yang dirasakan seperti evakuasi faeces yang keras (McQuade et al., 2016). Stomatitis sesudah kemoterapi ada sebanyak tiga pasien (7.3 %). Stomatitis merupakan

salah satu efek samping pengobatan dengan sitotoksik (Carnel et al., 1990). Sebanyak 40% dari pasien yang menerima kemoterapi *neoadjuvant* mengalami stomatitis (Miranzadeh et al., 2014). Anoreksia pasca kemoterapi ada sejumlah 28 pasien (68.3%). Penyebab sekunder di dalam mekanisme anoreksia dapat diakibatkan oleh kemoterapi (Ezeoke & Morley, 2015).

Pada penelitian ini menunjukkan anemia pasca kemoterapi ada sebanyak 33 kasus pasien (80,49%). Anemia didefinisikan sebagai penurunan kadar *hemoglobin* serum konsentrasi ke tingkat patologis (<14 g / dL pada pria, <12 g / dL pada wanita), yang umum didapatkan akibat prosedur kemoterapi pada pasien yang menderita kanker (Pourali et al., 2017). Sekitar 70% pasien yang menjalani kemoterapi akan mengalami *anemia* (Bray et al., 2018). *Anemia* dapat terjadi karena gangguan fungsi pada produksi sel darah merah (*Red Blood Cell*) atau karena tubular ginjal mengalami kerusakan selama menjalani pengobatan dengan obat sitotoksik sebagai prosedur kemoterapi (Pourali et al., 2017). Kondisi *leukopenia* terjadi pada penelitian ini sebanyak 27 kasus pasien (65,85%). *Leukopenia* adalah kondisi hematologi yang umum terjadi sebagai efek samping kemoterapi (Woods et al., 2020). Kondisi *trombositopenia* pasca kemoterapi ada sebanyak 9 pasien (21,95%). *Trombositopenia* dapat disebabkan oleh *myelosuppressive* akibat proses kemoterapi atau radiasi terapi (Vadhan-Raj, 2009). Hal ini sejalan dengan penelitian lain dimana pasien yang menjalani kemoterapi sebesar 23% mengalami efek samping *trombositopenia* (Shakya et al., 2017).

Pengujian komparasi nilai *hematologi* (*hemoglobin, leukosit, trombosit*) melalui SPSS ver 25.0 menggunakan statistika *non parametrik* yaitu dengan uji *Wilcoxon*. Tabel 3 menunjukkan hasil pengukuran nilai hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien *ca mammae* setelah 7 hari

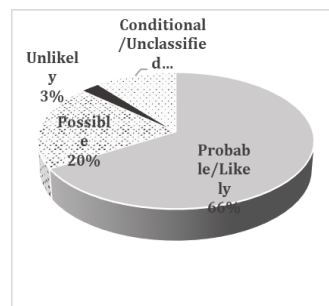
menjalani kemoterapi. Secara keseluruhan hasil penelitian ini menunjukkan terjadinya penurunan nilai *hemoglobin*, *leukosit* dan *trombosit* yang signifikan (*p value = 0,00 < 0,05) pada pasien sesudah kemoterapi dengan terapi antikanker berbasis golongan *taxan + antrasiklin + carboplatin* yaitu tingkat *hemoglobin* (11,7 vs 10,7 g/dL, *p value = 0,000 < 0,050); jumlah *leukosit* (8.800 vs 2.700/uL, *p value= 0,000 < 0,050); jumlah *trombosit* (331.000 vs 219.000 /uL, *p value = 0,000 < 0,050).

Tabel 3
Nilai Hematologi Sebelum Dan Sesudah Kemoterapi

Parameter	Kemoterapi				P value (wilcoxon)
	Sebelum n=41	Sesudah n=41			
<i>hematologi</i> (Satuan)	Median	Rang	Median	Rang	Sig.
Hemoglobin (g/dl)	11,7	(9,4-14,0)	10,7	(3,1-13,7)	0,000*
Leukosit (/ uL)	8.8	(4,3-20,3)	2,7	(3-11,7)	0,000*
		**		**	
Trombosit (/uL)	331	(107-622)	219	(72-523)	0,000*
		**		**	

Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian lain dimana terjadi penurunan nilai hematologi yang signifikan yaitu tingkat *hemoglobin* 12,0 vs 10,9 g/dL, p=0,013; tingkat leukosit (7,700 vs 4.000 / mm³, p < 0,001); tingkat jumlah trombosit (343.000 vs 215.000 /mm³, p < 0,001) pada terapi *paclitaxel + carboplatin* (Charles et al., 2016) Dari analisa ADRs berdasarkan penilaian kausalitas WHO dikelompokkan sesuai kategori dan dapat dilihat di gambar 2. Kejadian ADRs sebesar 232 kasus yang dapat dikelompokkan sebanyak 154 kasus (66%) dikategorikan *probable/likely* meliputi: *alopecia*, *nausea*, *vomiting*, *anemia*, *leukopenia*, *trombositopenia*, 47 kasus (20%) kategori *possible* meliputi: *diare*, *sembelit*, *stomatitis*; 6 kasus (3%) kategori *unlikely* yaitu demam

dan 25 kasus (11%) kategori *conditional/unclassified* meliputi: gangguan tidur, keluhan otot kaki/tangan. Hasil penilaian kausalitas WHO tidak ada ADRs kategori *certain* karena *variabel re-challenge/* tantangan ulang obat tidak dicoba pada pasien.



Gambar 2
Kategori Adrs Berdasarkan Penilaian Kausalitas WHO

Hasil ini sejalan dengan penelitian lain dimana hasil penilaian kausalitas WHO untuk kejadian ADRs sebesar 65% kategori *probable* dan 35% kategori *possible* (Pramod et al., 2019). Hasil penelitian lain menunjukkan hasil penilaian kausalitas WHO untuk ADRs sebesar 57,8 % kategori *probable* dan 42,1 % kategori *possible* (Download, 2020).

Hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian lain dimana penilaian kausalitas WHO yaitu kategori *certain* meliputi anemia (77,10%), alopecia (46,98%); kategori *probable* meliputi: demam (13,25%), perubahan warna kulit (12,04%), dyspepsia (6,02%); kategori *unlikely* meliputi: headache (4,81%), ketidakseimbangan elektrolit (4,81%) (Prüfer et al., 2014). Perbedaan hasil ini dimungkinkan karena penelitian menggunakan subyek sampel yang sudah 3 (tiga) kali menjalani siklus kemoterapi sehingga penilaian kausalitas ADRs berbeda untuk kategori *certain* dimana faktor *re-challenge* obat dapat dinilai.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kemoterapi menyebabkan terjadinya *Adverse Drug Reactions* (ADRs) pada pasien *ca mammae* yang menjalani kemoterapi di RSUD Kota Yogyakarta. Keluhan ADRs yang terbanyak adalah mual sebesar 38 kasus pasien (92,7%) diikuti kerontokan rambut/*alopecia* sebanyak 34 kasus pasien (82,9%) dan anemia yaitu 33 kasus pasien (80,49%).

Terdapat penurunan nilai hematologi yang signifikan pada pasien *ca mammae* yang menjalani kemoterapi dengan regimen terapi antikanker berbasis golongan *taxan* + *antrasiklin* + *carboplatin*.

BIBLIOGRAFI

- Arpino, G., Bardou, V. J., Clark, G. M., & Elledge, R. M. (2004). Infiltrating Lobular Carcinoma Of The Breast: Tumor Characteristics and Clinical Outcome. *Breast Cancer Research*, 6(3), 1–8.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. *Ca: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Broniscer, A., & Gajjar, A. (2004). Supratentorial High – Grade Astrocytoma And Diffuse Brainstem Glioma: Two Challenges For The Pediatric Oncologist. *The Oncologist*, 9(2), 197–206.
- Caparica, R., Bruzzone, M., Poggio, F., Ceppi, M., De Azambuja, E., & Lambertini, M. (2019). Anthracycline And Taxane-Based Chemotherapy Versus Docetaxel And Cyclophosphamide In The Adjuvant Treatment Of Her2-Negative Breast Cancer Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Breast Cancer Research And Treatment*, 174(1), 27–37.
- Carnel, S. B., Blakeslee, D. B., Oswald, S. G., & Barnes, M. (1990). Treatment Of Radiation-And Chemotherapy-Induced Stomatitis. *Otolaryngology—Head And Neck Surgery*, 102(4), 326–330.
- Charles, A., Dewayani, B. M., Sahiratmadja, E., Winarno, G. N. A., & Susanto, H. (2016). Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Induced Hematologic Toxicities Among Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Universa Medicina*, 35(3), 165–170.
- Cui, Y., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2006). Cigarette Smoking And Breast Cancer Risk: Update Of A Prospective Cohort Study. *Breast Cancer Research And Treatment*, 100(3), 293–299.
- Dobish, M., Griffiths, J., & Meyer, R. (2017). Improving Teaching And Learning Using The Keeping Learning On Track Professional Development Program And Strategies. *Journal For Leadership And Instruction*, 16(1), 22–26.
- Ezeoke, C. C., & Morley, J. E. (2015). Pathophysiology Of Anorexia In The Cancer Cachexia Syndrome. *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*, 6(4), 287–302.
- Friedman, C. F., Proverbs-Singh, T. A., & Postow, M. A. (2016). Treatment Of The Immune-Related Adverse Effects Of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Jama Oncology*, 2(10), 1346–1353.
- Hassanzadeh, M., Kiani, F., Bouya, S., & Zarei, M. (2018). Comparing The Effects Of Relaxation Technique And Inhalation Aromatherapy On Fatigue In Patients Undergoing Hemodialysis. *Complementary Therapies In Clinical Practice*, 31, 210–214.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast Cancer Risk Factors.

- Przegląd Menopauzalny= Menopause Review*, 14(3), 196.
- Khasraw, M., Bell, R., & Dang, C. (2012). Epirubicin: Is It Like Doxorubicin In Breast Cancer? A Clinical Review. *The Breast*, 21(2), 142–149.
- Limaiem, F., & Budh, D. P. (2020). Cancer, Lobular Breast Carcinoma. In *Statpearls [Internet]*. Statpearls Publishing.
- Makki, J. (2015). Diversity Of Breast Carcinoma: Histological Subtypes And Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 8, Cpath-S31563.
- McMurdo, M. E. T., Millar, A. M., & Daly, F. (2000). A Randomized Controlled Trial Of Fall Prevention Strategies In Old Peoples' Homes. *Gerontology*, 46(2), 83–87.
- Mcquade, R. M., Stojanovska, V., Abalo, R., Bornstein, J. C., & Nurgali, K. (2016). Chemotherapy-Induced Constipation And Diarrhea: Pathophysiology, Current And Emerging Treatments. *Frontiers In Pharmacology*, 7, 414.
- Metsky, H. C., Matranga, C. B., Wohl, S., Schaffner, S. F., Freije, C. A., Winnicki, S. M., West, K., Qu, J., Baniecki, M. L., & Gladden-Young, A. (2017). Zika Virus Evolution And Spread In The Americas. *Nature*, 546(7658), 411–415.
- Miranzadeh, S., Adib-Hajbaghery, M., Soleymanpoor, L., & Ehsani, M. (2014). A New Mouthwash For Chemotherapy Induced Stomatitis. *Nursing And Midwifery Studies*, 3(3).
- Mohile, S. G., Fan, L., Reeve, E., Jean-Pierre, P., Mustian, K., Peppone, L., Janelins, M., Morrow, G., Hall, W., & Dale, W. (2011). Association Of Cancer With Geriatric Syndromes In Older Medicare Beneficiaries. *Journal Of Clinical Oncology*, 29(11), 1458.
- Molino, C. De G. R. C., Carnevale, R. C., Rodrigues, A. T., Visacri, M. B., Moriel, P., & Mazzola, P. G. (2014). Impact Of Pharmacist Interventions On Drug-Related Problems And Laboratory Markers In Outpatients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, 10, 631.
- Nabholtz, J.-M., Falkson, C., Campos, D., Szanto, J., Martin, M., Chan, S., Pienkowski, T., Zaluski, J., Pinter, T., & Krzakowski, M. (2003). Docetaxel And Doxorubicin Compared With Doxorubicin And Cyclophosphamide As First-Line Chemotherapy For Metastatic Breast Cancer: Results Of A Randomized, Multicenter, Phase Iii Trial. *Journal Of Clinical Oncology*, 21(6), 968–975.
- Neill, S. O., Gould, K. S., Kilmartin, P. A., Mitchell, K. A., & Markham, K. R. (2002). Antioxidant Capacities Of Green And Cyanic Leaves In The Sun Species, *Quintinia Serrata*. *Functional Plant Biology*, 29(12), 1437–1443.
- Ng, Z. X., Ong, M. S., Jegadeesan, T., Deng, S., & Yap, C. T. (2017). Breast Cancer: Exploring The Facts And Holistic Needs During and Beyond Treatment. *Healthcare*, 5(2), 26.
- Opdahl, S., Alsaker, M. D. K., Janszky, I., Romundstad, P. R., & Vatten, L. J. (2011). Joint Effects Of Nulliparity And Other Breast Cancer Risk Factors. *British Journal Of Cancer*, 105(5), 731–736.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corra, U., Cosyns, B., & Deaton, C. (2016). 2016 European Guidelines On Cardiovascular Disease Prevention In Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force Of The European Society Of Cardiology And Other Societies On Cardiovascular Disease Prevention In Clinical Practice (Constituted By Representati. *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381.
- Pourali, L., Taghizadeh, A., Akhoundi, M. R.,

- Varshoei, F., Zarifian, A., & Andalibi, M. S. S. (2017). Frequency Of Chemotherapy Induced Anemia In Breast Cancer Patients. *Iranian Journal Of Cancer Prevention, 10*(1).
- Pramod, R. K., Velayutham, D., Pk, S., Ps, B., Zachariah, A., Zachariah, A., Ss, S., Dhinoth Kumar, B., Iype, S., & Gupta, R. (2019). Complete Mitogenome Reveals Genetic Divergence And Phylogenetic Relationships Among Indian Cattle (*Bos Indicus*) Breeds. *Animal Biotechnology, 30*(3), 219–232.
- Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N., Jay, F., Sankararaman, S., Sawyer, S., Heinze, A., Renaud, G., Sudmant, P. H., & De Filippo, C. (2014). The Complete Genome Sequence Of A Neanderthal From The Altai Mountains. *Nature, 505*(7481), 43–49.
- Rütering, M., Schmid, J., Rühmann, B., Schilling, M., & Sieber, V. (2016). Controlled Production Of Polysaccharides—Exploiting Nutrient Supply For Levan And Heteropolysaccharide Formation In *Paenibacillus* Sp. *Carbohydrate Polymers, 148*, 326–334.
- Saini, V. K., Sewal, R. K., Ahmad, Y., & Medhi, B. (2015). Prospective Observational Study Of Adverse Drug Reactions Of Anticancer Drugs Used In Cancer Treatment In A Tertiary Care Hospital. *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences, 77*(6), 687.
- Scharstein, D., Hirschmüller, H., Kitajima, Y., Krathwohl, G., Nešić, N., Wang, X., & Westling, P. (2014). High-Resolution Stereo Datasets With Subpixel-Accurate Ground Truth. *German Conference On Pattern Recognition, 31–42*.
- Seaman, K. L., Brooks, N., Karrer, T. M., Castrellon, J. J., Perkins, S. F., Dang, L. C., Hsu, M., Zald, D. H., & Samanez-Larkin, G. R. (2018). Subjective Value Representations During Effort, Probability and Time Discounting Across Adulthood. *Social Cognitive And Affective Neuroscience, 13*(5), 449–459.
- Shakya, K. M., Peltier, R. E., Shrestha, H., & Byanju, R. M. (2017). Measurements Of Tsp, Pm10, Pm2. 5, Bc, and Pm Chemical Composition From An Urban Residential Location In Nepal. *Atmospheric Pollution Research, 8*(6), 1123–1131.
- Sun, Y., Lei, C., Khan, E., Chen, S. S., Tsang, D. C. W., Ok, Y. S., Lin, D., Feng, Y., & Li, X. (2017). Nanoscale Zero-Valent Iron For Metal/Metalloid Removal From Model Hydraulic Fracturing Wastewater. *Chemosphere, 176*, 315–323.
- Suryadevara, A., Paruchuri, L. P., Banisaeed, N., Dunnington, G., & Rao, K. A. (2010). The Clinical Behavior Of Mixed Ductal/Lobular Carcinoma Of The Breast: A Clinicopathologic Analysis. *World Journal Of Surgical Oncology, 8*(1), 51.
- Suryani, R., Subandriyo, H. D., & Yanti, D. E. (2016). Faktor Resiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kesehatan, 7*(1), 73–80.
- Utaminigrum, K. A. (2015). Youtube Sebagai Media Pembelajaran Budaya Korea Selatan (Studi Kasus Pada Anggota Komunitas Cover Dance Soulmate Community). *Jurnal Ilmiah Universitas Bakrie, 3*(03).
- Vadhan-Raj, S. (2009). Management Of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia: Current Status Of Thrombopoietic Agents. *Seminars In Hematology, 46*, S26–S32.
- Woods, J. A., Hutchinson, N. T., Powers, S. K., Roberts, W. O., Gomez-Cabrera, M. C., Radak, Z., Berkes, I., Boros, A., Boldogh, I., Leeuwenburgh, C., Coelho-Júnior, H. J., Marzetti, E., Cheng, Y., Liu, J., Durstine, J. L., Sun, J., & Ji, L. L.

(2020). The Covid-19 Pandemic And Physical Activity. *Sports Medicine And Health Science*, 2(2), 55–64.

Workowski, K. A., & Bolan, G. A. (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Mmwr. Recommendations And Reports: Morbidity And Mortality Weekly Report. Recommendations And Reports*, 64(Rr-03), 1.

Copyright holder:

Adriyanto Rochmad Basuki, Dyah Aryani Perwitasari, Herjuna Hardiyanto (2020)

First publication right:

Jurnal Health Sains

This article is licensed under:

