

## Kajian Efek Samping Pada Pasien Kanker Payudara Dengan Regimen Paclitaxel-Epirubicin-Fluorouracil di RSUD Kabupaten Temanggung

*Adverse Drug Reaction in Breast Cancer Patients with Paclitaxel-Epirubicin-Fluorouracil Regimen at RSUD Kabupaten Temanggung*

Satya Prima Kustanto<sup>1</sup>, Retno Murwanti<sup>2\*</sup>, Agung Endro Nugroho<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Retno Murwanti: Email: retno\_murwanti@ugm.ac.id

Submitted: 15-09-2023

Revised: 27-11-2023

Accepted: 28-11-2023

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang banyak terjadi dan sering menyebabkan kematian tertinggi pada wanita. Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi yang direkomendasikan pada pasien kanker payudara yang dinilai efektif namun menghasilkan efek samping dan berefek toksik pada sel normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kejadian efek samping obat hematologi dan non hematologi yang menjalani kemoterapi. Penelitian ini dilakukan di RSUD Kabupaten Temanggung pada bulan Juni-Juli 2023 dengan rancangan *cohort retrospective study* melalui data sekunder dari rekam medis dan data laboratorium. Dari 47 pasien yang menjalani kemoterapi mingguan dengan regimen kombinasi paclitaxel 60mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> dan fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup> diamati, kejadian efek samping hematologi yang paling banyak dialami oleh pasien adalah anemia sebanyak 70.2%, leukopenia 55.3%, neutropenia 27.7% dan peningkatan SGOT dan SGPT 12.8%. Efek samping non hematologi yang paling banyak terjadi adalah rambut rontok 91.5%, mual 82.9%, stomatitis 61.7%, kuku menghitam 48.9%, reaksi hipersensitivitas 46.8%, neuropati perifer 31.9%, sembelit 27.7% dan diare 10.6%.

**Kata Kunci:** Efek samping; Kanker payudara; Kemoterapi

### ABSTRACT

Breast cancer is one of the cancers that occur a lot and often causes the highest death in women. Chemotherapy is one of the therapeutic modalities recommended for breast cancer patients that is considered effective but produces side effects and toxic effects on normal cells. This study aims to determine the incidence of side effects of hematological and non-hematological drugs undergoing. This research was conducted at RSUD Kabupaten Temanggung on June-July 2023 with a cohort retrospective study design through secondary data from medical records and laboratory data. Of the 47 patients undergoing chemotherapy weekly with a combination regimen of Paclitaxel 60mg/m<sup>2</sup>, Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> and Fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup> were observed, the incidence of hematologic side effects most experienced by patients was anemia as many as 44 patients (94%), leukopenia (74%), neutropenia (36%) and increased SGOT and SGPT (13%). The most common non-hematologic side effects were hair loss (91%), nausea (83%), stomatitis (62%), blackened nails (49%), hypersensitivity reactions (47%), peripheral neuropathy (32%), constipation (28%) and diarrhea (11%).

**Keywords:** Adverse effects; Breast cancer; Chemotherapy

### PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang banyak terjadi dan sering menyebabkan kematian pada wanita. Indonesia sendiri data dari Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia (Sung et al., 2021)(Sung et al., 2021). Berdasarkan data dari rekam medik dari RSUD kabupaten Temanggung dalam kurun waktu Januari 2021 – Desember 2021, kanker payudara menempati urutan pertama sebagai 20 penyakit terbanyak rawat jalan yaitu sebesar 6056 pasien.

Secara umum pemberian terapi secara sistemik pada kanker payudara untuk mengurangi atau iradikasi sel kanker. Terapi ini dapat diberikan sebagai terapi tambahan (ajuvan) untuk pasien

kanker payudara stadium dini, sebagai terapi neoajuvan (praoperasi) untuk pasien stadium *locoregional*, atau sebagai terapi paliatif untuk pasien stadium lanjut atau metastasis (Ashariati, 2019). Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi kanker payudara yang digunakan di RSUD Kabupaten Temanggung dengan proporsi atau frekuensi pemberian terapi kemoterapi paling banyak diberikan oleh klinisi.

Pada pasien dengan kanker payudara yang menerima kombinasi dari beberapa obat kemoterapi yang berbeda cenderung mengalami lebih banyak efek samping daripada mereka yang menerima obat kemoterapi tunggal (Senkus-Konefka et al., 2018). Banyaknya efek samping kemoterapi yang dialami penderita kanker juga dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah dari jenis regimen kemoterapi yang diberikan. Regimen kemoterapi golongan Antrasiklin (epirubisin atau doksorubisin) dan Taksan (paklitaksel atau dosetaksel) adalah regimen kombinasi yang umum digunakan pada kanker payudara dan telah menjadi pedoman pada pemberian kemoterapi di era modern untuk pengobatan ajuvan kanker payudara (DiPiro, 2020; Senkus-Konefka et al., 2018). Penelitian tentang efek samping dari penggunaan regimen paklitaksel, epirubisin dan fluorourasil dilakukan untuk memberikan informasi terkait kejadian efek samping yang timbul selama menjalani pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian efek samping hematologi dan non hematologi pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi di RSUD Kabupaten Temanggung. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi melihat gambaran kejadian efek samping pada pasien kanker payudara sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam pemberian premedikasi dan postmedikasi untuk mengatasi efek samping yang muncul.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cohort retrospective study* melalui data sekunder dari rekam medis dan hasil laboratorium terhadap pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi menggunakan regimen kombinasi mingguan paklitaksel 60mg/m<sup>2</sup>, epirubisin 50mg/m<sup>2</sup> dan fluorourasil 300mg/m<sup>2</sup>. Teknik pengambilan data menggunakan *consecutive sampling* dimana setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam subjek penelitian. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Kabupaten Temanggung No. 02/A/EC/KEPK\_RSUD.Tmg/V/2023.

Data diambil secara retrospektif pada bulan Juni-Juli 2023. Penelitian ini dilakukan di RSUD Kabupaten Temanggung. Sebanyak 47 pasien kanker payudara selama periode 1 Januari 2018 – 31 Desember 2022 yang menjalani kemoterapi tiap minggu menggunakan regimen kombinasi paklitaksel 60mg/m<sup>2</sup>, epirubisin 50mg/m<sup>2</sup> dan fluorourasil 300mg/m<sup>2</sup>. Sebelum menjalani kemoterapi pasien mendapatkan premedikasi injeksi ranitidine 25mg/ml, injeksi ondansetrone 4mg/ml, injeksi deksametason 5mg/ml dan injeksi dipenhidramin 10mg/ml. Pasien juga mendapatkan postmedikasi berupa obat oral yaitu sukralfat tablet 500mg/8jam, omeprazole kapsul 20mg/12jam, ondansetrone tablet 4mg/8jam dan MST tablet 10mg tiap malam selama 5 hari setelah menjalani kemoterapi.

Kriteria inklusi dari penelitian ini meliputi: a. Pasien dengan diagnosa kanker payudara yang dipastikan dengan hasil Patologi Anatomi, b. Pasien wanita dengan usia diatas 18 tahun, c. Pasien yang mendapatkan terapi regimen paklitaksel-epirubisin-fluorourasil.

Analisis dilakukan dengan metode deskriptif. Analisis ini merupakan analisis univariat dengan mendiskripsikan data karakteristik pasien meliputi usia, stadium kanker payudara, riwayat penyakit penyerta, riwayat pembedahan, dan riwayat penggunaan obat lain. Identifikasi efek samping dilakukan untuk mengetahui angka kejadian dan persentase dari efek samping hematologi dan non hematologi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Demografi Pasien

Pasien yang menjadi subjek penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dengan regimen paklitaksel-epirubisin-fluorourasil pada periode Januari 2018 – Desember 2022 yaitu sebanyak 47 pasien. Berikut adalah data demografi pasien dapat dilihat pada Tabel I.

**Tabel I. Data Karakteristik Pasien Kanker Payudara dengan Regimen Paklitaksel Epirubisin-Fluorourasil**

Karakteristik	n	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Perempuan	47	100
<b>Usia dalam tahun</b>		
36-45	17	36.2
46-55	22	46.8
56-65	4	8.5
>66	4	8.5
<b>Stadium Kanker Payudara</b>		
2	22	46.8
3	27	57.4
<b>Riwayat Penyakit Penyerta</b>		
Diabetes	6	12.8
Gangguan Pernafasan	1	2.1
Hipertensi	5	10.6
Kardiovaskular	1	2.1
Tanpa Penyakit Penyerta	34	72.3
<b>Riwayat Penggunaan Obat Lain</b>		
Ada Riwayat	11	23.4
Tidak Ada Riwayat	36	76.6
<b>Riwayat Pembedahan</b>		
Sudah	41	87.2
Belum	6	12.8

Berdasarkan data demografi, pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi semuanya berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan penelitian menyebutkan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan salah satu faktor utama terkait dengan peningkatan resiko kanker payudara terutama karena peningkatan rangsangan hormonal, khususnya estrogen dan progesterone (Łukasiewicz et al., 2021).

Rata-rata usia pasien kanker payudara yang menerima regimen paklitaksel-epirubisin-fluorourasil adalah  $49.26 \pm 8.77$  tahun dengan usia termuda 37 tahun dan 73 tahun usia paling tua. Mayoritas pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi pada rentang usia 46-55 tahun sebesar 22 pasien. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan di sebuah RS Pendidikan di India rata-rata usia pasien kanker payudara yang menerima regimen doksorubisin-siklofosamid-dosetaksel adalah  $49.14 \pm 8.75$ . Insiden kanker payudara tertinggi pada pasien dengan rentang usia 41-50 tahun (Kandoth et al., 2017). Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya efek samping dengan presentase tertinggi terjadi pada usia 49-58 tahun (Kodati et al., 2019). Penelitian serupa dilakukan di India yang menyebutkan bahwa kejadian efek samping tertinggi terjadi pada pasien dewasa dengan rentang usia 40-60 tahun (Palappallil et al., 2017). Pada penelitian ini sebagian besar pasien yang menjalani kemoterapi berada pada stadium 3 dengan jumlah 27 pasien (57.4%).

Penyakit penyerta sering terjadi pada pasien dengan kanker payudara, terutama pada pasien dengan usia yang lebih tua sehingga meningkatkan faktor risiko kanker. Penderita kanker payudara juga berisiko lebih tinggi terkena kondisi kronis baru sehingga mempengaruhi pilihan pengobatan, toksisitas, kelangsungan hidup, kualitas hidup dan biaya perawatan (Koczwara et al., 2023). Penyakit penyerta yang diderita pasien pada penelitian ini terbanyak adalah diabetes sebesar 12.8%, diikuti hipertensi dengan persentase sebesar 10.6%. Sedangkan pasien tanpa penyakit penyerta mendapatkan persentase tertinggi sebesar 72.3%. Penelitian serupa studi kohort prospektif pada wanita dengan kanker payudara di Tiongkok menyebutkan penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi 22.4%, gastritis kronis 14.3%, diabetes 6.2%, penyakit jantung koroner 5% dan stroke

**Tabel II. Penggunaan Obat Lain Pasien**

Penyakit Penyerta	Obat
Diabetes	Metformin 500 mg
Gangguan Pernafasan	Fenoterol Hbr 100 mcg (Berotec®)
Hipertensi	Amlodipin 10 mg, Candesartan 8mg
Kardiovaskular	Clopidogrel 75 mg

**Tabel III. Gambaran Efek Samping Hematologi Pasien dengan Regimen Paklitaksel-Epirubisin-Fluorourasil**

No	Efek Samping Hematologi	n	%
1	Anemia (Hb<11.7 g/dL)	33	70.2
2	Leukopeni (<3.6x10 <sup>3</sup> /μL)	26	55.3
3	Neutropenia (< 1500 /μL)	13	27.7
4	Peningkatan SGOT dan SGPT (> 35 U/L)	6	12.8

**Tabel IV. Kejadian Efek Samping Hematologi Pasien dengan Regimen Paklitaksel-Epirubisin-Fluorourasil Tiap Siklus**

No	Jenis Efek Samping	Jumlah pasien mengalami ESO pada tiap siklus					
		Siklus ke 1	Siklus ke 2	Siklus ke 3	Siklus ke 4	Siklus ke 5	Siklus ke 6
1.	Anemia	15	23	30	27	21	17
2.	Leukopenia	0	5	10	4	4	3
3.	Neutropenia	0	2	2	6	3	0
4.	Peningkatan SGOT/SGPT	0	1	4	1	0	0

2.2%(Nechuta et al., 2013). Riwayat penggunaan obat lain merupakan keadaan yang umum terjadi pada pasien di penelitian ini, terkait dengan penyakit penyerta yang dialami oleh pasien. Penggunaan obat lain berdasarkan penyakit penyerta dapat dilihat pada Tabel II.

Sebagian besar penanganan kanker payudara dalam penelitian ini dilakukan dengan tindakan pembedahan terlebih dahulu kemudian diikuti dengan kemoterapi. Pasien yang menjalani kemoterapi telah melakukan pembedahan atau MRM (*Modified Radical Mastectomi*) sebesar 41 orang (87.2%) dan sisanya 6 orang (12.8%) belum melakukan pembedahan.

#### Gambaran Efek Samping Obat Hematologi

Pada Tabel III disajikan gambaran kejadian efek samping obat hematologi secara keseluruhan. Efek samping hematologi yang muncul pada pasien selama menjalani kemoterapi 6 siklus adalah anemia, leukopenia, neutropenia, peningkatan SGOT dan SGPT. Efek samping hematologi terbesar adalah anemia sebesar 33 pasien (70.2%), diikuti leukopenia 26 pasien (55.3%), neutropenia 13 pasien (27.7%) dan peningkatan SGOT dan SGPT 6 pasien (12.8%).

Dapat dilihat di Tabel IV kejadian efek samping tiap siklus pasien selama kemoterapi. Efek samping terbesar adalah anemia dengan total 133 kejadian. Keseluruhan pasien mengalami kejadian berulang pada tiap siklusnya. Terjadi peningkatan pada tiap siklus dan paling banyak terjadi anemia pada siklus ke 3, kemudian mengalami penurunan kejadian anemia pada siklus ke 4, 5 dan 6. Kondisi anemia pada pasien mendapatkan suplemen tambahan yaitu *ferrous sulfas* tablet dan 11 pasien menerima tranfusi *packed red cell* (PRC) karena kadar hemoglobin kurang dari 8 mg/dL, sehingga memerlukan rawat inap dan kemoterapi di tunda sampai kadar hemoglobin kembali normal. Anemia merupakan kondisi yang lazim terjadi pada pasien kanker, diperkirakan 30-90% pasien mengalami anemia. Obat sitotoksik golongan antrasiklin (epirubisin-doksorubisin) dan taksan (dosetaksel-paklitaksel) merupakan penyebab kejadian efek samping anemia (Senkus-Konefka et al., 2018; Zhu & Xu, 2015).

**Tabel V. Gambaran Efek Samping Non Hematologi Pasien dengan Regimen Paklitaksel-Epirubisin-Fluorourasil**

No	Efek Samping	n	%
1	<b>Dermatologi:</b>		
	Rambut Rontok	43	91.5
	Reaksi hipersensitivitas kulit	22	46.8
	Perubahan Kuku	23	48.9
2	<b>Gangguan Gastrointestinal</b>		
	Mual	39	82.9
	Diare	5	10.6
	Sembelit	13	27.6
	Stomatitis	29	61.7
3	<b>Gangguan Neuropati Perifer</b>		
Kesemutan	15	31.9	

Leukopenia dilaporkan terjadi pada 26 pasien (55.3%) setelah pemberian kemoterapi siklus ke 2 dan tertinggi di siklus ke 3 sebanyak 10 pasien. Neutropenia terjadi pada 13 pasien (27.7%) setelah pemberian siklus ke 2 dan paling banyak terjadi di siklus ke 4. Kondisi leukopenia dan neutropenia pasien dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien sehingga klinisi tidak memberikan terapi tambahan berupa filgrastim ataupun antibiotik namun pasien di sarankan oleh klinisi untuk menunda kemoterapi dan kembali lagi untuk pemeriksaan hasil laboratorium satu minggu kemudian. Pasien juga di edukasi untuk mengkonsumsi makanan yang bergizi dan istirahat yang cukup.

Kejadian peningkatan SGOT/SGPT terjadi pada 6 pasien (12.8%) setelah menjalani kemoterapi siklus ke 2 dan kejadian tertinggi pada siklus ke 3. Peningkatan SGOT/SGPT tidak terlalu signifikan dan tidak diperlukan penyesuaian dosis, oleh klinisi pasien diberikan suplemen tambahan berupa curcuma tablet.

Kejadian efek samping hematologi dari penggunaan regimen kombinasi paklitaksel-epirubisin-fluorourasil dari penelitian sebelumnya sudah pernah dilakukan. Hal ini berbeda dengan sebuah studi multisenter tentang efikasi dan keamanan pemberian paklitaksel mingguan 80mg/m<sup>2</sup> diikuti dengan fluorourasil 500mg/m<sup>2</sup>, epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup>, dan siklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>. Kejadian efek samping hematologi yang paling banyak terjadi adalah leukopenia 58%, neutropenia 58%, demam neutropenia 26% dan peningkatan ALT 7% (Anan et al., 2015).

### **Gambaran Efek Samping Obat Non Hematologi**

Pada Tabel V disajikan mengenai gambaran efek samping non hematologi secara keseluruhan. Kejadian efek samping yang timbul selama menjalani kemoterapi dengan regimen paklitaksel-epirubisin-fluorourasil selama 6 siklus dikelompokkan menjadi 3 jenis yaitu efek samping dermatologi meliputi rambut rontok, reaksi hipersensitivitas dan perubahan warna kuku. Efek samping gangguan gastrointestinal meliputi mual, diare, sembelit dan stomatitis. Efek samping gangguan neuropati perifer meliputi kesemutan. Dari keseluruhan kejadian efek samping yang diamati terdapat 3 efek samping yang memiliki kejadian tertinggi, yaitu rambut rontok sebanyak 43 pasien (91.5%), mual sebanyak 39 pasien (82.9%) dan stomatitis sebanyak 29 pasien (61.7%). Data ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa pasien kanker payudara metastase yang menerima kemoterapi dengan regimen kombinasi epirubisin-paklitaksel mengalami efek samping rambut rontok dan efek samping non hematologi lainnya seperti mual dan muntah, *arthralgia/myalgia*, astenia, neuropati sensorik dan mukositis (Razis & Fountzilias, 2001). Adapun penelitian lain menyebutkan bahwa pasien kanker payudara yang menggunakan regimen kombinasi golongan *taxane + anthracycline + platinum* menunjukkan bahwa keluhan ADRs yang terbanyak adalah *nausea* sebesar 38 kasus pasien (92,7%) diikuti kerontokan rambut/*alopecia* sebanyak 34 kasus pasien (82.9%) dan anemia yaitu 33 kasus pasien (80,49%) (Basuki et al., 2020).

Gambaran kejadian efek samping non hematologi tiap siklus pada 47 pasien dapat dilihat di Tabel VI. Kejadian efek samping yang timbul muncul sebagian besar pada siklus pertama, kecuali

**Tabel VI. Kejadian Efek Samping Non Hematologi Pasien dengan Regimen Paklitaksel-Epirubisin-Fluorourasil Tiap Siklus**

No	Jenis Efek Samping	Jumlah pasien n (%) mengalami ESO pada tiap siklus					
		Siklus ke1	Siklus ke 2	Siklus ke 3	Siklus ke 4	Siklus ke 5	Siklus ke 6
1	<b>Gangguan Dermatologi:</b>						
	Rambut Rontok	24(51)	7(15)	5(10.6)	3(6.3)	4(8.5)	0(0)
	Reaksi Hipersensitivitas Kulit	11(23)	5(10.6)	5(10.6)	0(0)	2(4.3)	0(0)
	Kuku Menghitam	5(10.6)	3(6.4)	7(14.9)	5(10.6)	2(4.3)	1(2.1)
2	<b>Gangguan Gastrointestinal:</b>						
	Mual	17(36)	7(14.9)	9(19.1)	5(10.6)	1(2.1)	0(0)
	Diare	0(0)	3(6.4)	1(2.1)	0(0)	0(0)	1(2.1)
	Sembelit	7(14.9)	2(4.2)	2(4.2)	1(2.1)	1(2.1)	0(0)
	Stomatitis	0(0)	6(12.7)	5(10.6)	8(17)	10(21)	0(0)
3	<b>Gangguan Neuropati Perifer:</b>						
	Kesemutan	2(4.3)	6(12.8)	1(2.1)	1(2.1)	0(0)	5(10.6)

efek samping diare dan stomatitis baru muncul di siklus kedua. Kejadian rambut rontok merupakan kejadian paling banyak yang dialami oleh pasien sebanyak 43 kejadian dan mulai muncul di siklus pertama sebanyak 24 pasien. Obat sitostatika menyerang sel-sel tubuh yang membelah dengan cepat, termasuk sel-sel matriks rambut yang membelah. Hal ini dapat menyebabkan alopecia melalui salah satu atau kedua mekanisme (Paus et al., 2013). Golongan takson baik dosetaksel maupun paklitaksel menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi menyebabkan kerontokan rambut secara permanen, namun hal ini jauh lebih umum terjadi pada penggunaan dosetaksel dibandingkan paklitaksel (Chan et al., 2021). Frekuensi dan tingkat keparahan bervariasi tergantung pada agen kemoterapi spesifik atau kombinasi, dosis obat, dan jadwal pengobatan. Mayoritas kasus bersifat sementara dan reversibel. Folikel rambut akan kembali ke siklus normal dalam beberapa minggu setelah penghentian pengobatan dan pertumbuhan kembali terlihat jelas dalam waktu tiga sampai enam bulan (Dorr, 1998).

Kejadian reaksi hipersensitivitas kulit terjadi pada 22 pasien. Efek samping yang timbul berupa rasa gatal kemerahan pada tubuh seperti pada bagian lipatan tangan, kaki dan pada area pemasangan infus, efek samping mulai timbul setelah pemberian kemoterapi pada siklus pertama sebesar 11 pasien (23%). Semua agen kemoterapi dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas dan anafilaksis. Reaksi ruam relatif umum terjadi pada dosetaksel dan paklitaksel. Ruam yang disebabkan oleh takson sebagian besar ditemukan di tempat hangat yang rentan terhadap trauma, seperti lipatan, area kontak, atau di daerah lipatan selangkangan. Reaksi ini terjadi beberapa hari setelah siklus pengobatan pertama kemoterapi (Remesh, 2012; Sibaud et al., 2016). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Margono, efek samping kemoterapi yang banyak terjadi adalah alergi sebanyak 15 pasien (10%) dan kejadian mual pada 11 pasien (7,3%) (Darmawan et al., 2019).

Kejadian efek samping dermatologi yang lain adalah kuku menghitam pada 23 pasien. Kejadian kuku menghitam mulai muncul pada kemoterapi siklus pertama sebanyak 5 pasien (10.6%). Kejadian paling tinggi pada siklus ke 3 sebanyak 7 pasien (14.9%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan perubahan kuku dengan takson sangat umum terjadi, dengan beberapa laporan melaporkan angka sebesar 89% setelah tiga siklus pengobatan. Keseluruhan kejadian perubahan kuku akibat takson telah diteliti secara sistematis; insiden semua tingkat adalah 43,7% dengan paklitaksel dan 34,9% dengan dosetaksel. Dosetaksel dan paklitaksel adalah agen kemoterapi yang paling sering menyebabkan perubahan kuku (Sibaud et al., 2016).

Gangguan gastrointestinal yang muncul dari penggunaan regimen paklitaksel-epirubisin-fluorourasil antara lain mual, diare, sembelit dan stomatitis. Kejadian paling tinggi pada penelitian ini adalah mual diikuti oleh stomatitis, sembelit dan diare. Kejadian mual mulai muncul setelah pasien menjalani kemoterapi pada siklus pertama sebesar 17 pasien (36%). Gangguan

gastrointestinal yaitu anoreksia, mual dan muntah bukan proses patologis melainkan proses fisiologis di mana tubuh berusaha untuk melepaskan diri dari zat beracun. Reaksi ini dikendalikan oleh refleksi di jalur *chemoreceptor trigger zone (CTZ)* di mana zat dilepaskan ke cairan *cerebrospinal fluid (CSF)* kemudian mengaktifkan *trigger zone*. Mual dimulai 4 sampai 6 jam setelah perawatan dan berlangsung selama 1 sampai 2 hari (Remesh, 2012).

Stomatitis merupakan kejadian efek samping tertinggi kedua yang dialami pasien setelah mual pada gangguan gastrointestinal sebesar 29 pasien (61.7%). Terjadi mulai siklus kedua kemoterapi dan kejadian tertinggi pada siklus kelima. Penyakit mulut sering terjadi pada subjek yang menjalani kemoterapi. Lapisan epitel yang biasanya berproliferasi menjadi rusak dan kecepatan pembaharuan lapisan mukosa melambat. Hal ini menyebabkan stomatitis, disfagia, diare, ulserasi mulut, esofagitis, dan proktitis disertai nyeri dan pendarahan. Berkembangnya stomatitis akibat suatu obat tergantung pada agen, dosis dan jadwal pemberian. Agen antikanker spesifik yang dapat menyebabkan stomatitis yaitu fluorouracil (Remesh, 2012).

Kejadian sembelit terjadi pada 13 pasien (27.6%) dan mulai muncul pada siklus pertama kemoterapi. Pada pasien kanker yang membutuhkan analgesik narkotik, konstipasi dapat menjadi masalah tersendiri. Opioid adalah agen utama yang dapat menyebabkan sembelit dengan menghambat kontraksi otot polos longitudinal dan sekresi waktu transit usus. Diare adalah efek samping yang umum dan diketahui dari banyak rejimen kemoterapi. Diperkirakan 50-80% pasien mengalami diare akibat kemoterapi dan 30% pasien mengalami diare tingkat 3 berdasar CTCAE. Regimen kemoterapi 5-fluorouracil dan paklitaksel sangat mungkin menyebabkan diare (O'Reilly et al., 2020; Remesh, 2012). Pada penelitian ini pasien yang mengalami kejadian diare sebesar 5 pasien (10.6%) muncul pada siklus kedua kemoterapi.

Neuropati akibat kemoterapi disebabkan oleh sejumlah besar obat sitotoksik. Agen spesifik seperti oksaliplatin dan paklitaksel dapat menyebabkan neuropati akut. Paklitaksel sering menimbulkan sindrom nyeri yang terjadi setelah pemberian kemoterapi. Gejala yang timbul artralgia atau mialgia. Gejala neuropati timbul sekitar 2 hingga 3 hari setelah pemberian dosis paclitaxel (Loprinzi et al., 2020). Hal ini sejalan dengan penelitian ini, dimana terlihat efek neuropati timbul semenjak kemoterapi siklus pertama. Keluhan yang timbul pada pasien adalah rasa nyeri pada otot dan persendian di kaki dan pergelangan tangan. Beberapa pasien juga mengeluhkan kram pada tangan setelah menjalani kemoterapi di siklus pertama.

## KESIMPULAN

Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi mingguan dengan regimen paklitaksel-epirubisin-fluorouracil mengalami efek samping obat hematologi dan non hematologi. Efek samping terbesar hematologi adalah anemia 70.2% dan efek samping terbesar non hematologi adalah rambut rontok 91.5%. Efek samping mulai muncul pada waktu yang berbeda-beda tiap siklusnya dan efek samping yang dialami pada periode waktu tertentu akan mengalami proses pemulihan. Peran farmasis sangat diperlukan untuk memberikan informasi dan edukasi kepada pasien terkait kejadian efek samping yang timbul akibat kemoterapi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada Direktur RSUD Kabupaten Temanggung yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah mendukung penelitian ini. Serta seluruh pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung dan tidak langsung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anan, K., Tanaka, M., Yoshinaga, Y., Maeda, S., Yamaguchi, Y., Hayashi, M., Tanaka, M., Kamata, Y., Mashino, K., Yamamoto, Y., Nishimura, J., Matsuo, S., Toyoshima, S., Tamura, K., Mitsuyama, S., & Kuyshu Breast Cancer Study Group. (2015). [Effect of weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant treatment for patients with triple-negative and luminal-type breast cancer—A multicenter study]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 42(1), 45–50.
- Ashariati, A. (2019). *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Airlangga University Press.

- Basuki, A. R., Perwitasari, D. A., & Hardiyanto, H. (2020). Adverse Drug Reactions (ADRS) Antikanker Pada Pasien Ca Mammae Yang Menjalani Kemoterapi Di RSUD Kota Yogyakarta. *Jurnal Health Sains: p-ISSN : 2723-4339 e-ISSN : 2548-1398, Vol. 1, No. 6.*
- Chan, J., Adderley, H., Alameddine, M., Armstrong, A., Arundell, D., Fox, R., Harries, M., Lim, J., Salih, Z., Tetlow, C., Wong, H., & Thorp, N. (2021). Permanent hair loss associated with taxane chemotherapy use in breast cancer: A retrospective survey at two tertiary UK cancer centres. *European Journal of Cancer Care, 30*(3).
- Darmawan, E., Reina, M., & Budi, R. (2019). Gambaran Hubungan Regimen Dosis dan Efek Samping Kemoterapi pada Pasien Kanker di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Periode Bulan Januari-Februari Tahun 2019. *Majalah Farmasetik, 15.*
- DiPiro, J. T. (Ed.). (2020). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* (Eleventh edition). McGraw Hill Medical.
- Dorr, V. J. (1998). A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Seminars in Oncology, 25*(5), 562–570.
- Kandoth, F., K, S., & M, D. (2017). Adverse Drug Reactions in Non-Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane and +/- Carboplatin and/or +/- Trastuzumab-based Regimens: A Prospective Cohort Study from Tertiary Care Teaching Hospital, South India. *iMedPub Journals, 2.* <https://www.imedpub.com/articles/adverse-drug-reactions-in-nonmetastaticbreast-cancer-patients-treated-withanthracyclinetaxane-and--carboplatinandor--trastuzumabba.pdf>
- Koczwara, B., Meng, R., Battersby, M., Mangoni, A. A., Spence, D., & Lawn, S. (2023). Comorbidities and their management in women with breast cancer—An Australian survey of breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer, 31*(4), 212.
- Kodati, D., Tirumala, S., Kantheti, R. K., & Thumma, J. P. R. (2019). A Retrospective Study on the Adverse Effects of Chemotherapy in Breast Cancer-A Multicenter Study. *Indian Journal of Pharmacy Practice, 12*(2), 111–116.
- Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., Kelley, M. R., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J. A., Schneider, B. P., Lavoie Smith, E. M., Smith, M. L., Smith, T. J., Wagner-Johnston, N., & Hershman, D. L. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 38*(28), 3325–3348.
- Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers, 13*(17), 4287.
- Nechuta, S., Lu, W., Zheng, Y., Cai, H., Bao, P.-P., Gu, K., Zheng, W., & Shu, X. O. (2013). Comorbidities and breast cancer survival: A report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. *Breast Cancer Research and Treatment, 139*(1), 227–235.
- O'Reilly, M., Mellotte, G., Ryan, B., & O'Connor, A. (2020). Gastrointestinal side effects of cancer treatments. *Therapeutic Advances in Chronic Disease, 11*, 204062232097035.
- Palappallil, D., Ramnath, S., & Gangadhar, R. (2017). Adverse drug reactions: Two years' experience from a tertiary teaching hospital in Kerala. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, 7*(4), 1.
- Paus, R., Haslam, I. S., Sharov, A. A., & Botchkarev, V. A. (2013). Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *The Lancet Oncology, 14*(2), e50–e59.
- Razis, E. D., & Fountzilas, G. (2001). Paclitaxel: Epirubicin in metastatic breast cancer – a review. *Annals of Oncology, 12*(5), 593–598.
- Remesh, A. (2012). Toxicities of anticancer drugs and its management. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 1*(1), 2.
- Senkus-Konefka, E., Cardoso, F., Douillard, J.-Y., Bramley, C., Longo, F., & jezdic, S. (2018). *Breast Cancer An ESMO guide for patients.* ESMO. <https://www.esmo.org/content/download/6593/114959/1/EN-Breast-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>



- Sibaud, V., Lebœuf, N. R., Roche, H., Belum, V. R., Gladieff, L., Deslandres, M., Montastruc, M., Eche, A., Vigarios, E., Dalenc, F., & Lacouture, M. E. (2016). Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *European Journal of Dermatology*, *26*(5), 427–443.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249.
- Zhu, W., & Xu, B. (2015). Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, *10*(8), e0136268.