

Ketepatan Obat, Dosis, dan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit X Jawa Barat Periode 2019-2021

Appropriate Use of Medicines, Doses, and Potential Drug Interactions in Lung Cancer Patients at X Hospital West Java for the 2019-2021 Period

Numlil Khaira Rusdi*, Evi Novita Sari, Nora Wulandari

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof Dr. Hamka, Jakarta

*Email Korespondensi: numlil_khaira@yahoo.com

Abstrak

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Di Indonesia, Kanker paru merupakan jenis kanker dengan kasus baru tertinggi dan penyebab utama kematian pada penduduk laki-laki dan perempuan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ketepatan regimen kemoterapi serta potensi interaksi obat pada pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dari data rekam medik pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021. *Toolkit* yang digunakan NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2021, Formularium Nasional (Fornas) 2019, dan *Drugs Interaction Checker* yaitu www.drugs.com. Berdasarkan regimen obat yang digunakan terdapat 94 pasien (89,52%) tepat obat, dan 71 pasien (67,62%) tepat dosis. Hasil penelitian menunjukkan regimen yang tidak tepat yaitu carboplatin-etoposid 6 pasien (54,50%), cisplatin-doxorubicin 1 pasien (9,10%), carboplatin-vinorelbin 1 pasien (9,10%). Dari total keseluruhan pasien terdapat potensi interaksi obat sebanyak 482 kasus. Interaksi obat yang terjadi pada tingkat signifikansi mayor sebanyak 34 kasus (7,05%), tingkat signifikansi moderat sebanyak 425 kasus (88,17%) dan tingkat signifikansi minor 23 kasus (4,78%).

Kata Kunci: Kanker Paru, Obat, dosis, Interaksi obat

Abstract

Lung cancer is the most common disease found in the world and is one of the biggest causes of mortality in cancer. Lung cancer is the main cause of death from cancer in the male population and also has a fairly high percentage of new cases in the female population. This study aims to analyze the

accuracy of chemotherapy regimens and the potential for drug interactions in lung cancer patients at X Hospital West Java for the 2019-2021 period. This study used a descriptive method with a retrospective data collection technique from medical records of lung cancer patients at Hospital X West Java for the 2019-2021 period. The toolkit were NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2021, National Formulary 2019, and Drugs Interaction Checker (www.drugs.com). Based on the drug regimen used, 94 patients (89.52%) got the right medication, and 71 patients (67.62%) got the right dose. The regimen was inappropriate, namely carboplatin-etoposide in 6 patients (54.50%), cisplatin-doxorubicin in 1 patient (9.10%), carboplatin-vinorelbine in 1 patient (9.10%). There were 482 cases of potential drug interactions. Drug interactions occurred at a major significance level was 34 cases (7.05%), a moderate significance level was 425 cases (88.17%) and a minor significance level was 23 cases (4.78%).

Keywords: Lung Cancer, medicine, dose, Drug interactions

Received: 02 March 2023

Accepted: 02 May 2023

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1754>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

How to Cite:

Numlil Khaira Rusdi, N.K., Sari, E.N., Wulandari, N., 2023. Ketepatan Obat, Dosis, dan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit X Jawa Barat Periode 2019-2021. *J. Sains Kes.*, 5(3). 313-323. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1754>

1 Pendahuluan

Kanker paru menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di dunia dengan total kematian 1,69 juta jiwa [1]. Sekitar 14% dari seluruh kanker adalah kanker paru-paru [1]. Di Indonesia, kanker paru juga penyebab utama kematian dengan persentase kasus baru cukup tinggi pada penduduk perempuan, yaitu sebesar 13,6% dan kematian akibat kanker paru sebesar 11,1% [2].

Pengobatan kanker paru tergantung pada berbagai faktor, diantaranya jenis kanker, lokasi kanker pada tubuh, stadium, dan status kesehatan pasien. Secara umum, pengobatan kanker ditujukan untuk membunuh sel kanker, mengangkat sel kanker melalui tindakan operasi, atau mencegah agar sel kanker tidak

mendapatkan sinyal yang dibutuhkan untuk proses pembelahan sel [3].

Pada tahap awal, kanker paru sulit dideteksi dan biasanya tanpa gejala. Adanya sel tumor dapat menghambat dan menghentikan fungsi normal paru. Besarnya ukuran paru juga merupakan salah satu yang menyebabkan kanker tumbuh tidak terdeteksi dan tanpa gejala. Penyakit ini baru bisa dideteksi setelah kanker mencapai stadium lanjut [4].

Data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan menunjukkan insiden kanker paru meningkat lebih dari 5 kali lipat dalam waktu 10 tahun terakhir dan sebagian besar penderita datang pada stadium lanjut (IIIB/IV) [4]. Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru

merupakan kasus terbanyak pada laki laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan, serta merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data registrasi kanker Rumah Sakit Dharmais tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus, dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%).

Pendekatan diagnosis, stadium dan pemilihan jenis terapi yang tepat sangat ditentukan oleh tingkat keganasan penyakit pasien. Berdasarkan pengetahuan gejala klinis kanker paru memungkinkan pemilihan terapi terbaik maka diperlukan diagnosis dan pemeriksaan lebih lanjut, untuk pemilihan regimen terapi yang tepat agar dapat meminimalkan resiko dan efek yang merugikan seperti resistensi dan toksisitas [5].

Penelitian yang dilakukan oleh Jayanti pada tahun 2013 mengenai evaluasi penggunaan kemoterapi pada pasien kanker paru menggunakan standar dari National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tahun 2009-2010 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit "X" Jawa Barat, menyimpulkan bahwa ketepatan indikasi sebanyak 72 pasien (100%) tepat indikasi, berdasarkan ketepatan obat sebanyak 50 pasien (69,44%) tepat obat, yang tidak tepat obat sebanyak 22 pasien (30,56%), berdasarkan ketepatan dosis yang memiliki dosis kurang sebanyak 4 pasien (5,56%), yang memiliki dosis lebih sebanyak 13 pasien (18,66%) dan yang tidak tepat dosis sebanyak 55 pasien (76,38%) [6].

Pengobatan kanker dikenal dengan beberapa cara, salah satunya dengan kemoterapi, yaitu pengobatan dengan menggunakan obat-obatan yang dapat menghambat atau membunuh sel-sel kanker. Pengobatan dengan kemoterapi biasanya menggunakan satu atau lebih obat, sehingga dapat menimbulkan efek samping dan interaksi obat yang tidak diinginkan. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Darmais ditemukan 70,1% subjek uji mengalami ROTD (reaksi obat yang tidak diinginkan) dan 66,2% subjek uji berpotensi mengalami ROTD [7].

Rumah Sakit X Jawa Barat merupakan rumah sakit tipe B. Berdasarkan data yang didapat dari buku registrasi kunjungan harian di bagian rekam medik Rumah Sakit X Jawa

Barat dapat diketahui adanya peningkatan jumlah kasus pasien kanker paru pada tiap tahunnya. Ketepatan regimen pengobatan dapat dipengaruhi oleh diagnosis, pemilihan terapi dan pemberian terapi. Evaluasi regimen pengobatan ditujukan untuk menjamin agar obat yang digunakan tepat, aman dan efisien. Berdasarkan latar belakang diatas, maka penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui evaluasi regimen pengobatan dan kemungkinan terjadinya interaksi obat pada pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif, yang diambil dari data rekam medik pada pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien kanker paru yang mendapatkan pengobatan di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021, dan kriteria eksklusi adalah pasien kanker paru yang mendapatkan pengobatan dengan data rekam medik tidak lengkap, seperti tidak terdapat diagnosa lengkap, jenis stadium, data umur, berat badan, gambaran pengobatan kanker paru, dan pasien berhenti pengobatan dikarenakan meninggal di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021.

Data yang diambil adalah karakteristik pasien, keluhan, pemeriksaan penunjang, diagnose, dan data obat pasien (jenis obat, dosis, aturan pakai, siklus obat kemoterapi). Data pengobatan dianalisis berdasarkan ketepatan obat, dosis, dan potensi interaksi obat menggunakan literatur *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021*, Fornas 2019, dan *Drug Interactions Cheker (Drugs.com,2022)*.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakteristik Pasien

Selama periode tahun 2019-2021 terdapat pasien kanker paru dengan jumlah 105 pasien memenuhi kriteria inklusi di Rumah Sakit X Jawa Barat (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Paru Di Rumah Sakit X Jawa Barat Periode 2019-2021

Karakteristik	Jumlah	Presentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	80	76,2
Perempuan	25	23,8
Total	105	100
Usia		
<40	18	17,1
41-50	31	29,5
51-60	45	42,9
>60	11	10,5
Total	105	100
Jenis kanker		
Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil	11	10,5
Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil	15	14,3
Adenokarsinoma	57	54,3
Karsinoma Sel Skuamosa	22	20,9
Total	105	100
Stadium		
II A	1	0,9
II B	3	2,9
III A	6	5,7
III B	17	16,2
IV	78	74,3
Total	105	100

Karakteristik pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 berdasarkan jenis kelamin diperoleh hasil sebagian besar pasien kanker paru berjenis kelamin laki-laki (76,2%). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dari pada jenis kelamin perempuan [6].

Kanker paru merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh laki-laki meskipun angka kejadian pada perempuan cenderung meningkat, hal ini berkaitan dengan dengan gaya hidup terutama kebiasaan merokok [8]. Faktor resiko kanker paru lainnya adalah polusi udara, paparan zat karsinogenik di tempat kerja seperti asbestos, kromium, hidrokarbon polisiklik dan gas radon yang ditemukan secara alami dalam batu, air tanah dan tanah serta perokok pasif [9].

Perokok pasif adalah bukan perokok tetapi seseorang yang dapat menghirup asap rokok dari orang lain yang menyebabkan sistem pernapasan pada perokok pasif terganggu, salah satu perokok pasif yaitu wanita yang hidup dengan pasangan perokok aktif dan memiliki risiko kanker paru 2-3 kali lipat [10].

Karakteristik umur pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat pada periode 2019-2021 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien kanker paru berusia 51-60 tahun (42,86%). Hal tersebut sesuai dengan

pernyataan dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) yang menyebutkan bahwa usia >40 tahun merupakan usia yang memiliki risiko tinggi terjadinya kanker paru [11].

Risiko kanker paru dapat mengalami peningkatan dengan bertambahnya usia. Semakin bertambah usia, maka seseorang akan memiliki resiko semakin terpapar oleh asap rokok atau polusi udara dan zat karsinogenik yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan terjadinya penurunan dalam perbaikan sel. Kerusakan sel selama bertahun-tahun akan berkembang menjadi kanker [12].

Merokok dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan ekspose terhadap zat karsinogenik seperti tar dan zat pemicu tumor yang masuk ke dalam tubuh melalui hisapan rokok. Asap rokok mengandung campuran beracun lebih dari 7000 bahan kimia, sekitar 70 di antaranya diklasifikasikan sebagai karsinogenik atau penyebab kanker. Hal itu termasuk arsenik, benzene, cadmium, kromium, formaldehida, N-nitrosamin, nikel, dan vinil klorida. Ketika terpapar bahan kimia ini dan bahan kimia lainnya dalam asap rokok, sel-sel paru bisa mulai bermutasi dan membentuk tumor kanker [13].

Jenis kanker paru terbanyak di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 yaitu adenokarsinoma (54,28%). Adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru yang termasuk kedalam kategori kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK = *non small cell lung cancer*). Penelitian yang dilakukan oleh Putra, dkk., [14] menyebutkan bahwa sebagian besar pasien kanker paru adenokarsinoma merupakan jenis karsinoma terbanyak dibandingkan yang jenis lain yaitu 20 kasus (46,5%) dari total 43 pasien. Penelitian lain di Poli Paru RSUP Dr M Djamil Padang menyebutkan bahwa adenokarsinoma merupakan jenis kanker terbanyak yaitu 22 pasien (33,3%) [15].

Adenokarsinoma adalah subtype karsinoma paru, terjadi pertumbuhan tidak terkendali pada sel epitel bronkus yang abnormal yang kemudian dapat bermetastasis ke organ lain. Adenokarsinoma merupakan tipe karsinoma paru yang paling sering terjadi hampir setengah dari seluruh kejadian karsinoma paru dan berhubungan dengan kebiasaan merokok [16].

Dilihat dari sejarahnya, rokok pertama didunia dibuat menggunakan tembakau yang dibungkus dengan daun tembakau itu sendiri, kertas, daun jagung, atau daun aren. Rokok yang digunakan dengan membungkus tembakau ini dikenal dengan sebutan rokok putih. Rokok-rokok ini dibakar dan dihisap secara mendalam untuk memenuhi kepuasan akan nikotin yang terdapat didalam tembakau. Penghisapan dalam menyebabkan zat-zat hasil pembakaran masuk ke dalam saluran nafas besar (trakea), sehingga banyak ditemukannya kanker paru karsinoma tipe skuamosa.

Di masa sekarang, banyak ditemukan rokok yang menggunakan filter. Rokok yang menggunakan filter ini dapat menyaring zat-zat hasil pembakaran menjadi lebih halus, sehingga zat-zat tersebut dapat mencapai perifer bronkus dan menyebabkan munculnya sel kanker karsinoma tipe adenokarsinoma [15].

Berdasarkan hasil penelitian pada pasien dengan diagnosa kanker paru dan telah melakukan terapi dengan regimen kemoterapi di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021, penderita kanker paru stadium 4 menduduki persentase terbesar dibandingkan dengan stadium yang lainnya (74,29%), urutan kedua dengan stadium 3B (16,19%).

Hasil ini memperlihatkan kecenderungan bahwa pasien kanker paru yang datang ke rumah sakit berada pada stadium lanjut, bukan pada stadium awal. Hasil penelitian lain menyebutkan bahwa pasien kanker paru stadium IV memiliki persentase paling besar dibandingkan dengan stadium yang lainnya (59,72%) [6]. Penelitian lain di RSUD Dr. Zainoel Abidin periode Juli–Oktober 2018 menyebutkan bahwa pasien kanker paru terbanyak adalah pasien dengan stadium IV (42,4%) [17]. Penelitian oleh Harahap didapatkan bahwa sebagian besar pasien kanker paru berada pada stadium IV (62,7%) [18].

Pada umumnya, hampir 70% pasien kanker paru datang dengan gambaran gejala lokal akibat tumor dan adanya metastasis. Hal ini disebabkan gambaran awal perjalanan klinik biasanya bersifat asimtomatik (tanpa gejala). Apabila pasien sudah menunjukkan gejala, berarti pasien sudah berada di stadium lebih lanjut [18].

Stadium pada kanker paru-paru ditentukan oleh lokasi dari sel kanker, ukuran dari sel kanker, dan apakah sel kankernya telah

menyebar dari tempat asal sel nya. Pada stadium lanjut seperti stadium 3A, sel kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening yang jauh dari area yang terkena sel kanker atau sel kanker ditemukan di kelenjar getah bening dekat area yang terkena sel kanker dan sudah menyebar ke daerah lain seperti dinding dada atau di tengah dada dan pada stadium 3B sel kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening di sisi lain dari dada atau ke kelenjar getah bening di atas tulang selangka atau ada lebih dari satu tumor di paru-paru atau kanker sudah berkembang di area lain dari bagian dada, seperti di hati, esofagus atau terdapat cairan berisikan sel kanker yang mengelilingi paru-paru, lalu pada stadium 4 sel kanker sudah menyebar ke bagian tubuh yang lain seperti hati, tulang, dan otak [3].

3.2 Profil Penggunaan Obat Kemoterapi.

Pengobatan untuk pasien kanker paru dapat diberikan secara kemoterapi tunggal maupun kombinasi [19]. Kemoterapi kombinasi lebih efektif dari pada obat tunggal, karena kemoterapi kombinasi dapat meningkatkan kemampuan antikanker dalam membunuh sel kanker dengan toksisitas yang lebih rendah, dan efektif terhadap sel tumor yang heterogen, serta dapat memperlambat atau mencegah resistensi [3].

Tabel 2. Profil Penggunaan Regimen Pada Pasien Kanker Paru Di Rumah Sakit X Jawa Barat Periode 2019-2021

Regimen Kemoterapi	Jumlah Pasien	%
Cisplatin-Etoposid	25	23,81
Cisplatin-Paclitaxel	16	15,24
Cisplatin-Doxcetaxel	10	9,52
Cisplatin-Gemcitabin	10	9,52
Cisplatin-Doxorubicin	1	0,95
Cisplatin-Vinorelbin	8	7,62
Carboplatin-Paclitaxel	12	11,44
Carboplatin-Etoposid	9	8,58
Carboplatin-Gemcitabin	10	9,52
Carboplatin-Vinorelbin	1	0,95
Carboplatin-Doxcetaxel	1	0,95
Doxorubicin-Vinkristin-Cyclophosphamid	1	0,95
Bevacizumab	1	0,95
Total	105	100

Penggunaan kemoterapi pada pasien kanker paru bervariasi sesuai dengan standar dari *National Comprehensive Cancer Network* 2021 (NCCN) dan Fornas 2019. Sebelum

dilakukan terapi, pasien diperiksa terlebih dahulu untuk menentukan obat apa yang tepat diberikan pada pasien tersebut [20]. Faktor yang perlu diperhatikan dalam pemilihan obat kanker adalah jenis kanker, jumlah populasi kanker, siklus pertumbuhan sel kanker, dan kondisi klinis pasien [21]. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 4–6 siklus setiap 21 hari agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima [22]. Dari 105 pasien terdapat 6 pasien yang mendapatkan kemoterapi lebih dari 6 (9 siklus), hal ini dikarenakan hasil evaluasi pada siklus keenam kondisi tumor belum menunjukkan adanya perbaikan.

Dari hasil penelitian, dapat dilihat bahwa sebagian besar pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat mendapatkan terapi dengan regimen cisplatin-etoposid (23,81%). Ada beberapa jenis kemoterapi yang dapat diberikan pada pasien kanker paru, lini pertama biasanya diberikan kepada pasien yang belum pernah menerima pengobatan kemoterapi sebelumnya (*chemo naive*). Kelompok ini terdiri dari kemoterapi berbasis platinum dan yang tidak berbasis platinum. Pilihan utama obat berbasis platinum adalah cisplatin diikuti dengan carboplatin. Efek samping cisplatin yang sering ditemukan adalah toksisitas gastrointestinal. Pada pasien yang mengalami efek samping dengan cisplatin, dapat diganti dengan carboplatin. Kemoterapi ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien usia lanjut atau dengan komorbiditas berat. Contoh obat kemoterapi tidak berbasis platinum adalah etoposid, gemcitabin, paclitaxel, dan vinorelbin [4].

Pada stadium lanjut pilihan regimen kemoterapi kombinasi EP (cisplatin/carboplatin dengan etoposid) digunakan sebagai pengobatan lini pertama, kombinasi cisplatin-etoposid atau carboplatin-etoposid merupakan regimen kemoterapi pada kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK). Etoposid merupakan suatu zat semisintetik derivat dari podofilotoksin yang diekstraksi dari akar mayapple (*Podophyllum peltatum*). Etoposid termasuk dalam kelompok obat inhibisi topoisomerase, zat itu bekerja menghambat pertumbuhan sel kanker dengan melakukan inhibisi DNA Topoisomerase II mengganggu proses sintesis DNA. Gangguan pada proses sintesis pada siklus sel diyakini

dapat menginduksi apoptosis dan membunuh sel kanker [23]. Regimen kemoterapi lini kedua adalah monoterapi Docetaxel, monoterapi perimetrekset, atau kombinasi dari dua obat (*regimen non-platinum*). Pada kondisi tertentu, untuk lini pertama dapat diberikan kemoterapi berbasis platinum (dobel platinum lini pertama ditambahkan anti-VEGF (bevacizumab) [11].

Kombinasi cisplatin-gemcitabine memberikan angka kehidupan paling tinggi, namun respon paling baik adalah regimen cisplatin-paclitaxel. Pada penelitian ini regimen terbanyak kedua yang digunakan adalah cisplatin-paclitaxel (15,24%). Penelitian yang dilakukan Jayanti, (2013), [6] diketahui regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan pada pasien kanker paru adalah cisplatin-paclitaxel yaitu sebanyak 28 pasien (38,88%). Paclitaxel merupakan kemoterapi golongan taxane yang bekerja pada siklus fase G2-M. Ada dua obat dari kelompok taxane yang digunakan untuk kemoterapi kanker paru yaitu paclitaxel dan Docetaxel. Paclitaxel adalah prototype obat antitumor dari taxane *family* dan merupakan produk alami pertama yang terbukti menstabilkan mikrotubulus. Mekanisme kerja yang unik ini berbeda dengan racun mikrotubulus lainnya, seperti vinca alkaloid, colchicine, dan cryptophycines yang menghambat polimerisasi tubulin. Taxane menghambat progresivitas siklus sel melalui gangguan sentrosom, menginduksi *spindle abnormal* dan menekan dinamika mikrotubulus *spindle*. Paclitaxel menginduksi terjadinya *mitotic arrest* dengan mengaktivasi *mitotic checkpoint (the spindle assembly checkpoint)*. Gangguan pada fase M ini memicu terjadinya apoptosis dan akhirnya membunuh sel kanker [23].

3.3 Ketepatan Pengobatan Kemoterapi Pada Pasien Kanker Paru Di Rumah Sakit X Jawa Barat Periode 2019-2021

Ketepatan pengobatan dinilai dari ketepatan obat dan dosis (Tabel 3), serta potensi interaksi obat (Tabel 4).

Dari hasil penelitian, 11 pasien dievaluasi tidak tepat obat, yaitu pada regimen Cisplatin-Doxorubicin 1 pasien, Carboplatin-Etoposid 6 pasien, Carboplatin-Vinorelbin 1 pasien, Carboplatin-Docetaxel 1 pasien, Doxorubicin-Vinkristin-Cyclophosphamid 1 pasien, dan Bevacizumab 1 pasien. Menurut *guideline*

National Comprehensive Cancer Network 2021 (NCCN), [24] dan Fornas 2019, [25] regimen carboplatin-etoposid digunakan untuk jenis kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK), sedangkan di Rumah Sakit X Jawa Barat regimen carboplatin-etoposid digunakan pada pasien kanker paru bukan sel kecil (KPKBSK), sehingga penggunaannya tidak tepat. Menurut Jayanti (2013), [6] regimen carboplatin-etoposid untuk penggunaan pada jenis kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK).

Tabel 3. Ketepatan Obat Pasien Kanker Paru Di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network 2021 (NCCN)* dan Fornas 2019

	Jumlah Pasien	%
Ketepatan Regimen		
Tepat	94	89,52
Tidak Tepat	11	10,48
Total	105	100
Ketepatan Dosis		
Tepat	73	69,52
Tidak Tepat	32	30,48
Total	105	100

Bevacizumab merupakan anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang seharusnya dikombinasikan dengan kemoterapi berbasis platinum lini pertama sedangkan pada penggunaan di Rumah Sakit X Jawa Barat bevacizumab digunakan tunggal atau monoterapi [26]. Berdasarkan NCCN 2021, [24] dan Fornas 2019, [25] bevacizumab dikombinasi bersama kemoterapi berbasis platinum dan taxan yaitu carboplatin dan paclitaxel sehingga dikatakan tidak tepat penggunaannya karena penggunaannya tidak dikombinasi.

Bevacizumab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat VEGF. Antibodi monoklonal ini tidak diberikan secara tunggal dan sering dikombinasikan dengan kemoterapi basis platinum seperti carboplatin. Kombinasi dengan bevacizumab menghasilkan peningkatan kualitas hidup pada pasien KPBSK [27]. Antibodi monoklonal bila diberikan sebagai obat tunggal memberikan hasil kurang efektif terhadap *solid tumors* [26].

Pada regimen doxorubicin-vinkristin-cyclophosphamid dikatakan tidak tepat penggunaannya karena cyclophosphamid digunakan pada penyakit kanker payudara,

kanker ovarium, limfoma non-hodgkin, sarkoma jaringan lunak, leukemia limfositik kronis (LLK) [28]. Regimen doxorubicin-vinkristin-cyclophosphamid merupakan pengobatan kemoterapi lini pertama yang digunakan pada pasien kanker payudara [29]. Penggunaan jangka panjang cyclophosphamid juga dapat menyebabkan efek samping berupa fibrosis paru [30].

Pada penelitian ini, ketepatan dosis kemoterapi berdasarkan standar *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021* dan Fornas 2019. Pemberian dosis kemoterapi pada pasien kanker didasari pada *Body Surface Area (BSA)* atau Luas Permukaan Tubuh (LPT). Pada perhitungan dosis obat, digunakan pembulatan dosis $\pm 5\%$. Tujuan pembulatan ini adalah untuk mempercepat proses penyiapan obat yang digunakan sebelum kemoterapi. Namun, penggunaan rentang dosis ini tidak menyebabkan munculnya toksisitas akut kemoterapi yang bermakna [31].

Ketepatan dosis obat pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 berdasarkan standar *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021* dan Fornas 2019 terdapat 32 pasien (30,48%) mendapatkan dosis yang tidak sesuai dengan standar yang telah ditetapkan. Penelitian yang dilakukan [6] menyebutkan bahwa sebanyak 38,60% pasien di instalasi rawat inap Rumah Sakit "X" mendapatkan dosis tidak sesuai standar.

Ketidaktepatan dosis terbagi menjadi 2, yaitu dosis kurang dan dosis lebih. Pada penelitian ini terdapat penggunaan dosis lebih pada 22 pasien dan penggunaan dosis kurang 10 pasien. Penggunaan dosis lebih paling banyak terdapat pada regimen paclitaxel. Hal ini dikarenakan adanya interaksi antara paclitaxel dengan obat premedikasi yaitu Deksametason. Deksametason dapat mengurangi konsentrasi plasma paclitaxel, sehingga perlu adanya peningkatan dosis. Kemoterapi dengan dosis rendah merupakan cara untuk mengurangi tingkat resistensi tumor, mengurangi munculnya tumor baru dan meminimalkan efek samping dari pemberian agen kemoterapi [32]. Pemberian dosis rendah pada kemoterapi juga merupakan cara untuk mengontrol pertumbuhan sel kanker, dan menurunkan toksisitas dari obat kanker sedangkan kemoterapi dosis tinggi bertujuan agar pasien mendapat kesembuhan total [33].

Tabel 4. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 berdasarkan Tingkat Signifikansi

Tingkat Signifikansi	Jumlah Kasus	%
Major	34	7,05
Moderate	425	88,17
Minor	23	4,78
Total	482	100

Dilihat dari potensi interaksi obat, ditemukan sebanyak 482 kasus interaksi obat dari 105 pasien, dengan tingkat signifikansi terbanyak yaitu moderat 88,17% dan interaksi mayor sebanyak 7,05 % (Tabel 4). Daftar obat-obat yang berinteraksi dapat dilihat pada tabel 5.

Tingkat signifikansi interaksi obat ini terbagi menjadi tiga, yaitu mayor, moderat dan minor. Tingkat signifikansi mayor merupakan interaksi yang harus dihindari karena bersifat membahayakan, dapat mengancam jiwa dan dapat menyebabkan kerusakan permanen. Tingkat signifikansi moderat merupakan interaksi yang dihindari, jika digunakan memerlukan pemantauan yang cukup ketat dari tim medis. Interaksi ini dapat menyebabkan memburuknya status klinis pasien, sehingga diperlukan pengobatan tambahan atau rawat inap. Tingkat signifikansi minor merupakan interaksi yang tidak begitu bermasalah, dapat diatasi dengan baik [30].

Interaksi mayor paling banyak ditemukan pada penggunaan kombinasi levofloxacin dan Deksametasone. Levofloxacin dapat menyebabkan tendinitis dan *rupture tendon*, resiko ini dapat meningkat apabila penggunaannya dikombinasikan dengan Deksametasone. Pada penatalaksanaannya jika menimbulkan efek samping seperti rasa sakit, bengkak atau radang tendon, disarankan untuk berhenti menggunakan levofloxacin.

Interaksi moderat ditemukan pada penggunaan obat cisplatin-deksametason, cisplatin-pantoprazol, dan carboplatin-leukogen. Cisplatin merupakan golongan agen platinum yang digunakan sebagai obat kemoterapi utama, sedangkan Deksametasone merupakan golongan kortikosteroid yang digunakan sebagai obat pramedikasi. Penggunaan bersamaan cisplatin dan Deksametasone dapat menyebabkan peningkatan risiko hipokalemia melalui efek mineralokortikoid, yang derajatnya bervariasi

menurut agen dan rute pemberian, terutama pada penggunaan jangka panjang, sehingga perlu dilakukan monitoring efek hipokalemia dan pemberian suplemen kalium untuk mengatasi jika terjadi efek hipokalemia [30].

Tabel 5. Distribusi Obat-obat yang berpotensi terjadi Interaksi pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 berdasarkan Tingkat Signifikansi

Tingkat Signifikansi	Nama Obat	Jumlah Kasus	
Mayor	Ondansentron-Tramadol	5	
	Deksametason-	11	
	Levofloxacin	6	
	Fentanyl-Morfin	6	
	Fentanyl-Deksametason	6	
	Fentanyl-Ondansentron		
	Moderat	Cisplatin-Deksametason	70
		Cisplatin-Pantoprazol	70
		Carboplatin-Pantoprazol	33
		Cisplatin-Etoposid	25
		Carboplatin-Paclitaxel	12
		Cisplatin-Paclitaxel	16
		Cisplatin-Docetaxel	10
		Carboplatin-Gemcitabin	10
Carboplatin-Etoposid		9	
Deksametason-		9	
Vinorelbin		8	
Cisplatin-Vinorelbin		2	
Doxorubicin-		2	
Ondansentron		28	
Deksametason-	1		
Doxorubicin	10		
Deksametason-Paclitaxel	10		
Carboplatin-Vinorelbin	13		
Carboplatin-Leukogen	8		
Gemcitabin-Leukogen	5		
Amlodipin-	5		
Deksametason	5		
Cisplatin-Ketorolac	11		
Deksametason-Tramadol	11		
Diphenhydramin-	11		
Tramadol	11		
Omeprazol-Carboplatin	6		
Carboplatin-Lansoprazol	6		
Azithromycin-	6		
Ondansentron	2		
Azithromycin-			
Levofloxacin			
Ondansentron-			
Levofloxacin			
Fentanyl-			
Diphenhydramin			
Diphenhydramin-Morfin			
Morfin-Ondansentron			
Fentanyl-Vinorelbin			
Minor	Deksametason-	11	
	Doxetaxel	10	
	Cisplatin-Gemcitabin	1	
	Doxorubicin-	1	
	Cyclophosphamid		
Doxorubicin-Vinkristin			
Total Interaksi		482	

Interaksi obat moderat selanjutnya adalah interaksi antara cisplatin dengan PPI (penggunaan inhibitor pompa proton), seperti pantoprazol. Penggunaan bersamaan cisplatin dan pantoprazol dapat meningkatkan efek hypomagnesemia. Pantoprazol dan cisplatin merupakan agen yang dapat menyebabkan penurunan pada magnesium, sehingga diperlukan pemantauan kadar serum magnesium sebelum memulai terapi dan secara berkala setelahnya jika penggunaan dalam jangka panjang. Pemberian magnesium serta penghentian pantoprazol mungkin diperlukan pada beberapa pasien [22] mekanisme hipomagnesemia dapat terjadi selama penggunaan PPI dalam jangka panjang yang tidak diketahui, meskipun terjadi perubahan dalam proses absorpsi terhadap magnesium usus tersebut. Sehingga dalam penatalaksanaan obat tersebut harus dilakukan pemantauan terhadap kadar magnesium serum sebelum melakukan terapi dan penggantian magnesium serta penghentian terhadap PPI dapat diperlukan pada beberapa pasien [30].

Leukogen merupakan golongan faktor pertumbuhan hematopoietik yang berfungsi untuk meningkatkan produksi granulosit (terutama neutrofil). Keamanan dan efektifitas leukogen yang diberikan bersamaan dengan antineoplastik seperti carboplatin belum ditetapkan. Kekhawatiran teoretis adanya interaksi ketika pemberian bersamaan karena faktor pertumbuhan hematopoietik bekerja merangsang proliferasi sel myeloid, sedangkan target kerja antineoplastik adalah sel yang membelah dengan cepat. Dikarenakan adanya potensi sensitivitas sel myeloid yang membelah dengan cepat terhadap obat kemoterapi, oleh karena itu leukogen tidak boleh digunakan dalam waktu 24 jam sebelum atau 24 jam setelah pemberian carboplatin [30].

Angka interaksi obat yang teridentifikasi dan berpotensi pada penelitian ini cukup tinggi. Adanya kejadian interaksi obat yang cukup tinggi ini membutuhkan perhatian dan kerjasama yang serius untuk ditangani oleh para ahli kesehatan di rumah sakit, karena mengingat interaksi obat dapat menyebabkan efek samping yang merugikan dan dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada pasien. Pemilihan obat yang tepat sangat dibutuhkan oleh pasien yang memiliki kondisi klinis yang kurang baik untuk menghindari

interaksi obat. Bersama dengan dokter, apoteker berkewajiban untuk memastikan bahwa pasien mengetahui resiko efek yang tidak diinginkan dan tindakan yang harus mereka lakukan. Dengan pengetahuan yang rinci mengenai obat, apoteker memiliki kemampuan untuk menghubungkan gejala klinis yang dialami pasien dengan kemungkinan efek buruk dari terapi obat yang diberikan kepada pasien [34].

Umumnya pada pengobatan kanker paru, obat yang sering digunakan biasanya dalam bentuk kombinasi sehingga menyebabkan terjadinya pengobatan polifarmasi. Pengobatan polifarmasi merupakan pengobatan yang dapat menimbulkan efek yang merugikan pasien dan dapat meningkatkan suatu risiko terjadinya interaksi obat atau *Drugs-drugs Interactions* (DDI's) [35].

Kemoterapi dapat diberikan baik secara tunggal maupun kombinasi. Kemoterapi kombinasi cisplatin atau carboplatin dengan doxetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed atau vinorelbin merupakan kemoterapi yang direkomendasikan sebagai paliatif lini pertama dalam pengobatan kemoterapi yang ditujukan untuk pasien dengan stadium III atau IV yang tidak dapat dioperasi. Tujuan dari kombinasi kemoterapi yang berbasis cisplatin dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pada pasien jika dibandingkan dengan kemoterapi tunggal. Sehingga pada penggunaan kombinasi obat tersebut dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat dan efek samping [26].

Umumnya antikanker bekerja pada sel yang sedang aktif, sehingga antikanker tersebut dapat menyebabkan terjadinya efek samping terutama dapat mengenai jaringan dengan proliferasi yang tinggi seperti pada sistem hemopoetik dan gastrointestinal. Pada supresi hemopoiesis menyebabkan terjadinya leukopenia, trombositopenia atau anemia, sedangkan pada gangguan saluran cerna dapat menyebabkan anoreksia ringan, mual, muntah, diare dan stomatitis yang berat [36]. Stomatitis yang terjadi pada pasien dapat menyebabkan terjadinya sariawan di dalam mulut dan terasa panas hingga kerongkongan. Sehingga untuk mencegah terjadinya stomatitis pada pasien kemoterapi, hal yang perlu dilakukan yaitu dengan meningkatkan frekuensi dalam menyikat gigi, menggunakan obat kumur yang

mengandung klorheksidin dalam dua kali sehari setelah makan atau sebelum tidur [37].

Mual dan muntah merupakan efek samping yang sering terjadi pada pasien kemoterapi. Hal ini disebabkan karena agen kemoterapi dapat menstimulasi pengeluaran mediator-mediator seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT₃), substansi-P dan kolesistokinin sehingga dapat membentuk ikatan dengan reseptornya. Adanya reseptor tersebut dapat menyebabkan stimulus yang dikirimkan menuju otak posterior dimana terdapat medulla yang berperan dalam mengkoordinasikan reflex emetik, sehingga reseptor 5-HT₃ yang menyebabkan terjadinya mual dan muntah pada saat kemoterapi. Untuk mencegah terjadi mual dan muntah, maka pasien sebelum melakukan kemoterapi dapat diberikan antiemetik dengan potensi emetik sedang hingga tinggi pada saat premedikasi seperti ondansetron, Deksametason, ranitidine dan difenhidramin. Penggunaan kombinasi antiemetik pada saat premedikasi dapat meningkatkan efek antiemetik, sehingga pada saat melakukan kemoterapi atau setelah melakukan kemoterapi efek mual dan muntah pada pasien dapat dihindari [37].

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada pasien kanker paru di Rumah Sakit X Jawa Barat periode 2019-2021 disimpulkan 89,52% tepat obat, dan 69,52% tepat dosis. Potensi interaksi obat 482 kasus dari 105 pasien, dengan tingkat signifikansi mayor 6,97%, moderat 88,32%, dan minor 4,71%.

5 Pernyataan

5.1 Kontribusi Penulis

Seluruh penulis berkontribusi dalam menyusun konsep, desain, analisis dan interpretasi data serta dalam penyusunan artikel.

5.2 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

5.3 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan penulis dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] American Cancer Society. (2017). *Cancer Facts & Figures 2017*.
- [2] Pangribowo, S. (2019). Beban Kanker di Indonesia. *Pusat Data Dan Informasi Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*, 1-16.
- [3] Radji, M. (2015). *Antibiotik dan Kemoterapi*. Buku Kedokteran EGC.
- [4] A. Hudoyo, A. Wibawanto, A. Lutfi, A. Rima, and A. Ratnawati, *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Jakarta: PDPI & POI, 2017.
- [5] Jusuf, A. (2017). *Dasar Dasar Diagnosis Kanker Paru*. UI Press.
- [6] Jayanti, E. (2013). *Evaluasi penggunaan kemoterapi pada pasien kanker paru di instalasi rawat inap rs "x."* 1-16.
- [7] Ema, N., Andrajati, R., & Andalusia, R. (2015). Analisis Drug Related Problems pada Pasien Kanker Padat Stadium Lanjut yang Menjalani Terapi Paliatif di Rumah Sakit Kanker "Dharmas." *Indonesian Journal of Cancer*, 9(2).
- [8] Ramadhaniah, F., Mulawarman, A., Suzanna, E., & Andalucia, L. R. (2016). Gambaran Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil dengan Efusi Pleura. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 36(2), 60-66.
- [9] Purba, A., & Wibisono, B. (2015). Pola Klinis Kanker Paru Rsup Dr. Kariadi Semarang Periode Juli 2013 - Juli 2014. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 4(4), 389-398.
- [10] Ernawati, Y., Ermayanti, S., Herman, D., & Russilawati, R. (2019). Faktor Risiko Kanker Paru pada Perempuan yang Dirawat di Bagian Paru RSUD Dr. M. Djamil Padang dan RSUD Solok: Penelitian Case Control. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(2S), 1.
- [11] Komite Penanggulangan Kanker Nasional. (2015). *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 1-47.
- [12] Iqbalawaty, I., Machillah, N., Farjriah, F., Abdullah, A., Yani, M., Ilzana, T. M., Rahmi, C. R., & Khaled, T. M. (2019). Profil hasil pemeriksaan CT-Scan pada pasien tumor paru di Bagian Radiologi RSUD Dr. Zainoel Abidin periode Juli 2018-Oktober 2018. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 625-630.
- [13] Roosihermiatie, B., & Suharmiati. (2012). Gambaran Penggunaan Tembakau/Rokok Pada Tumor/Kanker Paru Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007/2008. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 15(3), 298-304.

- [14] Putra M Arga. (2017). *Karakteristik Penderita Kanker Paru di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2016*. 59.
- [15] Ananda, R. R., & Ermayanti, S. (2018). *Artikel Penelitian Hubungan Staging Kanker Paru dengan Skala Nyeri pada Pasien Kanker Paru yang Dirawat di Bagian Paru RSUP DR M Djamil Padang*. 7(3), 430-435.
- [16] Fauziah, K. (2019). *Patologi Anatomi Rsup Dr . Hasan Sadikin Bandung Periode 2012-2017*.
- [17] Iqbalawaty, I., Machillah, N., Farjriah, F., Abdullah, A., Yani, M., Ilzana, T. M., Rahmi, C. R., & Khaled, T. M. (2019). Profil hasil pemeriksaan CT-Scan pada pasien tumor paru di Bagian Radiologi RSUD Dr. Zainoel Abidin periode Juli 2018-Oktober 2018. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 625-630.
- [18] Harahap, S. P., Sutandyo, N., Rumende, C. M., & Shatri, H. (2017). Perbandingan Rejimen Kemoterapi Cisplatin Etoposide dengan Cisplatin-Docetaxel dalam Hal Kesintasan 2 Tahun dan Progression-Free Survival Pasien Kanker Paru Stadium Lanjut Jenis Non-Small Cell. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(2), 67.
- [19] Hudoyo, A., Wibawanto, A., Lutfi, A., Rima, A., & Ratnawati, A. (2017). *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Kanker Paru*. PDPI & POI.
- [20] Sutrisno, E., Purnama, P., & Muthmainah, S. (2016). Evaluasi Kepatuhan Pasien Kanker Pudara Dalam Mengikuti Siklus Pengobatan Terapi Disalah Satu Rumah Sakit Pemerintah Bandung , Indonesia. *Prosiding Rakernas Dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2016*, 79-82.
- [21] Setiati, S. (2014). *Ilmu Penyakit Dalam (VI)*. Interna Publishing.
- [22] Dipiro, J., Schwinghammer, T. L., G.Wells, B., & V.Dipiro, C. (2021). *Pharmacotherapy Handbook Eleventh Edition* (11th ed.). McGraw-Hill Education.
- [23] Nyambe Hasan. (2021). *Perbandingan Kesintasan Pasien Kanker Paru Kelompok Bukan Sel Kecil Yang Mendapat Terapi Target Epidermal Growth Factor Receptor- Tyrosin Kinase Inhibitor Dan Yang Mendapat the Survival Rate Comparison of Non Small Cell Lung Carcinoma Patients*.
- [24] NCCN. (2021). *Non - Small Cell Lung Cancer , Version 2. 19(3)*, 254-266
- [25] Kemenkes RI. (2019). *Formularium Nasional. Kepmenkes*, 3, 1-9
- [26] DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2017). *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition*. In *McGraw-Hill Companies* (10th ed.). McGraw-Hill Education
- [27] Agung, I. G. B. M., Saputra, H., Mahendra, I. G. A. S., Sumadi, D., & Juli, I. W. (2020). Karakteristik Pasien Karsinoma Paru di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017-2018. *Jurnal Medika Udayana*, 9(11), 43-50.
- [28] Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology Twelfth Edition* (12th ed.). McGraw-Hill Education.
- [29] Arisanti, J. P., Saptarina, N., & Andarini, Y. D. (2020). Evaluasi Penggunaan Obat Kemoterapi Pada Penderita Kanker Payudara Di Rsup Dr. Seoradji Tirtonegoro Periode 2018. *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 4(2), 1.
- [30] *Drug Interactions Checker*. (2022). Drugs.Com. https://www.drugs.com/drug_interactions.html.
- [31] Jenkins, P., & Wallis, R. (2010). Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: An audit of toxicity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 16(4), 251-255.
- [32] Nars, M. S., & Kaneno, R. (2013). Immunomodulatory effects of low dose chemotherapy and perspectives of its combination with immunotherapy. *International Journal of Cancer*, 132(11), 2471-2478.
- [33] Xie, X., Wu, Y., Luo, S., Yang, H., Li, L., Zhou, S., Shen, R., & Lin, H. (2017). Efficacy and toxicity of low-dose versus conventional-dose chemotherapy for malignant tumors: A meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(2), 479-484.
- [34] Syamsudin. (2011). *Buku Ajar Farmakoterapi Kardiovaskular dan Renal*. Salemba Medika.
- [35] Sjahadat, A. G., & Muthmainah, S. S. (2013). *Analisis Interaksi Obat Pasien Rawat Inap Anak di Rumah Sakit di Palu Analysis of Drugs Interaction among Pediatric Inpatients at Hospital in Palu*. 2, 1-6.
- [36] Gunawan, S. G. (2016). *Farmakologi dan Terapi*. FKUI.
- [37] Sukandar, E. Y., Hartini, S., & Rizkita, P. (2014). Evaluasi Reaksi Obat Merugikan pada Pasien Kemoterapi Kanker Payudara di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung (Evaluation of Adverse Effects in Patient with Breast Cancer Chemotherapy at A Hospital in Bandung). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(2), 183-192.