

Kajian Efek Samping Obat Kemoterapi Dosestaksel Pada Kanker Payudara di RS Bhayangkara Kediri

Adverse Drug Reaction of Docetaxel Chemotherapy in Breast Cancer at Bhayangkara Hospital, Kediri

Nunuk Wijayanti¹, Fita Rahmawati^{2*}, Pramugyono³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³ Departemen Onkologi, Rumah Sakit Bhayangkara, Kediri

Submitted: 10-04-2023

Revised: 14-06-2023

Accepted: 28-07-2023

Corresponding : Fita Rahmawati; Email : malihahanun@yahoo.com

ABSTRAK

Dosestaksel merupakan salah satu obat kemoterapi pada kanker payudara. Pemberian kemoterapi dapat menimbulkan berbagai efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran efek samping obat non hematologi dan hematologi dari penggunaan kemoterapi dosestaksel. Efek samping non hematologi yang diamati meliputi gangguan dermatologi, gangguan endokrin dan metabolik, dan gangguan terkait gastrointestinal. Sedangkan efek samping hematologi yang diamati meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia, dan neutropenia. Penelitian menggunakan desain *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif pada 45 pasien yang menjalani kemoterapi regimen dosestaksel dengan dosis 100mg/m² di Rumah Sakit Bhayangkara Kediri pada bulan Januari 2022 – Maret 2023. Pengambilan data dilakukan melalui catatan rekam medik kemudian identifikasi efek samping obat dilakukan melalui diskusi apoteker dengan klinisi konsultan bidang onkologi. Evaluasi data dilakukan secara deskriptif dalam bentuk persentase. Kejadian efek samping non hematologi yang paling banyak terjadi adalah rambut rontok mencapai 80% diikuti dengan kejadian reaksi hipersensitivitas kulit sebesar 73,3% dan perubahan kuku mencapai 48,9%. Pada tingkat keparahan ringan (grade 1), reaksi hipersensitivitas kulit adalah kejadian tertinggi sejumlah 73,3% diikuti dengan kejadian rambut rontok sebesar 64,4%. Efek samping hematologi terbesar adalah anemia. Pasien mengalami anemia dengan grade 1 sebanyak 37.3% dan 2,2% terjadi pada grade 2. Efek samping dosestaksel yang terjadi pada penelitian ini secara keseluruhan masuk dalam kategori ringan (grade 1) dan sedang (grade 2). Sebagian besar pasien masih dapat mentoleransi gejala efek samping yang timbul. Pemantauan terhadap efek samping obat dan pengelolaan gejala yang timbul dengan segera diperlukan untuk mengurangi keparahan dan peningkatan kualitas hidup pasien.

Kata Kunci: dosestaksel; efek samping; kemoterapi

ABSTRACT

Docetaxel is a chemotherapy drug for breast cancer. Chemotherapy can cause various side effects. This study aims to provide an overview of the side effects of non-hematological and hematological drugs from the use of docetaxel chemotherapy. The non-hematological side effects observed included dermatological disorders, endocrine and metabolic disturbances, and gastrointestinal-related disorders. While the observed hematological side effects included anemia, thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia. The study used a cross-sectional design with prospective data collection on 45 patients undergoing a docetaxel chemotherapy regimen with a dose of 100 mg/m² at Bhayangkara Hospital, Kediri from January 2022 - March 2023. Data collection was carried out through medical records and then identification of drug side effects was carried out through pharmacist discussion with a consultant clinician in oncology. Data evaluation was carried out descriptively in the form of percentages. The most common non-hematological side effects were hair loss, which reached 80%, followed by skin hypersensitivity reactions, which reached 73.3%, and nail changes, which reached 48.9%. At the mild severity level (grade 1), skin hypersensitivity reactions were the highest at 73.3%, followed by hair loss at 64.4%. The most significant hematological side effect is anemia. Patients experienced anemia with grade 1 as much as 37.3% and 2.2% occurred in grade 2. The side effects of docetaxel that occurred in this study were overall in the mild (grade 1) and moderate (grade 2) categories. Most patients can still tolerate the symptoms of side effects that arise. Monitoring of drug side effects and prompt management of symptoms is necessary to reduce the severity and improve patient quality of life.

Keywords: docetaxel; adverse effects; chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan suatu keganasan sel pada jaringan payudara yang berasal dari duktus dan lobulus. Dikutip dari *International Agency For Reserch on cancer* pada tahun 2020 terdapat 2,26 juta kasus baru kanker payudara dengan data kematian global sebesar 685.000 jiwa¹. Di Indonesia angka kejadian kanker tertinggi pada perempuan adalah kanker payudara sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Dikutip dari *Global Burden of Cancer Study* pada tahun 2020 jumlah kasus kanker payudara di Indonesia mencapai 65.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker. Jumlah kematian akibat kanker payudara mencapai lebih dari 22 ribu jiwa per kasus^{1,2}.

Salah satu modalitas dalam manajemen kanker payudara adalah kemoterapi. Dositaksel adalah salah satu obat kemoterapi yang digunakan pada beberapa jenis kanker salah satunya adalah kanker payudara. Dositaksel merupakan obat kemoterapi golongan takson yang bekerja dengan mengikat mikrotubulus dan menghambat penguraianya menjadi tubulin sehingga terjadi hambatan proliferasi sel. Dositaksel juga mengurangi ekspresi gen BCL2 yang merupakan gen antiapoptosis yang sering diekspresikan secara berlebihan oleh sel kanker. Gen ini memberikan peningkatan kelangsungan hidup. Dengan menurunkan regulasi gen ini maka sel tumor dapat lebih mudah mengalami apoptosis^{3,4}.

Penggunaan dositaksel dapat menyebabkan efek samping yang bersifat akut dan jangka panjang. Efek samping akut bersifat sementara atau hilang jika dilakukan penghentian atau penggantian obat. Efek samping akut misalnya febril neutropenia, kelelahan, retensi cairan, dan terjadi reaksi-reaksi infus seperti timbul rasa gatal dan kemerahan. Efek samping jangka panjang misalnya neuropati perifer dapat menyebabkan kondisi pasien menjadi lemah setelah menyelesaikan pengobatan. Gejala klinis yang muncul berupa mati rasa dan kesemutan pada tangan dan kaki, dengan

disertai hilangnya refleks⁵. Dari data yang dilaporkan oleh Rassy dkk. (2018) pada 5 pusat penelitian di Lebanon menunjukkan efek samping non-hematologi berupa reaksi kulit terjadi pada 32,7% subjek penelitian. Beberapa efek samping yang dilaporkan dan paling sering adalah asthenia (66,5%), alopecia (43,4%), dan diare (24,2%). Sedangkan pada efek samping hematologi, kejadian anemia merupakan efek samping terbanyak dengan persentase 15,9%⁶. Penelitian mengenai efek samping obat kemoterapi di Indonesia masih terbatas. Perbedaan ras merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian efek samping pada pasien yang menjalani pengobatan kanker⁷. Penelitian terkait efek samping dari penggunaan dositaksel sebagai salah satu obat kemoterapi ini layak dilakukan karena memberikan informasi baru mengenai kejadian efek samping yang muncul selama menjalani pengobatan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kejadian efek samping hematologi dan non hematologi dari penggunaan dositaksel pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Bhayangkara Kediri. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai pertimbangan bagi klinisi dalam pemberian premedikasi kemoterapi regimen dengan regimen dositaksel.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini menggunakan protokol dositaksel dengan dosis 100mg/m². Teknik pengambilan data menggunakan metode *consecutive sampling* dimana sampel yang memenuhi kriteria inklusi ditetapkan sebagai subyek penelitian. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik FKKMK UGM No. KE/FK/0465/EC/2023.

Waktu dan Tempat Penelitian

Data diambil secara prospektif pada bulan Januari 2022 – Maret 2023. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Bhayangkara Kediri.

Tabel I. Daftar Pertanyaan Wawancara

No	Daftar Pertanyaan
1.	Apakah anda mengalami kerontokan rambut?
2.	Apakah anda mengalami tanda/gejala alergi seperti gatal, ruam, atau gejala lain di kulit?
3.	Apakah anda mengalami perubahan warna atau kerusakan kuku?
4.	Apakah ada bagian tubuh anda yang mengalami bengkak misalnya kaki dan tangan?
5.	Apakah anda mengalami mual?
6.	Apakah anda mengalami muntah?
7.	Apakah anda mengalami diare?
8.	Apakah anda mengalami sembeli atau susah buang air besar?
9.	Apakah anda mengalami sariawan?

Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan pada 45 pasien yang merupakan jumlah total pasien pada periode penelitian yang menjalani kemoterapi sesuai dengan protokol regimen dosetaksel dengan dosis 100mg/m². Sebelum pemberian dosetaksel seluruh pasien mendapatkan premedikasi injeksi ranitidin 50mg, injeksi ondansetron 8mg, injeksi deksametason 5mg dan injeksi difenhidramin 10mg. Pasien juga mendapatkan tablet ranitidin yang diberikan dengan dosis 150mg/12 jam, tablet ondansetron 8mg/12 jam dan tablet deksametason 5mg/8jam selama 5 hari setelah menjalani prosedur kemoterapi.

Kriteria inklusi dari penelitian ini sebagai berikut: a. Pasien dengan diagnosa kanker payudara yang telah ditegakkan diagnosa sebelumnya berdasarkan hasil patologi anatomi dan atau histopatologi; b. Pasien dengan usia 20 tahun atau lebih; c. Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dengan regimen tunggal dosetaksel; d. Pasien mendapatkan kemoterapi dosetaksel sebagai kemoterapi lanjutan yang sebelumnya telah mendapatkan kemoterapi dengan regimen obat selain dosetaksel; e. Pasien diamati minimal menjalani kemoterapi dosetaksel 2 siklus. Pasien dengan riwayat selain kanker payudara dieksklusikan.

Instrumen penelitian

Pengumpulan data dilakukan dengan meninjau rekam medis, data laboratorium dan

wawancara dengan pasien disertai *Inform consent* keikutsertaan penelitian sebelum pasien menjalani kemoterapi. Daftar pertanyaan wawancara sesuai dengan tabel I. diberikan pada pasien setiap menjalani kemoterapi setelah siklus pertama. Kemungkinan kejadian efek samping obat non hematologi dan hematologi diidentifikasi oleh apoteker klinis & dokter (konsultan onkologi) melalui diskusi.

Analisis data

Identifikasi efek samping ditentukan melalui beberapa kriteria. Efek samping non hematologi terbagi dalam 3 kriteria yaitu dermatologi, endokrin dan metabolik dan gangguan gastrointestinal. Sedangkan indentifikasi efek samping hematologi terbagi menjadi anemia, trombositopenia, leukopenia dan neutropenia. Klasifikasi dan penilaian tingkat keparahan efek samping obat diukur menggunakan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). pada penelitian ini menggunakan CTCAE versi 5. Kejadian efek samping diklasifikasikan ke dalam lima tingkat keparahan yaitu 1) ringan, 2) sedang, 3) berat, 4) mengancam jiwa, dan 5) kematian. Pada tingkat keparahan ringan (grade 1) diperlukan pengamatan klinis atau diagnosis saja dan intervensi tidak diindikasikan. Pada tingkat keparahan sedang (grade2) diperlukan intervensi secara minimal, adanya indikasi tindakan baik secara lokal atau noninvasif dan diperlukan pembatasan aktivitas harian. Pada tingkat keparahan parah (grade 3) dan

signifikan secara medis namun tidak mengancam jiwa diindikasikan untuk rawat inap atau memperpanjang perawatan dan menghentikan aktivitas harian. Pada tingkat keparahan mengancam jiwa (grade 4) diindikasikan untuk segera dilakukan intervensi^{8,9}.

Analisa data dilakukan dengan mendeskripsikan data karakteristik pasien meliputi usia, tingkat pendidikan, penyakit kronis penyerta, riwayat keluarga, riwayat pembedahan nilai *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dan stadium kanker. Skala ECOG terdiri dari angka 0 sampai 5, dimana angka 0 artinya aktif secara penuh dan bisa melakukan aktivitas sebagaimana sebelum terkena penyakit tanpa hambatan. Nilai skala ECOG 1 memiliki arti bahwa pasien memiliki keterbatasan dalam melakukan aktivitas berat tetapi masih bisa rawat jalan dan bisa melakukan pekerjaan yang ringan seperti pekerjaan rumah tangga atau pekerjaan kantor yang ringan. Nilai skala ECOG 2 artinya pasien bisa rawat jalan dan mampu untuk merawat diri sendiri tetapi tidak mampu melakukan pekerjaan dan kurang dari 50% waktu harus berbaring. Nilai skala ECOG 3 artinya pasien hanya mampu merawat diri sendiri secara terbatas dan lebih dari 50% waktu harus berbaring atau duduk. Dan nilai skala ECOG 4 artinya pasien harus berbaring terus menerus, sedangkan nilai 5 artinya pasien telah meninggal¹⁰. Data mengenai gambaran efek samping dari dosetaksel dianalisis secara deskriptif dalam bentuk persentase

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi Pasien

Pelayanan kemoterapi di RS Bhayangkara Kediri dimulai tahun 2019. Pemberian kemoterapi regimen dosetaksel sebagai bagian dari terapi kanker payudara dimulai pada Januari 2022. Pada penelitian ini melibatkan 45 pasien selama periode penelitian. Data karakteristik demografi pasien dapat dilihat pada Tabel II yang meliputi usia, tingkat pendidikan, penyakit kronis penyerta, riwayat pembedahan, nilai

skala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dan stadium kanker.

Dari sajian Tabel II, diketahui bahwa rata-rata usia pasien yang menjalani kemoterapi adalah 51,1 tahun dengan usia termuda adalah 34 tahun dan 76 tahun sebagai usia tertua. Hal ini sesuai dengan penelitian Angela dkk. (2022). Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa usia rata-rata pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di rumah sakit dr. Sutomo Surabaya adalah $47,25 \pm 8,18$ ¹¹. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RS Ibnu Sina Kota Makassar pada tahun 2018 dan 2019 juga menyebutkan rentang usia terbanyak pasien yang terdiagnosa kanker payudara adalah 45-64 tahun. Dari penelitian tersebut disebutkan bahwa rentan usia diatas 40 tahun memiliki resiko lebih besar terkena kanker payudara¹².

Tingkat pendidikan yang disajikan pada Tabel II terbanyak adalah pendidikan sekolah dasar yang mencapai 44.4%. Penelitian Sihombing (2020), menyebutkan bahwa pendidikan rendah mayoritas mempunyai pengetahuan yang kurang baik tentang kanker payudara. Sebaliknya pendidikan tinggi cenderung mempunyai pengetahuan yang baik tentang kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Panigoro dkk. (2013) juga menyatakan bahwa wanita yang memiliki pendidikan tinggi akan lebih peka terhadap gejala dan segera memeriksakan diri ke rumah sakit sehingga akan mendapatkan pengobatan kanker payudara lebih awal^{13,14}. Adanya keterlambatan diagnosa meningkatkan kemungkinan presentasi dengan stadium penyakit yang lebih lanjut¹⁵.

Komorbidity atau penyakit penyerta merupakan kondisi klinis tambahan yang sudah terjadi secara bersama atau mungkin selama perjalanan klinis pasien¹⁶. Wanita dengan kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komorbidity baru dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat kanker. Komorbidity yang sering terjadi antara lain penyakit jantung iskemik dan nyeri inflamasi. Risiko terjadinya penyakit jantung iskemik, gagal jantung, depresi, diabetes,

Tabel II. Data Karakteristik Demografi Pasien Kemoterapi di RS Bhayangkara Kediri

Karakteristik	n	%
Usia dalam tahun		
26-35	1	2.2
36-45	17	37.7
46-55	10	22.2
56-65	13	28.8
>66	4	8.8
Tingkat Pendidikan		
SD	20	44.4
SMP	5	11.1
SMA	13	28.8
Diploma	2	4.4
Sarjana	5	11.1
Penyakit Kronis Penyerta		
Diabetes	3	6.6
Hipertensi	7	15.5
Hipertiroid	2	4.4
Gangguan Pernafasan	2	4.4
Tanpa Komorbid	31	68.8
Riwayat Keluarga		
Ada Riwayat	16	35.5
Tidak Ada Riwayat	29	64.5
Riwayat Pembedahan		
Sudah	40	88.8
Belum	5	11.2
Nilai ECOG		
0	18	40
1	23	51.1
2	4	8.9
3	0	0
Stadium Kanker Payudara		
1	0	0
2	1	2.2
3	42	93.4
4	2	4.4

Keterangan: ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

osteoporosis, dan hipotiroidisme lebih tinggi pada wanita dengan kanker payudara dibandingkan dengan wanita tanpa kanker¹⁷. Penyakit kronis terbanyak yang diderita oleh pasien yang menjalani kemoterapi pada penelitian ini adalah hipertensi sebesar 15,5%. Hipertensi dan kanker payudara meningkat seiring dengan penambahan usia dan adanya

pengaruh hormon estrogen¹⁸. Bahkan dalam meta-analisis disebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hipertensi dan peningkatan risiko kanker payudara khususnya pada wanita hipertensi pascamenopause¹⁹. Penelitian Utami dkk. (2019) menyebutkan tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat antihipertensi pada

Tabel III. Kejadian Efek Samping Obat Non Hematologi Dose-taksel Tiap Siklus

No	Jenis Efek Samping	Jumlah pasien n (%) mengalami ESO pertama kali pada					
		Siklus ke1	Siklus ke 2	Siklus ke 3	Siklus ke 4	Siklus ke 5	Siklus ke 6
1. Dermatologi:							
	Rambut Rontok	21(47)	8(18)	5(11)	2(4.4)	0	0
	Reaksi Hipersensitivitas Kulit	16(36)	11(24)	4(8.9)	0(0)	2(4.4)	0(0)
	Perubahan Kuku	5(11)	3(6.7)	6(13.3)	3(6.7)	4(8.9)	1(2.2)
2. Endokrin dan Metabolik:							
	Retensi cairan	4(8.9)	3(6.7)	1(2.2)	3(6.7)	2(4.4)	0(0)
3. Gangguan Gastrointestinal:							
	Mual	9(20)	4(8.9)	1(2.2)	1(2.2)	1(2.2)	0(0)
	Muntah	3(6.7)	0(0)	1(2.2)	1(2.2)	0(0)	0(0)
	Diare	5(11,1)	2(4.4)	1(2.2)	0(0)	0(0)	0(0)
	Sembelit	5(11,1)	3(6.7)	3(6.7)	1(2.2)	1(2.2)	0(0)
	Stomatitis	2(4.4)	4(8.9)	3(6.7)	1(2.2)	0(0)	0(0)

Keterangan: ESO: Efek Samping Obat

kejadian rekurensi pasien kanker payudara. Dilaporkan adanya perbedaan *mean recurrence time* 40 bulan pada pasien kanker payudara dengan *antihipertensi angiotensin receptor blocker* (ARB) tunggal, 57 bulan dengan *antihipertensi calcium channel blocker* (CCB) tunggal, dan 58,65 bulan dengan *antihipertensi kombinasi*²⁰. Studi observasi yang dilakukan oleh Zhao dkk. (2017) juga menyebutkan bahwa golongan *angiotensin converting enzym inhibitor* (ACEI) dan CCB tidak terkait dalam peningkatan resiko kekambuhan kanker payudara namun penggunaan *antihipertensi beta bloker* dapat mengurangi resiko kekambuhan kanker payudara²¹.

Pada penelitian ini penyakit penyerta kedua setelah hipertensi adalah diabetes melitus. Jumlah pasien dengan penyakit penyerta diabetes melitus pada penelitian ini sebesar 6.6%. Menurut Wulandari dkk. (2019) penyakit diabetes melitus berhubungan dengan terjadinya rekurensi lebih besar pada pasien kanker payudara. Waktu rekurensi kanker juga berkaitan dengan progresivitas kanker²². Dalam meta analisis disebutkan bahwa diabetes juga meningkatkan terjadinya mortalitas^{22,23}. Sehingga diperlukan

pemantauan efek terapi tidak hanya pada pengobatan kanker payudara saja, namun pemantauan terhadap kepatuhan pasien dalam pengobatan penyakit kronis juga harus diperhatikan.

Genetik merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara²⁴. Pada penelitian ini juga dipaparkan sebanyak 16 pasien (35.5%) menyatakan memiliki riwayat keluarga yang menderita kanker. Sebagian besar pasien yang menjalani kemoterapi telah menjalani pembedahan atau *Modification Radical Mastectomi* (MRM). Pembedahan merupakan modalitas utama pada kanker payudara²⁵. Sebanyak 5 pasien tidak menjalani pembedahan. Menurut konsultan bidang onkologi pasien yang tidak menjalani pembedahan karena tidak atau belum layak dilakukan operasi dan dari hasil pemeriksaan dinyatakan oleh klinisi tidak memerlukan tindakan operasi.

Sebelum menjalani kemoterapi status performa pasien diukur dengan menggunakan skala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Penilaian status performa dilakukan sebelum membuat keputusan pemberian terapi kanker secara sistemik²⁶. Pada penelitian ini nilai skala

Tabel IV Jumlah Kejadian Efek Samping Non Hematologi

No	Efek Samping	n	%
1	Dermatologi:		
	Rambut Rontok	36	80
	Reaksi hipersensitivitas kulit	33	73,3
	Perubahan Kuku	22	48.9
2	Endokrin dan Metabolik		
	Retensi Cairan	13	28.9
3	Gangguan Gastrointestinal		
	Mual	16	35.6
	Muntah	5	11.1
	Diare	8	17.7
	Sembelit	14	31.1
	Stomatitis	10	22.2

ECOG pasien yang menjalani kemoterapi berada pada nilai 0-2, dengan nilai terbesar pada skala 1 sebanyak 51.1%. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Rassy dkk. (2018) dimana pada penelitian tersebut pengamatan dilakukan pada pasien dengan diagnosa kanker payudara stadium awal. Nilai skala ECOG terbesar pada penelitian tersebut yaitu 0 sebanyak 93.3%⁶.

Tingkat keparahan pasien dikelompokkan menjadi stadium I, II, III dan IV. Sebagian besar pasien yang terlibat dalam penelitian ini berada pada stadium III, yaitu 93,4%. Sejalan dengan penelitian sebelumnya di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menyebutkan bahwa stadium lanjut merupakan diagnosa terbanyak yaitu 70.9% dari 150 subyek yang didiagnosa kanker payudara²⁷.

Kejadian Efek samping obat

Hasil penelitian ini menunjukkan sejumlah 45 pasien yang menjalani kemoterapi regimen dosetaksel mengalami kejadian efek samping non hematologi dan hematologi. Seluruh pasien mengalami efek samping non hematologi dengan jenis yang berbeda beda. Sedangkan pada kejadian efek samping hematologi, didapatkan sebanyak 25 pasien mengalami efek samping dan sebanyak 20 pasien tidak mengalami efek samping baik

anemia, trombositopenia, leukopenia dan neutropenia.

Kejadian Efek samping obat Non Hematologi

Pada tabel III disajikan gambaran efek samping obat yang terjadi tiap siklus pada 45 pasien yang menjalani kemoterapi dengan dosetaksel. Gambaran terkait efek samping didapatkan dari hasil wawancara dengan pasien selama periode pengamatan. Efek samping yang diamati terdiri beberapa jenis antara lain efek samping dermatologi yang meliputi rambut rontok, reaksi hipersensitivitas kulit dan kerusakan kuku. Efek samping pada endokrin dan metabolik adalah retensi cairan. Sedangkan efek samping pada gangguan gastrointestinal meliputi diare, sembelit, mual, muntah dan stomatitis. Efek samping obat terjadi dimulai dari siklus tertentu sampai dengan siklus terakhir kemoterapi. Jumlah penambahan pasien yang mengalami kejadian efek samping obat ditunjukkan setiap siklus kemoterapi.

Tabel IV menunjukkan secara keseluruhan efek samping dermatologi tertinggi adalah rambut rontok yang terjadi pada 36 (80%) pasien dari 45 pasien. Kondisi ini banyak terjadi setelah siklus pertama dan terjadi penambahan jumlah pasien setelah

menjalani siklus kedua, ketiga dan keempat kemoterapi. Efek samping rambut rontok juga dilaporkan oleh Martin dkk (2018). Pada penelitian tersebut dilaporkan adanya kejadian alopecia persisten pada kemoterapi ajuvan dose taksel. Menurut Martin (2018) dosis kumulatif dose taksel $\geq 400\text{mg/m}^2$ menunjukkan prevalensi kejadian alopecia lebih tinggi jika dibandingkan dengan dosis rendah. Efek samping ini dapat dicegah dengan menggunakan penutup kepala dingin²⁸.

Kejadian reaksi hipersensitif terhadap kulit terjadi pada 33 pasien (73%). Kejadian efek samping ini berupa timbulnya rasa gatal kemerahan, kulit mengelupas dan reaksi hipersensitif area kulit setelah pemasangan infus. Efek samping ini mulai timbul setelah kemoterapi siklus pertama dan jumlah pasien semakin meningkat setelah menjalani lima siklus kemoterapi. Kejadian hipersensitif kulit ini lebih tinggi dibandingkan dengan laporan kasus Poi, dkk (2013). Pada penelitian tersebut dari tiga puluh empat pasien yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak lima pasien (14,7%) mengalami kejadian toksisitas kulit tingkat 3²⁹. Dalam literatur juga telah disebutkan adanya reaksi hipersensitif kulit yang diinduksi oleh dose taksel namun strategi pencegahan dan manajemen berbasis bukti masih kurang. Perawatan suportif umum dengan emolien oklusif dan pemberian premedikasi dengan kortikosteroid dan antihistamin mengurangi insidensi dan keparahan reaksi. Reaksi serius berkurang dari 30% menjadi 2% ketika deksametason digunakan sebagai premedikasi dan dosis 8 mg dua kali sehari selama 3 hari, dimulai satu hari sebelum pemberian^{5,29,30}. Pada penelitian ini pasien telah mendapatkan obat premedikasi sesuai dengan protokol kemoterapi yaitu injeksi deksametason 5mg dan injeksi difenhidramin 10mg. Tablet deksametason dengan dosis 5mg/8jam selama 5 hari juga diberikan setelah pasien menjalani kemoterapi.

Reaksi dermatologi yang lain adalah perubahan warna atau kerusakan kuku. Efek samping ini terjadi pada 22 pasien (49%). Efek

samping terbanyak terjadi setelah pasien menjalani kemoterapi siklus ke 3 dan jumlah semakin meningkat sampai dengan siklus ke-6 kemoterapi. Adanya efek samping perubahan warna kuku ini juga dilaporkan oleh Rassy dkk (2018). Pada penelitian tersebut sebanyak 16,9% dari 698 subyek mengalami perubahan kuku dengan berbagai tingkat keparahan⁶. Perubahan kuku terjadi setelah beberapa siklus kemoterapi dose taksel yang cenderung sembuh secara bertahap selama beberapa minggu meskipun pengobatan dilanjutkan. Saat ini, tidak ada tindakan pencegahan yang untuk mengatasi perubahan kuku. Karena perubahan kuku ini rentan terhadap infeksi bakteri sehingga dalam kasus keadaan immunosupresi yang disebabkan oleh kemoterapi, direkomendasikan perawatan dengan antiseptik topikal. Bila ada keluhan terkait nyeri disarankan untuk memberikan analgesik seperti parasetamol^{30,31}.

Kemoterapi dose taksel sering memicu terjadinya retensi cairan yang ditandai dengan pembengkakan ekstremitas, efusi pleura, asites, dan efusi perikardial. Salah satu mekanisme yang mendasari efek samping ini adalah peningkatan permeabilitas kapiler yang mengakibatkan kebocoran cairan ke jaringan sekitarnya. Tingkat keparahan reaksi ini sebanding dengan dosis kumulatif obat yang diberikan⁵. Pada penelitian ini efek samping berupa retensi cairan terjadi pada 13 pasien (29%). Jumlah pasien semakin meningkat setelah menjalani empat siklus kemoterapi. Pasien mengalami bengkak di area tangan dan kaki. Adanya laporan kasus terkait peningkatan retensi cairan yang diinduksi oleh dose taksel juga terjadi pada kasus kanker lambung³². Menurut Choi dkk (2014) retensi cairan yang parah pada kasus kanker lambung tersebut terjadi setelah kemoterapi dose taksel dengan dosis kumulatif 930 mg/m². Laporan kasus lain terkait peningkatan retensi cairan setelah pemberian dose taksel yang dikombinasi dengan siklopospamid pada kanker payudara dilaporkan oleh Dogan dkk (2016). Setelah menjalani 3 siklus, pasien dilaporkan

Tabel V. Kejadian ESO Hematologi Kemoterapi Doksetaksel Tiap Siklus

No	Jenis Efek Samping	Jumlah pasien mengalami ESO setelah siklus					
		Siklus ke 1	Siklus ke 2	Siklus ke 3	Siklus ke 4	Siklus ke 5	Siklus ke 6
1.	Anemia (Hb < 11g/dL)	8	7	10	8	8	0
2.	Trombositopenia (<150x10 ³ /μL)	1	1	0	0	0	0
3.	Leukopenia (< 3.5x10 ³ /μL)	0	1	1	1	0	0
4.	Neutropenia (<1500/μL)	0	1	1	3	1	0

Keterangan: ESO: Efek Samping Obat

mengalami sesak nafas dan batuk dengan hasil pemeriksaan ekokardiografi tampak adanya penumpukan sejumlah besar cairan perikardial³³. Menejemen dalam menurunkan kejadian retensi cairan dengan pemberian premedikasi glukokortikoid dimulai 24 jam sebelumnya dan 48 jam setelah pemberian dosetaksel^{30,34}. Pasien disarankan untuk memantau tanda-tanda peningkatan akumulasi cairan pada jari, pergelangan kaki, dan area perut tengah. Pengobatan dengan diuretik dapat meredakan gejala dan membatasi keparahan retensi cairan⁵. Pada pasien ini telah mendapatkan injeksi deksametason 5mg sebagai premedikasi kemoterapi dan tablet deksametason 5mg/8jam sesudah kemoterapi sampai dengan 5 hari.

Gangguan gastrointestinal yang diinduksi obat kemoterapi dosetaksel antara lain mual, muntah, diare, sembelit dan stomatitis⁹. Dari Tabel IV disajikan efek samping gangguan gastrointestinal yang terbanyak pada penelitian ini adalah mual. Kondisi ini dilaporkan pada 16 pasien (35.6%) yang menjalani kemoterapi. Mual terjadi sejak pasien menjalani kemoterapi siklus pertama. Efek samping mual juga dilaporkan oleh Rassy dkk (2018), dimana pada penelitian tersebut terdapat 17% dari 698 pasien menjalani kemoterapi dengan dosetaksel, meskipun pada penelitian Rassy dkk. (2018), disebutkan gangguan gastrointestinal terbesar adalah diare yang terjadi pada 24,2%.

Penanganan mual dan muntah yang diinduksi oleh obat kemoterapi dengan pemberian antiemetik sebagai obat profilaksis. Saat ini obat yang paling sering digunakan dengan sifat antiemetik dan antimual adalah antagonis 5-HT₃, kortikosteroid, dan antagonis reseptor NK1³⁵. Berdasarkan CINV *Risk Assesment* dosetaksel merupakan obat kemoterapi dengan risiko emetogenik rendah (10-30%). Menejemen penanganan mual dan muntah diberikan kortikosteroid dan antimual sebelum dan sesudah kemoterapi. Pada penelitian ini semua pasien mendapatkan antimual yang diberikan sebelum kemoterapi berupa injeksi ranitidin 50mg dan injeksi ondansetron 8mg. Setelah kemoterapi pasien diberikan antiemual tablet ondansetron 8mg/12 jam dan tablet ranitidin 150mg/12 jam selama 5 hari. Injeksi deksametason 5mg sebelum kemoterapi dan tablet deksametason 5mg/8jam diberikan sebagai kortikosteroid. Disarankan juga untuk lebih sering makan dan minum dalam jumlah kecil³⁰.

Kejadian Efek samping Obat Hematologi

Pada tabel V disajikan mengenai kejadian efek samping obat hematologi setiap siklus kemoterapi. Jenis efek samping yang diamati meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia dan neutropenia. Efek samping obat dapat terjadi berulang setiap siklus pada pasien yang sama. Pada tabel VI. disajikan jumlah pasien yang mengalami efek samping

Tabel VI. Jumlah Kejadian ESO Pada Pasien Kemoterapi Dose Taksel

No	Gejala (Nilai dibawah normal)	n	%
1	Anemia (Hb<11)	18	40
2	Trombositopenia (<150x10 ³)	2	4,4
3	Leukopenia (< 3.5x10 ³)	3	6,6
4	Neutropenia (<1500)	5	11,1

Keterangan: ESO: Efek Samping Obat

Tabel VII. Tingkat Keparahan Kejadian Merugikan Menurut CTCAE

Grade	Efek Samping	n (%)
Grade 1 (Ringan)	Rambut rontok	29(64,4)
	Reaksi hipersensitivitas kulit	33(73,3)
	Perubahan kuku	22(48,8)
	Retensi cairan	12(26,6)
	Mual	16(35,5)
	Muntah	5(11,1)
	Diare	8(17,7)
	Sembelit	12(26,6)
	Stomatitis	8(17,7)
	Anemia	17(37,7)
	Trombositopenia	2(4,4)
	Leukopenia	3(6,6)
	Neutropenia	5(11,1)
Grade 2 (Sedang)	Rambut rontok	7(15,5)
	Retensi cairan	1(2,2)
	Anemia	1(2,2)

Keterangan: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

hematologi. Efek samping hematologi terbesar adalah anemia dengan total 41 kali kejadian pada 18 pasien (40%). Kejadian anemia banyak terjadi setelah kemoterapi siklus ketiga. Kondisi anemia terjadi berulang pada 9 pasien dalam beberapa siklus kemoterapi. Terdapat satu pasien yang harus menjalani transfusi *packed red cell* (PRC) karena kadar hemoglobin 8,7mg/dL.

Trombositopenia dilaporkan terjadi pada 2 pasien (4,4%) setelah menjalani kemoterapi siklus kesatu dan kedua. Pada kondisi trombositopenia pasien tidak mendapatkan terapi karena kadar trombosit masih diatas 100.000/ μ L. Leukopenia terjadi pada 3 pasien (6,6%) setelah pemberian

kemoterapi siklus kedua, ketiga dan keempat. Neutropenia terjadi pada 5 pasien (11,1%). Kondisi neutropenia paling banyak terjadi setelah kemoterapi siklus keempat. Pada penelitian ini kondisi leukopenia dan neutropenia tidak semua pasien mendapatkan terapi filgrastim. Pasien yang tidak mendapatkan terapi filgrastim disarankan oleh klinisi untuk memperbaiki pola makan kemudian melakukan pemeriksaan ulang setelah 7 hari. Kemoterapi siklus lanjutan harus ditunda sampai kondisi kadar leukosit pasien mencapai batas normal.

Terjadinya efek samping hematologi dari penggunaan dose taksel juga telah dilaporkan sebelumnya⁶. Sejalan dengan

penelitian Rassy dkk (2018), dimana efek samping anemia juga merupakan kejadian terbanyak yaitu 15,9%, kemudian neutropenia dilaporkan sebanyak 8,5% dan leukopenia terjadi pada 4,4% pasien. Kejadian neutropenia pada pemberian dosetaksel pada pasien dengan kanker payudara telah diteliti oleh Eijk dkk. (2022). Pemberian dengan interval mingguan mungkin menjadi alternatif bagi pasien yang berisiko mengalami neutropenia³⁶.

Tingkat Keparahan Efek samping

Pada penelitian ini tingkat keparahan yang terjadi hanya pada grade 1 dan grade 2. Tidak ada laporan mengenai kejadian dengan tingkat keparahan grade 3, 4 dan 5. Tingkat keparahan efek samping non hematologi terbesar pada semua grade adalah rambut rontok yang mencapai 80%.

Efek samping dengan tingkat keparahan ringan (grade 1) terbesar adalah reaksi hipersensitivitas kulit sebanyak 73%. Sedangkan pada tingkat keparahan sedang (grade 2), kejadian rambut rontok merupakan efek samping non hematologi terbesar yang mencapai 15,5%. Beberapa penelitian secara prospektif mengevaluasi toksisitas dari sudut pandang dermatologis. Umumnya kejadian toksisitas dermatologi kurang dilaporkan dan tidak dipastikan secara sistematis. Efek samping dari dosetaksel terhadap kulit atau mukosa seringkali dianggap sebagai karakteristik dengan tingkat keparahan ringan sampai sedang³⁷.

Kejadian efek samping hematologi tertinggi baik grade 1 maupun grade 2 adalah anemia. Pada grade 1 kejadian anemia mencapai 37,7% dan pada grade 2 mencapai 2,2%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rassy dkk. (2018), dimana anemia merupakan efek samping hematologi terbesar pada semua grade.

Kelemahan Penelitian

Diperlukan informasi lebih lanjut terkait progres efek samping yang belum dilakukan pada penelitian ini.

KESIMPULAN

Mayoritas pasien yang menjalani kemoterapi dosetaksel mengalami efek samping obat hematologi dan non hematologi. Efek samping hematologi terbesar dari pemberian kemoterapi dosetaksel adalah anemia sedangkan efek samping non hematologi yang terbesar adalah reaksi dermatologi. Efek samping dari penggunaan dosetaksel dapat ditoleransi oleh pasien karena masih dalam kategori ringan (grade 1) dan sedang (grade 2). Peran Farmasi sangat dibutuhkan dalam pemberian informasi dan pengelolaan kejadian efek samping obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada kepala perawat ruangan kemoterapi Siti Nur Asiyah, S.Kep. Ners beserta seluruh perawat ruang kemoterapi Lavender dan Yuli Permatasari, amd.Farm sebagai anggota unit produksi obat kemoterapi serta seluruh pasien yang telah banyak terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO, 2020. International Agency for Research on Cancer: Indonesia. World Health Organization
2. Kemkes, 2019. Penyakit Kanker di Indonesia Berada Pada Urutan 8 di Asia Tenggara dan Urutan 23 di Asia. URL:<http://p2p.kemkes.go.id/penyakit-kanker-di-indonesia-berada-pada-urutan-8-di-asia-tenggara-dan-urutan-23-di-asia/>
3. Farha NG, Kasi A. Docetaxel. StatPearls Publishing; 2022. Accessed March 10, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537242/>
4. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition. 13th edition. McGraw Hill / Medical; 2017.
5. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related

- adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:253-259.
6. Rassy EE, Ghosn M, Farhat F, et al. Toxicities Associated with Docetaxel-Based Regimens in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Multicenter Prospective Real-Life Experience. *Breast Care.* 2018;13(2):119-123.
 7. Stabellini N, Cullen J, Cao L, et al. Racial disparities in breast cancer treatment patterns and treatment related adverse events. *Sci Rep.* 2023;13(1):1233.
 8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. diakses 29/3/2023 jam 20.44 WIB. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
 9. Lexicomp®, 2022, Docetaxel (Lexi-Drugs Multinational). Diakses 20/7/2022 jam 16.48 WIB
 10. Sinulingga DI. Korelasi Short Form-36 dengan Skala Eastern Cooperative Oncology Group dalam Menilai Kualitas Hidup pada Pasien Limfoma Non Hodgkin yang Mendapat Kemoterapi Regimen Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, dan Prednisone. Thesis. Universitas Sumatera Utara; 2014. Accessed June 14, 2023. <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/36684>
 11. Angela, D., Djohan Ardiansyah, Desak Gede Agung Suprabawati, 2022. Hubungan intensitas nyeri dengan kualitas hidup pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di PPLK RSUD Dr. Soetomo. *Intisari Sains Medis* 13(1): 109-116.
 12. Elmika,E., Mateus Sakundarno Adi. 2020. Gambaran Umur, dan Jenis Kelamin Pasien Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Kota Makassar. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*
 13. Panigoro, S. S., Amandito, R., Viryawan, C., Santoso, F., & Gautami, W. (2013). The Characteristics of Breast Cancer Patients in “ Dharmais ” Hospital National Cancer Center Jakarta Based on Occupational and Environmental Status. *Indonesian Journal of Cancer,* 7(2), 53–59.
 14. Sihombing, Fajja, 2020. Hubungan Tingkat Pendidikan Formal dengan Tingkat Pengetahuan Wanita tentang Kanker Payudara. *Jurnal Kebidanan* (Nov 2020), Volume 12, Nomor 2
 15. Hutajulu SH, Prabandari YS, Bintoro BS, et al. Delays in the presentation and diagnosis of women with breast cancer in Yogyakarta, Indonesia: A retrospective observational study. *PLOS ONE.* 2022;17(1):e0262468.
 16. Sharma N, Narayan S, Sharma R, Kapoor A, Kumar N, Nirban R. Association of comorbidities with breast cancer: An observational study. *Trop J Med Res.* 2015;19.
 17. Ng HS, Vitry A, Koczwarra B, Roder D, McBride ML. Patterns of comorbidities in women with breast cancer: a Canadian population-based study. *Cancer Causes Control CCC.* 2019;30(9):931-941.
 18. Fan Y, Khan NH, Farhan Ali Khan M, et al. Association of Hypertension and Breast Cancer: Antihypertensive Drugs as an Effective Adjunctive in Breast Cancer Therapy. *Cancer Manag Res.* 2022;14:1323-1329.
 19. Han H, Guo W, Shi W, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44877.
 20. Utami W, Widayati K, Rahmawati F. Hubungan Penggunaan Antihipertensi Terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara non Metastasis. *Maj Farm.* 2020;16(2):131-140.
 21. Zhao Y, Wang Q, Zhao X, Meng H, Yu J. Effect of antihypertensive drugs on breast cancer risk in female hypertensive patients: Evidence from observational studies. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2018;40(1):22-27.

22. Wulandari F, Widayati K, Rahmawati F. Hubungan Penyakit Diabetes Melitus dan Penggunaan Antidiabetes terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara. *J Manaj DAN PELAYANAN Farm J Manag Pharm Pract.* 2019;9(4):294-302.
23. Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5602.
24. Kemkes, 2013. Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim. Direktorat PP & PL Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular
25. Menkes, RI., 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara
26. Azam, F., Latif, M.F., Farooq, A., Tirmazy, S.H., AlShahrani, S., Bashir, S., dkk., 2019. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Reports in Oncology*, 12: 728–736.
27. Sinaga ES, Ahmad RA, Shivalli S, Hutajulu SH. Age at diagnosis predicted survival outcome of female patients with breast cancer at a tertiary hospital in Yogyakarta, Indonesia. *Pan Afr Med J.* 2018;31:163.
28. Martín M, de la Torre-Montero JC, López-Tarruella S, et al. Persistent major alopecia following adjuvant docetaxel for breast cancer: incidence, characteristics, and prevention with scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(3):627-634.
29. Poi MJ, Berger M, Lustberg M, et al. Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel shortage: a case series and literature review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2013;21(10):2679-2686.
30. BC Cancer. Accessed March 22, 2023. <http://www.bccancer.bc.ca/>
31. Alessandrini A, Starace M, Cerè G, Brandi N, Piraccini BM. Management and Outcome of Taxane-Induced Nail Side Effects: Experience of 79 Patients from a Single Centre. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(5):276-282.
32. Choi SH, Lee JY, Lee SU, et al. A Case Report of Improvement of Docetaxel-induced Fluid Retention in a Patient with Advanced Gastric Cancer using Herbal Decoction, Modified Bangkihwangki-tang. *J Korean Med.* 2014;35(4):110-115.
33. Dogan, S. E., Mizrak, D., Alkan, A., & Demirkazik, A. (2016). Docetaxel-induced pericardial effusion. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.*
34. Rescigno P, Lorenzo G di. The potential detrimental effect of corticosteroids in prostate cancer. *Future Oncol.* 2014;10(3):325-327.
35. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care.* 2017;23(14 Suppl):S259-S265
36. van Eijk M, Vermunt MAC, van Werkhoven E, Wilthagen EA, Huitema ADR, Beijnen JH. The influence of docetaxel schedule on treatment tolerability and efficacy in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2022;22(1):104.
37. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2016;26(5):427-443.