

EFEKTIFITAS TERAPI ADVERSE DRUG REACTION ANEMIA PADA PASIEN KANKER OVARIUM YANG DIINDUKSI KEMOTERAPI

Edi Sutarmanto Ed¹, Aria Sanjaya², Elia Azani³
^{1,2,3}STIKES Ar-Rum

email: edi.sutarmanto27@gmail.com

Abstrak

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak wajar pada bagian jaringan tubuh manusia yang dapat mengakibatkan kematian pada penderitanya dan merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang serius di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Penanganan menggunakan regimen kemoterapi tersebut dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya Adverse Drug Reactions (ADRs) yang tinggi. Penelitian ini berfokus di efektivitas penanganan anemia akibat Adverse Drug Reactions (ADRs) pada pengobatan menggunakan regimen kemoterapi (Chemotherapy-induced anemia). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian dan jumlah kasus ADRs anemia pada pasien dan mengidentifikasi efektivitas penanganan ADRs anemia yang disebabkan oleh induksi kemoterapi (CIA). Penelitian ini menggunakan studi observasional bersifat deskriptif dengan pendekatan secara prospektif selama 4 bulan. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien kanker ovarium yang mendapatkan pengobatan kemoterapi minimal 1 siklus di ruang rawat inap. Penentuan ADRs anemia aktual yang terjadi dihitung probabilitasnya dengan menggunakan algoritma Naranjo. Data dikumpulkan dan dianalisis menggunakan Statistical Package for Social Science (SPSS). Hasil penelitian ini menunjukkan sebanyak 58 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, dimana total angka kejadian ADRs anemia sebanyak 41 (70,69%), pasien dan yang tidak mengalami kejadian ADRs anemia sebanyak 17 (29,31%) pasien. Penanganan ADRs anemia CIA yang diuji menggunakan SPSS didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ketepatan penanganan dan perbaikan gejala.

Kata Kunci : Anemia, *adverse drug reaction*, efektivitas.

EFFECTIVENESS OF ADVERSE DRUG REACTION ANEMIA THERAPY IN CHEMOTHERAPY INDUCED OVARIAN CANCER PATIENTS

Abstract

Cancer is an abnormal growth of cells in the tissues of the human body which can result in the death of the sufferer and is a serious health problem throughout the world, including in Indonesia. Treatment using this chemotherapy regimen can cause a high possibility of Adverse Drug Reactions (ADRs). This study focuses on the effectiveness of treating anemia due to adverse drug reactions (ADRs) in treatment using chemotherapy regimens (chemotherapy-induced anemia). The purpose of this study was to determine the incidence and number of cases of anemia ADRs in patients and identify the effectiveness of treatment for ADRs anemia caused by chemotherapy treatment (CIA). This study used a descriptive observational study with a prospective approach for 4 months. The sample inclusion criteria were ovarian cancer patients who received at least 1 cycle of chemotherapy treatment in an inpatient room. Probability of actual anemia ADRs that occurs is calculated using the Naranjo algorithm. Data was collected and analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS). The results of this study showed that 58 samples met the inclusion criteria, where the total incidence of anemia ADRs was 41 (70,69%), patients and 17 (29,31%) patients did not experience anemia ADRs. The treatment of CIA anemia ADRs tested using SPSS concluded that there was a significant relationship between the accuracy of treatment and symptom improvement.

Keywords: Anemia, adverse drug reactions, effectiveness

Pendahuluan

Kanker menjadi salah satu penyakit yang mematikan karena banyaknya pasien yang terlambat ditangani oleh tenaga medis, penyebabnya dikarenakan pasien tidak memeriksakan diri sedini mungkin sehingga kebanyakan pasien saat memeriksakan diri ke unit kesehatan sudah dalam keadaan stadium III dan IV.^{1,2}

Pasien yang telah melakukan pemeriksaan dan didiagnosa kanker ovarium, akan mendapatkan penanganan diantaranya dengan kemoterapi. Kemoterapi merupakan serangkaian pengobatan yang menggunakan zat aktif yang dapat merusak jaringan sel kanker dan sel tubuh yang normal, sehingga penggunaan kemoterapi harus dievaluasi dan dimonitoring secara ketat, salah satu yang harus dimonitoring adalah *adverse drug reactions*. *Adverse drug reactions* adalah efek yang tidak diinginkan dari suatu pengobatan yang digunakan secara klinis dengan dosis lazim. Reaksi obat yang merugikan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan menyebabkan morbiditas yang cukup tinggi bahkan

sampai menyebabkan kematian.³

Anemia merupakan salah satu *adverse drug reactions* pada pengobatan kanker. Anemia berasal dari kata Yunani “*anaimia*” yang berarti kekurangan darah, mengacu pada penurunan kapasitas pembawa oksigen dalam darah dan umumnya dikaitkan dengan kanker. Anemia adalah kelainan hematologi yang paling umum dan persisten pada pasien onkologi. *Kemoterapi-induced anemia* (CIA) adalah konsekuensi dari invasi ganas jaringan normal yang menyebabkan kehilangan darah, infiltrasi sumsum tulang dengan gangguan erythropoiesis, dan defisiensi besi fungsional sebagai konsekuensi dari inflamasi.⁴

Aktifitas monitoring *adverse drug reactions* anemia serta pelaporannya adalah salah satu kewajiban farmasi klinis atau apoteker sebagai healthcare provider.⁵

Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasional study, observasi data diambil secara prospektif selama 4 bulan dan diolah dalam bentuk data dan tabel untuk menyajikan temuan terhadap kejadian

adverse drug reactions yang terjadi serta efektivitas penanganan *adverse drug reactions* anemia. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker ovarium. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah total sampling, Sampel penelitian yaitu seluruh pasien dengan diagnosa kanker ovarium di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Analisis data menggunakan bivariat dengan menggunakan SPSS.

Hasil dan Pembahasan

1. Kajian Efek *Adverse Drug Reactions* Anemia

Subjek penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis utama kanker ovarium yang menjalani kemoterapi. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan didapatkan 58 pasien memenuhi kriteria. Hasil penelitian ini menunjukkan sebanyak 58 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, dimana total angka kejadian ADRs anemia sebanyak 41 (70,69%), pasien dan yang tidak mengalami kejadian ADRs anemia sebanyak 17 (31,03%) pasien. Metode analisis yang di gunakan adalah analisis bivariat.

Tabel 1. Jenis-Jenis *Adverse Drug Reaction* Pada Pasien Kanker Ovarium

No	ADR yang Muncul	Frekuensi ADR	%	Keterangan
1	Mual (subjektif)	45	77,59%	Pasien mengeluh mual setelah kemoterapi
2	Anemia (subjektif dan objektif)	41	70,69%	Pasien mengeluh pusing, mata berkunang-kunang dan lemes selesa kemoterapi dan di dukung nilai lab Hb <12 g/dL
3	Rontok (subjektif)	36	62,07%	Pasien mengalami rontok selesham kemoterapi
4	Kurang nafsu makan/ <i>anoreksia</i> (subjektif)	28	48,28%	Pasien mengeluh tidak nafsu makan setelah menjalani kemoterapi
5	Muntah (subjektif)	27	46,55%	Pasien muntah 1 kali atau lebih setelah kemoterapi
6	kram/kesemutan (neuropati perifer) (subjektif)	24	41,38%	Pasien mengeluh kaki atau tangan merasa kram dan atau kesemutan
7	<i>Leukopenia</i> (objektif)	16	27,59%	Diagnosa paramedis dan atau nilai lab dibawah ambang batas normal 4,5-11 ribu/uL
8	Lain-lain	1-14	1,72-24,14%	

Perbandingan Penelitian yang di lakukan oleh Rani, G dkk pada tahun 2017 tentang reaksi ADRs yang terjadi pada 94 pasien kanker di suatu rumah sakit menghasilkan kesimpulan bahwa reaksi obat yang paling umum terjadi pada pengobatan kanker yang salah satunya kanker ovarium adalah alopecia (45%), diikuti oleh reaksi dermatologis (19%), sensasi tingling (17%), leukopenia (16%), mual/muntah (16%), anemia (13%) dan tromboflebitis (5%).⁶

Pengumpulan data dilakukan secara prospektif kepada pasien dan keluarga pasien dengan mempertimbangkan aspek klinis serta nilai laboratorium. Penentuan penilaian kuantitatif dan kualitatif pada Algoritma naranjo didasarkan pada nilai skor dari 10 pertanyaan yang dianalisis berdasarkan keadaan pasien yang kemudian dijumlahkan agar bendapatkan kesimpulan berupa skor yang akan menentukan bahwa ADR tersebut

Possible atau Probable.

2. Penatalaksanaan Penanganan Adverse Drug Reactions Anemia

Pada penelitian ini, pasien menggunakan 2 kombinasi kemoterapi untuk menangani kanker ovarium dari stadium I sampai dengan IV. Kombinasi kemoterapi lebih efektif dibandingkan penggunaan tunggal, akan tetapi penggunaan 2 kombinasi atau lebih dapat menimbulkan resiko terjadinya ADRs lebih tinggi. Pengobatan kanker ovarium pada RSUD Moewardi Surakarta menggunakan kombinasi carboplatin dan paclitaxel atau kombinasi antara paclitaxel dan cisplatin. Menurut Guidelines NCCN 2017, kombinasi carboplatin dan paclitaxel dapat digunakan pada pasien dengan stadium IA-IC sebanyak 3-6 siklus, dan kombinasi tersebut juga dapat digunakan untuk pasien dengan stadium II-IV selama 6-8 siklus, sedangkan untuk kombinasi paclitaxel dan cisplatin digunakan untuk pasien dengan stadium II-IV selama 6 siklus.⁷

Chemotherapy Induced Anemia (CIA) lazim terjadi pada 30% hingga 90% dari pasien kanker yang menerima pengobatan kemoterapi. Penanganan anemia dapat dicapai dengan mengobati etiologi yang mendasari atau dengan memberikan perawatan suportif yang mungkin memerlukan transfusi *Packed Red Blood Cells* (PRBC) atau pemberian *Erythropoiesis Stimulating Agents* (ESA), dengan atau tanpa suplementasi zat besi.^{4,8} Pada penelitian ini kasus terjadinya anemia pada pasien yang menerima pengobatan kemoterapi kanker ovarium masuk dalam peringkat 2 besar dalam hal frekuensi kejadian, anemia terjadi di 41 (70,69%), pasien dari total 58 pasien.

a. Regimen kemoterapi yang menyebabkan anemia.

Protokol pengobatan kanker ovarium pada RSUD Moewardi Surakarta, rata-rata menggunakan kombinasi paclitaxel dan cisplatin atau paclitaxel dan carboplatin. Ketiga regimen kemoterapi tersebut

memiliki potensi terjadinya anemia yang tinggi, data tersebut diterbitkan dari BC-Cancer Agency 2018, dapat dilihat dari tabel dibawah ini:

Tabel 2. Persentasi Kejadian Anemia pada Regimen Kemoterapi Kanker Ovarium.⁹

Regimen	Kejadian (%)
Carboplatin	71
Paclitaxel	62 – 78
Cisplatin	25 - 30

b. Klasifikasi Derajat Anemia

Tabel 3. Skala Anemia dari National Cancer Institute.⁷

Grade	Tingkat Keparahan	Skala (kadar hemoglobin dalam g/dL)	Jumlah (n=58 pasien)	Persentase (%)
0	Batas normal	12-16 g/dL untuk wanita dan 14-18 g/dL untuk pria	17	29,31
1	Ringan	10 – hingga batas normal	16	27,59
2	Sedang	8 – <10 g/dL	21	36,21
3	Parah	6,5 – <8 g/dL	3	5,17
4	Mengancam jiwa	< 6,5 g/dL	1	1,72

Klasifikasi derajat anemia yang di keluarkan oleh *National Cancer Institute* menggambarkan tingkatan keparahan anemia menurut satuan g/dL dalam darah, semakin rendah angka hemoglobin (Hb) dalam darah maka semakin tinggi resiko terhadap kelangsungan hidup (dapat dilihat di tabel 3). Anemia adalah status klinis yang dibedakan dengan penurunan massa eritrosit dengan jumlah hemoglobin (Hb) dan hematokrit yang rendah, hemoglobin (Hb) berfungsi untuk mendistribusikan oksigen yang dibutuhkan oleh seluruh tubuh, oleh karena itu ketersediaan hemoglobin (Hb) dalam tubuh sangatlah penting.¹⁰

Dari data tabel 3 pasien yang menjalani kemoterapi dan mengalami ADRs anemia sebanyak 41 (70,69%), pasien dari total 58 pasien yang menjadi sampel, terbagi menjadi 3 tingkat keparahan diantaranya ringan 15 pasien (25,86%), sedang 21 pasien (36,21%), parah 3 pasien

(5,17%) dan mengancam jiwa sebanyak 1 pasien (1,72%), sisanya dalam batas normal sebanyak 18 pasien (31,03%).

c. Efektifitas penanganan anemia

Penentuan ketepatan pemberian terapi anemia dapat dilihat dari terjadinya perbaikan nilai Hb pada pasien dan obat yang diberikan kepada pasien. Perubahan nilai Hb didapat dari hasil laboratorium dan gejala-gejala anemia yang dikeluhkan pasien diperoleh melalui wawancara langsung. Dasar guidelines penentuan pemberian terapi diambil dari NCCN 2018.¹¹ Peneliti mengelompokan data menjadi 4 bagian diantaranya:

- 1) Pasien yang mendapatkan terapi anemia yang tepat sesuai pedoman guidelines dan pasien mengalami perbaikan nilai Hb (persilangan antara tepat penanganan dan terjadi perbaikan Hb).
- 2) Pasien yang mendapatkan terapi anemia yang tepat sesuai pedoman guidelines, namun pasien tidak mengalami perubahan Hb yang berarti (persilangan antara tepat penanganan dan tidak terjadi perbaikan Hb).
- 3) Pasien yang mendapatkan terapi anemia akan tetapi terapi yang diberikan tidak sesuai dikarenakan kurang dosis atau tidak tepat dalam pemberian terapi akan tetapi pasien mengalami perbaikan Hb (persilangan antara tidak tepat penanganan dan terjadi perbaikan Hb).
- 4) Pasien mendapatkan terapi anemia yang tidak tepat dikarenakan kurang dosis, tidak tepat dalam pemberian terapi atau tidak diberikan terapi dan pasien tidak mengalami perbaikan nilai Hb (persilangan antara tidak tepat penanganan dan tidak terjadi perbaikan Hb).

Tabel 4. Nilai Statistik chi square untuk Efektivitas Penanganan Anemia

Respon	Terjadi perbaikan Hb	Tidak terjadi perbaikan Hb	P	Total
Tepat penanganan	32	6	0,008	38
Tidak tepat penanganan	0	3		3
Total ADR anemia	32	9		41
Tidak ada ADR				17
Total				58

Hasil analisis bivariat diketahui bahwa variable tepat penanganan dan tidak tepat penanganan, berpengaruh terhadap perbaikan nilai Hb. Berdasarkan ketepatan pemberian terapi anemia yang dianalisis dengan chisquare, didapat nilai (P) < 0,05 yaitu 0,008 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ketepatan penanganan anemia dengan perbaikan nilai Hb yang terjadi pada pengobatan kemoterapi kanker ovarium di RSUD Moewardi Surakarta, hasil dapat di lihat pada tabel 4.

d. Penanganan Anemia

Anemia merupakan ADR nomer 2 yang sering muncul dalam penelitian ini, dari data yang didapatkan anemia terjadi sebanyak 41 kali dari total 58 pasien (70,69%), lebih dari setengah pasien mengalami anemia. Menurut (*guideline* NCCN, 2018) *Chemotherapy-Induced Anemia* (CIA) lazim terjadi pada 30% hingga 90% dari pasien kanker yang menerima pengobatan kemoterapi. Tingkat keparahan anemia yang terjadi pada pasien yang menjalani kemoterapi pun berbeda-beda, dari yang menderita anemia ringan sebanyak 15 pasien, anemia sedang 21 pasien, parah 3 pasien dan yang mengancam jiwa sebanyak 1 pasien.

Dilihat dari tabel 4 menunjukan bahwa 41 kasus terjadinya ADR anemia terdapat 38 pasien yang tepat dalam penanganan, sedangkan 3 pasien lainnya tidak tepat dalam penanganannya. Ketidaktepatan penanganan pada 3 pasien tersebut dikarenakan pemberian vitamin B12 dan asam folat tidak diberikan pada pasien yang mengalami anemia ringan dengan rentang Hb 10-11,9 g/dL, sedangkan untuk penanganan pasien dengan Hb < 10 g/dL pihak rumah sakit telah melakukan sesuai pedoman rumah sakit dan guideline NCCN, 2014. Penanganan yang dilakukan oleh RSUD Moewardi Surakarta, dalam menangani ADR anemia dengan cara memberikan tranfusi darah berupa *Packed Red Cell* (PRC) untuk pasien yang memiliki nilai Hb <10 g/dL. Dalam pedoman Rumah Sakit, pasien yang menjalani kemoterapi wajib memiliki nilai Hb diatas 10 g/dL. Sedangkan pasien yang memiliki Hb dengan rentang 10 g/dL-11,9 g/dL, pihak rumah sakit memberikan vitamin B komplek yang mengandung vitamin B12 dan asam folat. Menurut *guideline* NCCN 2014 pada penanganan *Chemotherapy Induced Anemia* (CIA) terdapat 2 rekomendasi penanganan diantaranya adalah dengan pemberian *Erythropoiesis Stimulating Agents* (ESA) dengan atau tanpa suplemen zat besi atau menggunakan tranfusi darah berupa *Packed Red Cell* (PRC), sedangkan untuk, kasus tertentu dapat diberikan suplemen vitamin B12 dan asam folat. Dari data yang didapat, pihak RSUD Moewardi Surakarta telah sesuai prosedur ketentuan rumah sakit dan *guideline* NCCN 2014.⁴

Kesimpulan

Dari hasil pembahasan pada penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Penanganan yang dilakukan oleh RSUD Moewardi Surakarta, dalam kasus anemia yang diinduksi kemoterapi telah

sesuai dengan rekomendasi *guideline National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dengan memberikan tranfusi darah berupa *packed red cell* (PRC) untuk pasien yang memiliki nilai Hb <10 g/dL, sedangkan pasien yang memiliki Hb dengan rentang 10 g/dL-11,9 g/dL, pihak rumah sakit memberikan vitamin B komplek yang mengandung vitamin B12 dan asam folat.

2. Berdasarkan analisis bivariat, ketepatan pemberian terapi anemia yang dianalisis dengan chi square, didapat nilai (P) < 0,05 yaitu 0,008 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ketepatan penanganan anemia dengan efektifitas penanganan yang ditandai dengan perbaikan nilai Hb yang terjadi pada pengobatan kemoterapi kanker ovarium.

Daftar Pustaka

1. Liu, X., Chan, D., & Ngan, H. Mechanisms of Chemoresistance in Human Ovarian Cancer at a Glance. *Gynecology & Obstetrics*. 2012; 2(3): 1000e104. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.1000e104>
2. Rani, G., Aruna, T. B. P., Arumugam, Meenakshi, B., & J, E. R. Study Of *Adverse Drug Reactions* To Chemotherapeutic Agents. 2017; 4(8): 831–836.
3. Schartz, S. N., & Weber, R. J. *Adverse drug reactions*. 2015; 229–267. Retrieved from <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015/B2.SampleChapter.pdf>
4. Guidelines NCCN. (2014). Cancer- and Induced Anemia.
5. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. 2012; 8–12. <https://doi.org/10.1007/s13546-011-0393-1>
6. BC Cancer Agency. Carboplatin. 2014; 1–9. Retrieved from http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/31E5B9AC-782D-4942-BC31-CA2B0012F3CA/67832/Carboplatinmonograph_1Jan2014.pdf
7. Guidelines NCCN. Ovarian Cancer. 2017; 1–100. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-547-7>
8. Xu, L., Page, J. H., Cannavale, K., Sattayapiwat, O., & Rodriguez, R. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy 2010 – 2013. 2016; 61–71.
9. BC-Cancer Agency. Paclitaxel. BC Cancer Drug Manual©. 2018; 1–10. Retrieved from http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug_Index/Paclitaxel_monograph.pdf
10. Madeddu, C., Gramignano, G., Astara, G.,

- Demontis, R., Sanna, E., Atzeni, V., & Macciò, A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. 2018; 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01294>
11. Guidelines NCCN. Cancer and Induced Anemia. 2018.