



UNIVERSITAS INDONESIA

**TOKSISITAS HEMATOLOGI REGIMEN TAC
(DOCETAXEL-DOKSORUBISIN-SIKLOFOSFAMID) DAN
FAC (FLUOROURASIL-DOKSORUBISIN-SIKLOFOSFAMID)
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS JAKARTA
Analisis Data Rekam Medik Tahun 2007-2008**

TESIS

NADIA FARHANAH SYAFHAN

0706172456

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN
KEKHUSUSAN FARMASI KLINIK
DEPOK
JULI 2009**



UNIVERSITAS INDONESIA

**TOKSISITAS HEMATOLOGI REGIMEN TAC
(DOCETAXEL-DOKSORUBISIN-SIKLOFOSFAMID) DAN
FAC (FLUOROURASIL-DOKSORUBISIN-SIKLOFOSFAMID)
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS JAKARTA
Analisis Data Rekam Medik Tahun 2007-2008**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains
(MSi) dalam Ilmu Kefarmasian Program Pasca Sarjana**

NADIA FARHANAH SYAFHAN

0706172456

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN
KEKHUSUSAN FARMASI KLINIK
DEPOK
JULI 2009**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

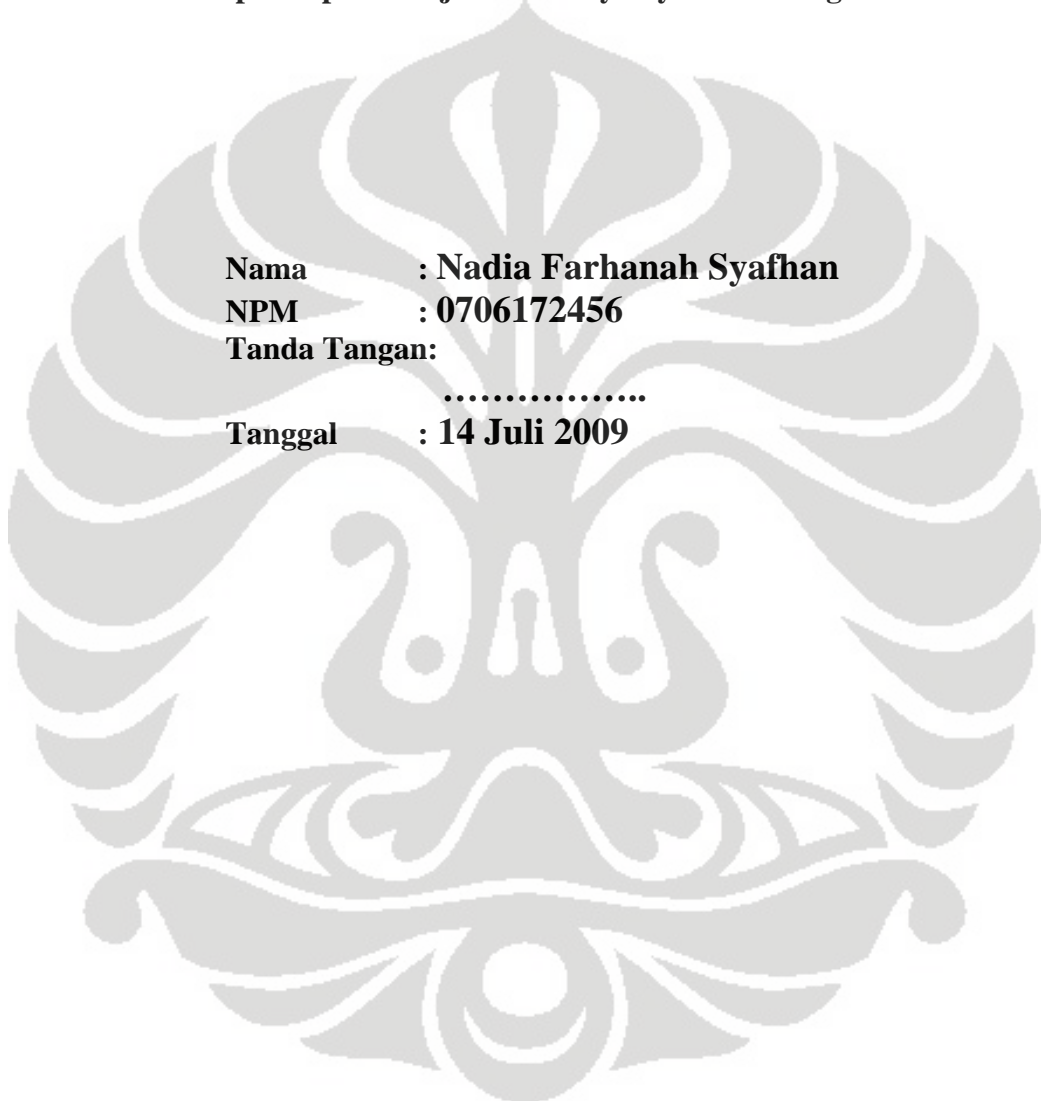
Nama : **Nadia Farhanah Syafhan**

NPM : **0706172456**

Tanda Tangan:

.....

Tanggal : **14 Juli 2009**



HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Nadia Farhanah Syafhan
NPM : 0706172456
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Judul Tesis : “Toksistas Hematologi Regimen TAC (Docetaxel-Doksorubisin-Siklofosfamid) dan FAC (Fluorourasil-Doksorubisin-Siklofosfamid) pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. Analisis Data Rekam Medik Tahun 2007-2008”.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Ilmu Kefarmasian Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dra. Retnosari Andrajati, MS., PhD., Apt (.....)

Pembimbing : Dra. Rizka Andalusia, M.Pharm., MARS., Apt (.....)

Penguji : Dra. Alfina Rianti, M.Pharm., Apt (.....)

Penguji : Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt (.....)

Penguji : Dr. Maksum Radji, M.Biomed., Apt (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 14 Juli 2009

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya haturkan kepada Allah Yang Maha Kuasa, atas berkat dan rahmatNya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains pada Program Studi Ilmu Kefarmasian Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

- (1) Dra. Retnosari Andrajati, MS., PhD., Apt dan Dra. Rizka Andalusia, M.Pharm., MARS., Apt selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing saya dalam penyusunan tesis ini.
- (2) Dra. Alfina Rianti, M.Pharm., Apt, Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt dan Dr. Maksum Radji, M.Biomed., Apt sebagai tim penguji sidang akhir yang memberikan saran dan arahan untuk penyempurnaan tesis.
- (3) Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt., selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia.
- (4) Prof. Dr. Effionora Anwar, MS., selaku Ketua Program S2 Ilmu Kefarmasian Fakultas MIPA Universitas Indonesia.
- (5) Direktur Rumah Sakit Kanker Dharmais, Kepala Instalansi Penelitian dan Pengembangan RS Kanker Dharmais, Kepala Bagian Rekam Medik dan seluruh pihak RS Kanker Dharmais yang telah memberikan fasilitas dan kesempatan bagi penulis dalam usaha memperoleh data yang diperlukan.
- (6) Segenap Staf pengajar dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas semua kebaikan dan bantuan yang secara langsung dan tidak langsung sangat berarti bagi penulis.
- (7) Papi, mami, bapak, ibu, kakak, adik dan keponakan atas kasih sayang, doa, dukungan moril maupun materil yang telah diberikan selama ini.
- (8) Suamiku Nugroho Iman Prakoso atas kasih sayang, cinta, semangat serta selalu mendampingi di masa bahagia maupun sulit.

- (9) Sejawat dan sahabat mahasiswa S2 Ilmu Kefarmasian FMIPA UI yang telah memberikan dorongan moril dan membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Depok, 14 Juli 2009

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nadia Farhanah Syafhan
NPM : 0706172456
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Toksistas Hematologi Regimen TAC (Docetaxel-Doksorubisin-Siklofosfamid) dan FAC (Fluorourasil-Doksorubisin-Siklofosfamid) pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. Analisis Data Rekam Medik Tahun 2007-2008”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 14 Juli 2009

Yang menyatakan

(Nadia Farhanah Syafhan)

ABSTRAK

Nama : Nadia Farhanah Syafhan
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Judul : Toksisitas Hematologi Regimen TAC (Docetaxel-Doksorubisin-Siklofosfamid) dan FAC (Fluorourasil-Doksorubisin-Siklofosfamid) pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. Analisis Data Rekam Medik Tahun 2007-2008

Penelitian dengan desain *cross sectional* pada data rekam medik ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas hematologi regimen TAC (docetaxel 75 mg/m², doksorubisin 50 mg/m² dan siklofosfamid 500 mg/m², hari 1, tiap 21 hari, 6 siklus) dan FAC (fluorourasil 500 mg/m², doksorubisin 50 mg/m² dan siklofosfamid 500 mg/m², hari 1, tiap 21 hari, 6 siklus) pada pasien kanker payudara di RSK Dharmais. Sebelas dan 179 pasien kanker payudara menerima kemoterapi adjuvan 6 siklus TAC dan FAC pada tahun 2007-2008. Hasil penelitian menunjukkan nilai hematologi setelah menerima regimen TAC dengan FAC berbeda terhadap hemoglobin, leukosit dan trombosit. Regimen TAC menyebabkan penurunan rata-rata yang lebih besar dibandingkan FAC terhadap nilai leukosit ($7,51 \times 10^3$ sel/ μ l vs $2,73 \times 10^3$ sel/ μ l) dan trombosit ($147,77 \times 10^3$ sel/ μ l vs $104,25 \times 10^3$ sel/ μ l).

Kata Kunci: Toksisitas hematologi, TAC, FAC, kanker payudara.

ABSTRACT

Name : Nadia Farhanah Syafhan
Study Program : Pharmaceutical Science
Title : Hematologic Toxicity of TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide) and FAC (Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide) Regimen in Breast Cancer Patient in Dharmais Cancer Hospital, Jakarta. Year 2007-2008 Medical Record Data Analysis

This cross sectional study to patient medical records was performed to determine hematologic toxicity of TAC (docetaxel 75 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m², day 1, 21, 6 cycles) and FAC (fluorouracil 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m², day 1, 21, 6 cycles) regiments in breast cancer patients in Dharmais Cancer Hospital. Eleven and 179 patients were indentified treated with adjuvant chemotherapy of TAC and FAC in 2007-2008. Results showed regiment of TAC was significantly different with FAC in haemoglobin, leucocyte and trombocyte count after chemotherapy and in average decrease of leucocyte ($7,51 \times 10^3$ sel/ μ l vs $2,73 \times 10^3$ sel/ μ l) and trombocyte ($147,77 \times 10^3$ sel/ μ l vs $104,25 \times 10^3$ sel/ μ l).

Key Words: Hematologic toxicity, TAC, FAC, breast cancer.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	4
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	5
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Kanker.....	6
2.1.1. Siklus Sel.....	6
2.1.2. Definisi Kanker.....	7
2.1.3. Patogenesis.....	8
2.1.4. Tipe Kanker.....	9
2.1.5. Pengobatan	9
2.2. Kanker Payudara	12
2.2.1. Payudara.....	12
2.2.2. Epidemiologi Penyakit.....	13
2.2.3. Stadium Kanker Payudara.....	16

2.2.4.	Derajat Kanker Payudara	18
2.2.5.	Gejala Kanker Payudara.....	18
2.2.6.	Deteksi Dini Kanker Payudara.....	19
2.3.	Terapi Kanker Payudara.....	20
2.3.1.	Kanker Payudara Stadium Awal (Stadium I dan II)	20
2.3.2.	Kanker Payudara <i>Locally Advanced</i> (Stadium III)	22
2.3.3.	Kanker Payudara Stadium Lanjut atau Metastasis (Stadium IV)	22
2.3.4.	Regimen TAC dan FAC.....	23
2.4.	Toksisitas Umum Antikanker	27
2.4.1.	Toksisitas Hematologi Antikanker.....	27
2.4.2.	Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas Hematologi Antikanker.....	29
2.5.	Rumah Sakit Kanker Dharmais.....	33
2.5.1.	Visi	33
2.5.2.	Misi	34
2.5.3.	Motto.....	34
3.	METODE PENELITIAN	35
3.1	Kerangka Konsep dan Definisi Operasional	35
3.1.1.	Kerangka Konsep.....	35
3.1.2.	Definisi Operasional	36
3.2	Hipotesis.....	38
3.3	Desain Penelitian.....	38
3.4	Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.5	Populasi dan Sampel	38
3.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.7	Pengumpulan Data	39
3.8	Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.8.1.	Pengolahan Data	39
3.8.2.	Analisis Data	40

4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil Penelitian	42
4.1.1. Sampel Penelitian.....	42
4.1.2. Karakteristik Pasien Kanker Payudara.....	42
4.1.3. Karakteristik Kanker Payudara	46
4.1.4. Total Siklus Tiap Dosis Regimen FAC dan TAC.....	48
4.1.5. Interaksi Obat	49
4.1.6. Toksisitas Hematologi Regimen FAC dan TAC.....	51
4.1.7. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas Hematologi pada Pasien Kanker Payudara	59
4.2. Pembahasan.....	62
4.2.1. Keterbatasan Penelitian.....	62
4.2.2. Sampel Penelitian.....	62
4.2.3. Karakteristik Pasien Kanker Payudara.....	63
4.2.4. Karakteristik Kanker Payudara	66
4.2.5. Total Siklus Tiap Dosis Regimen FAC dan TAC.....	69
4.2.6. Interaksi Obat	69
4.2.7. Toksisitas Hematologi Regimen TAC dan FAC.....	70
4.2.8. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas Hematologi pada Pasien Kanker Payudara	75
5. KESIMPULAN DAN SARAN	81
5.1. Kesimpulan	81
5.2. Saran.....	81
DAFTAR REFERENSI	83

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Siklus Sel.....	6
Gambar 2.2. Patogenesis Kanker	8
Gambar 2.3. Anatomi Payudara.....	13
Gambar 2.4. Gejala Kanker Payudara.....	18
Gambar 2.5. Hemopoesis di sumsum tulang	28
Gambar 4.1 Nilai hemoglobin rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	54
Gambar 4.2 Penurunan nilai hemoglobin (delta Hb) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	55
Gambar 4.3 Nilai leukosit rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	56
Gambar 4.4 Penurunan nilai leukosit (delta leukosit) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	57
Gambar 4.5 Nilai trombosit rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	58
Gambar 4.6 Penurunan nilai trombosit (delta trombosit) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi	58

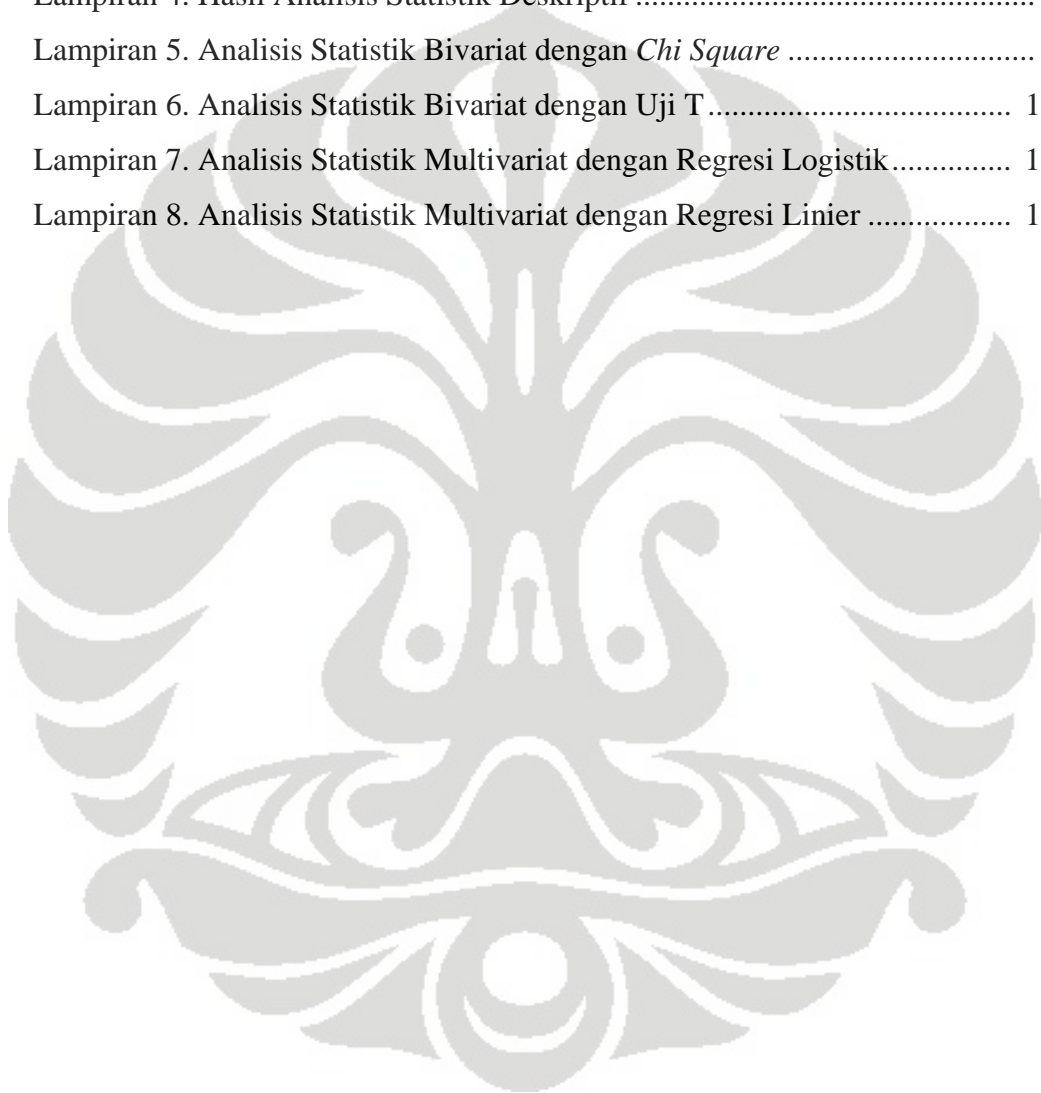
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1.	Pengelompokkan Stadium Kanker Payudara..... 17
Tabel 2.2.	Derajat Histologi Kanker Payudara 18
Tabel 2.3.	Regimen kemoterapi yang umum digunakan untuk kanker payudara stadium awal..... 21
Tabel 2.4.	Profil toksisitas hematologi tiap antikanker dalam TAC dan FAC 25
Tabel 2.5	Penghambat dan penginduksi metabolisme obat dalam TAC dan FAC 26
Tabel 2.5.	Kriteria Toksisitas Umum / <i>Common Toxicity Criteria</i> (NCI CTC) Terhadap Darah / Sumsum Tulang 29
Tabel 4.1.	Jumlah sampel pasien kanker payudara yang menerima FAC atau TAC di RSK Dharmais..... 42
Tabel 4.2	Karakteristik pasien kanker payudara yang menerima regimen FAC dan TAC pada tahun 2007-2008 44
Tabel 4.3.	Karakteristik kanker payudara pada pasien yang menerima FAC atau TAC 47
Tabel 4.4	Total siklus tiap dosis regimen FAC dan TAC 49
Tabel 4.5.	Obat yang diberikan bersamaan dengan TAC atau FAC dan diprediksi memiliki interaksi dengan masing-masing obat dalam regimen tersebut 49
Tabel 4.6.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC..... 52
Tabel 4.7.	Perbedaan toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan proporsi nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit setelah kemoterapi..... 53
Tabel 4.8.	Perbedaan toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan penurunan nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata 53
Tabel 4.9	Toksisitas hematologi derajat 3/4 regimen FAC dan TAC..... 54

Tabel 4.10.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai hemoglobin setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir	55
Tabel 4.11.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai hemoglobin rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir	56
Tabel 4.12.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai leukosit setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir.....	58
Tabel 4.13.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai leukosit rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir.....	58
Tabel 4.14.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai trombosit setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir.....	60
Tabel 4.15.	Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai trombosit rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir.....	60
Tabel 4.16.	Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai hemoglobin setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara	61
Tabel 4.17.	Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai hemoglobin rata-rata pada pasien kanker payudara	61
Tabel 4.18.	Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai leukosit setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara	62
Tabel 4.19.	Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai leukosit rata-rata pada pasien kanker payudara	62
Tabel 4.20.	Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai trombosit setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara	63
Tabel. 4.21.	Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai trombosit rata-rata pada pasien kanker payudara	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Alur Penelitian.....	90
Lampiran 2. Lembar Pengumpul Data.....	91
Lampiran 3. Keterangan Lembar Pengumpul Data.....	92
Lampiran 4. Hasil Analisis Statistik Deskriptif	95
Lampiran 5. Analisis Statistik Bivariat dengan <i>Chi Square</i>	99
Lampiran 6. Analisis Statistik Bivariat dengan Uji T.....	110
Lampiran 7. Analisis Statistik Multivariat dengan Regresi Logistik.....	113
Lampiran 8. Analisis Statistik Multivariat dengan Regresi Linier	117



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus penyakit kanker meningkat dari tahun ke tahun, baik yang dapat ditangani secara medis dengan fasilitas kesehatan formal maupun yang berada di masyarakat tanpa mendapat penanganan selayaknya. Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2004 kanker merupakan penyebab kematian kedua terbesar di negara berkembang setelah penyakit kardiovaskular (World Health Organization, 2004).

World Cancer Report menyatakan pada tahun 2008 diperkirakan terjadi 12,4 juta pasien yang baru didiagnosis kanker dan 7,6 juta pasien meninggal akibat kanker. Pada tahun 2030 diperkirakan terjadi kasus kanker baru sebanyak 20 hingga 26 juta pasien dan 13 hingga 17 juta pasien meninggal akibat kanker. Peningkatan angka kejadian kanker diperkirakan sebesar 1% per tahun dan negara dengan peningkatan terbesar adalah China, Russia dan India (International Agency for Research on Cancer, 2008).

Pada tahun 2007 kanker payudara tetap menempati urutan pertama dari seluruh kanker pada wanita di dunia dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita akibat kanker (American Cancer Society, 2007). Kanker payudara di Indonesia menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker leher rahim (Pusat Data dan Informasi PERSI, 2008).

Hingga saat ini terapi kanker masih belum memberikan hasil yang memuaskan karena metode terapi kanker seperti tindakan bedah, kemoterapi, radioterapi, imunoterapi masing-masing mempunyai kelemahan tersendiri (National Cancer Institute, 2004). Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil yang optimal dikarenakan obat tersebut bekerja tidak selektif, selain menyerang sel kanker juga merusak sel normal. Kemoterapi antikanker adalah obat dengan toksisitas yang tinggi dan indeks terapi yang sempit. Dosis berlebih akan menyebabkan toksisitas yang berat sedangkan dosis yang terlalu rendah akan menyebabkan penurunan efikasi yang dapat berkembang pada kegagalan pengobatan (Calabresi, 1991).

Kemoterapi berperan penting dalam peningkatan ketahanan hidup pada sebagian besar wanita dengan kanker payudara tanpa memperhitungkan adanya perluasan pada nodus limfe dan status reseptor hormon. Beberapa regimen kemoterapi yang digunakan untuk kanker payudara adalah kombinasi fluorourasil (5-FU), doksorubisin dan siklofosfamid (FAC) dan kombinasi docetaxel, doksorubisin dan siklofosfamid (TAC). Kedua regimen tersebut berbasis antrasiklin dan diberikan tiap 21 hari sebanyak 6 siklus. Polikemoterapi berbasis antrasiklin memberikan manfaat ketahanan hidup lebih lama dibandingkan regimen lain (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998). Polikemoterapi yang mengandung docetaxel seperti TAC merupakan regimen yang terbukti efektif untuk kanker payudara yang telah metastasis (Nabholtz, 1998). Toksisitas hematologi merupakan efek samping yang dihasilkan masing-masing obat dalam regimen tersebut dengan tingkat kejadian lebih dari 10% bahkan pada pemberian docetaxel (T), netropenia dan leukopenia dapat terjadi hingga 99%. Kemoterapi antikanker lebih sering menimbulkan leukopenia dibandingkan trombositopenia dan anemia (Lacy, 2007).

Studi kohort pada kanker payudara stadium awal dan nodus positif yang dilakukan pada Juni 1997 sampai Juni 1999 di Hongaria menunjukkan pada pemberian 6 siklus TAC, 76% mengalami toksisitas terhadap netrofil derajat 3 atau 4, 3% mengalami toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan tidak ada toksisitas terhadap trombosit derajat 3 atau 4. Pada pemberian 6 siklus FAC, 22% mengalami toksisitas terhadap netrofil derajat 3 atau 4, tidak ada toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4 (Boer K dkk, 2003). Studi sejenis menunjukkan pada pemberian 6 siklus TAC, 65,1% mengalami toksisitas terhadap netrofil derajat 3 atau 4, 4,8% mengalami toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan 2,4% mengalami toksisitas terhadap trombosit derajat 3 atau 4. Pada pemberian 6 siklus FAC, 49% mengalami toksisitas terhadap netrofil derajat 3 atau 4, 2,2% mengalami toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan 1,8% mengalami toksisitas terhadap trombosit derajat 3 atau 4 (Martin dkk, 2005).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi toksisitas hematologi kemoterapi antikanker selain jenis kemoterapi adalah usia pasien, stadium kanker, nilai SGOT

dan SGPT, riwayat kemoterapi dan interaksi dengan obat lain. Penuaan dikaitkan dengan penurunan progresif pada fungsi sistem organ secara multipel (Balducci dan Extermann, 2000). Penurunan fungsi ini akan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat antineoplastik (Duthie, 1998). Pansitopenia dapat terjadi pada pasien kanker payudara yang mengalami metastasis ke sumsum tulang sehingga mielosupresi akibat kemoterapi dapat lebih berat pada pasien dengan kondisi ini (Chabner, 2008). Pasien yang memiliki riwayat kemoterapi akan mengalami toksisitas hematologi antikanker yang lebih berat pada kemoterapi berikutnya. Gangguan fungsi hati atau ginjal sebelum menerima kemoterapi dapat meningkatkan toksisitas hematologi obat tersebut (Burke, 2001). Interaksi obat dapat menyebabkan peningkatan efek toksik atau kegagalan efek terapeutik antikanker (Stockley, 2006).

Berdasarkan permasalahan di atas, perlu dilakukan penelitian mengenai toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara. Informasi mengenai toksisitas hematologi yang ditimbulkan regimen TAC dan FAC diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan pada pasien yang menerima salah satu regimen yang memiliki toksisitas lebih tinggi. Informasi mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi antikanker dapat digunakan pula untuk dasar perhatian dan tindakan pencegahan terhadap toksisitas hematologi dan komplikasi yang timbul.

1.2 Rumusan Masalah

Data di Rumah Sakit Kanker Dharmais menunjukkan peningkatan kasus kanker payudara yang cukup signifikan sejak tahun 2002 sampai 2008 (2002: 225 kasus; 2003: 221 kasus; 2004: 279 kasus; 2005: 334 kasus; 2006: 439 kasus; 2007: 437 kasus dan 2008: 677 kasus). Regimen TAC dan FAC digunakan pada pengobatan kanker payudara di beberapa negara termasuk di Indonesia terutama RSK Dharmais.

Regimen TAC dan FAC memberikan respon terapi yang baik namun penggunaan regimen tersebut memberikan dampak terhadap hematologi pasien yaitu terjadinya mielosupresi. Mielosupresi dapat menyebabkan berbagai komplikasi diantaranya infeksi, perdarahan, bahkan sampai kematian.

Penelitian mengenai toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara pernah dilakukan di negara lain tetapi belum pernah dilakukan di RSK Dharmais Jakarta. Penelitian sebelumnya hanya melihat toksisitas hematologi berdasarkan proporsi nilai hematologi setelah kemoterapi yang dibagi ke dalam derajat toksisitas *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC). Penurunan nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata yang diakibatkan oleh kedua regimen belum pernah dianalisis dalam penelitian tersebut.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah terdapat perbedaan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara baik dalam proporsi nilai hematologi setelah kemoterapi maupun dalam penurunan hematologi rata-rata pada pasien kanker payudara?
2. Bagaimana karakteristik pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC atau FAC?
3. Apakah jenis kemoterapi, usia, stadium kanker payudara, riwayat kemoterapi, nilai SGOT dan SGPT dan interaksi dengan obat lain mempengaruhi toksisitas hematologi kemoterapi pada pasien kanker payudara?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara di RSK Dharmais Jakarta.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui penurunan hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata dari regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008.

2. Mengetahui perbedaan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada 3 siklus pertama dan terakhir pada pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008.
3. Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008.

1.5 Manfaat Penelitian

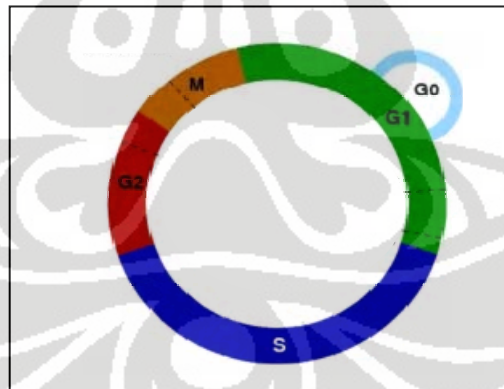
1. Bagi dokter, apoteker dan pemegang kebijakan di RSK Dharmais, hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai gambaran lengkap pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC atau FAC di RSK Dharmais dan dapat menjadi salah satu masukan dalam pencegahan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC sehingga didapatkan hasil pengobatan yang optimal bagi penderita kanker.
2. Bagi pasien, hasil penelitian ini diharapkan dapat mengurangi risiko keterlambatan penanganan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien serta mencegah morbiditas dan mortalitas akibat toksisitas kemoterapi antikanker.
3. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya bidang farmasi klinik.
4. Bagi peneliti, dapat menambah pengetahuan terutama mengenai toksisitas yang timbul pada pasien yang menerima kemoterapi antikanker dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.
5. Bagi peneliti lain, dapat menjadi salah satu masukan untuk penelitian selanjutnya yang lebih mendalam mengenai faktor yang berkaitan dengan toksisitas obat.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker

Organ dan jaringan tubuh tersusun dari sejumlah sel. Sel-sel pada bagian tubuh yang berbeda dapat memiliki bentuk dan bekerja secara berbeda tetapi pada umumnya mereproduksi dirinya dengan cara yang sama. Sel-sel secara konstan akan menjadi tua dan mati dan sel-sel yang baru akan diproduksi untuk menggantikannya. Pada keadaan normal, pembelahan dan pertumbuhan sel berlangsung secara teratur dan terkontrol, tetapi jika proses ini sudah tidak terkendali lagi untuk alasan tertentu maka sel akan terus membelah dan berkembang menjadi suatu massa yang dinamakan sebagai tumor. Tumor dapat dibedakan menjadi tumor jinak (*benigna*) dan tumor ganas (*maligna*). Kanker merupakan istilah yang umum dipakai untuk menunjukkan tumor ganas (Abrams, 1992).

2.1.1. Siklus Sel



Gambar 2.1. Siklus sel

(dikutip dari: www.physiomics-plc.com/cell_cycle.htm)

Siklus sel merupakan tahapan berbeda yang dilalui sel antara pembelahan satu ke pembelahan selanjutnya. Siklus sel terdiri dari M (mitosis), fase G₁ (pascamitosis), S (sintesis) dan G₂ (pramitosis). Pada akhir fase G₁ terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi

DNA. Setelah fase S berakhir, sel masuk dalam fase pramitosis (G_2) dengan ciri – ciri sel mengandung DNA lebih banyak daripada sel fase lain serta masih berlangsungnya sintesis RNA dan protein. Sewaktu mitosis berlangsung (fase M) sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba – tiba, dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki fase G_1 , saat sel berproliferasi atau memasuki fase istirahat (G_0). Sel dalam fase G_0 yang masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Pertambahan jumlah sel kanker berasal dari sel dalam siklus proliferasi dan dalam fase G_0 (Gan dan Nafrialdi, 2007).

2.1.2. Definisi Kanker

Kanker merupakan kelompok penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler. Sel kanker adalah sel tubuh yang abnormal dan berkembang secara tidak terkendali (Gan dan Nafrialdi, 2007).

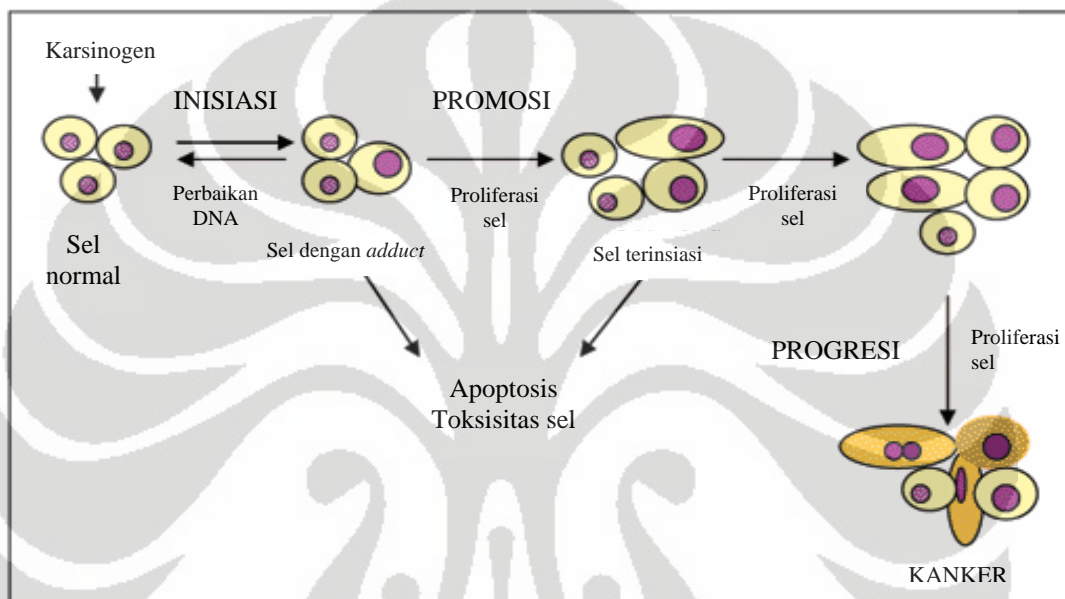
Sel kanker memiliki karakteristik sebagai berikut (Suryohudoyo, 2000):

1. Sel kanker tidak memerlukan faktor pertumbuhan atau menghasilkan faktor pertumbuhannya sendiri (autokrin) sehingga proliferasinya tidak terkendali. Sebaliknya sel normal hanya berproliferasi bila dipacu oleh faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh sel lain, sehingga dapat dihindari mekanisme autokrin.
2. Sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal antipertumbuhan. Sel kanker tidak merespon adanya sinyal yang dapat menghentikan terjadinya pertumbuhan dan pembelahan sel, dengan demikian, sel kanker dapat terus membelah.
3. Sel kanker mampu menghindar dari mekanisme apoptosis. Apoptosis merupakan program bunuh diri sel ketika sel tersebut mengalami kerusakan, baik struktural maupun fungsional, yang tidak dapat ditolerir lagi. Namun sel kanker dapat menghindar dari kematian dengan memblok jalur terjadinya apoptosis di dalam sel.
4. Sel kanker mampu menginduksi angiogenesis untuk mencukupi kebutuhannya akan oksigen dan nutrisi. Pada tahap perkembangan tumor yang hiperproliferasi, sel-sel tumor akan mengekspresikan protein proangiogenik

sehingga akan terbentuk cabang baru pada pembuluh darah yang menuju sel kanker yang kemudian akan mensuplai kebutuhan nutrisi dan oksigen dari sel kanker.

- Sel kanker mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk anak sebar.

2.1.3. Patogenesis



Gambar 2.2 Patogenesis kanker

(dikutip dan diterjemahkan dari : www.scielo.br/scielo.php?/htm)

Mekanisme terjadinya kanker belum sepenuhnya dipahami. Bukti terakhir mendukung tentang konsep karsinogenesis, yaitu suatu proses bertahap pada perubahan regulasi genetik. Tahap tersebut diawali dengan tahap inisiasi yang merupakan tahap terpaparnya sel normal dengan zat-zat yang bersifat karsinogenik (karsinogen). Karsinogen tersebut menyebabkan kerusakan genetik yang jika tidak diperbaiki menghasilkan mutasi sel yang bersifat *irreversible*. Sel mutan tersebut dapat berkembang menjadi populasi sel baru (*neoplastic cells*). Tahap berikutnya adalah tahap promosi, dimana zat-zat karsinogen tersebut merangsang sel-sel mutan untuk berkembang melebihi sel normal secara *reversible*. Tahap akhir adalah tahap progresi yang meliputi perubahan genetik

yang memacu pada peningkatan proliferasi sel. Bagian yang kritis pada tahap ini meliputi invasi sel pada jaringan lokal dan terjadinya metastasis (Macdonald, 1997) (lihat Gambar 2).

Sel kanker mengganggu tuan rumah karena menyebabkan desakan akibat pertumbuhan tumor, penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastasis dan gangguan sistemik lain akibat sekunder dari pertumbuhan sel kanker (Gan dan Nafrialdi, 2007)

2.1.4. Tipe Kanker

Tipe kanker dapat dibedakan berdasarkan lokalisasinya menjadi empat yaitu (Abrams, 1992):

1. Sarkoma yaitu kanker yang berasal dari jaringan mesenkim. Sebagai contoh fibrosarkoma (kanker dari jaringan fibrosa), osteosarkoma (kanker tulang), dan kondrosarkoma (kanker tulang rawan).
2. Karsinoma yaitu kanker yang berasal dari jaringan epitel. Kanker pada jaringan kelenjar disebut adenokarsinoma. Sebagai contoh kanker hati, usus besar, payudara dan serviks.
3. Leukemia atau limfoma. Keganasan yang menyerang sumsum tulang dan sistem limpa.
4. Lain-lain yaitu kanker yang tidak dapat dikelompokkan menjadi tipe-tipe di atas seperti kanker otak.

2.1.5. Pengobatan

Pengobatan kanker mempunyai dua kemungkinan yaitu menyembuhkan penyakit dan memperpanjang hidup setidaknya mencegah cacat dan menghilangkan rasa nyeri (Himawan, 1973).

Metode pengobatan yang digunakan pada dasarnya sama yaitu pembedahan, radioterapi, kemoterapi, imunoterapi dan terapi hormon.

2.1.5.1. Pembedahan

Pembedahan ditujukan untuk penanganan kanker yang terlokalisasi dan belum menyebar. Pada eksisi neoplasma selain mengeluarkan jaringan kanker, harus diperhatikan kemungkinan adanya infiltrasi ke jaringan sekitarnya. Jenis

kanker yang pada umumnya ditangani secara primer dengan tindakan bedah antara lain yaitu: melanoma, kanker kelenjar gondok, payudara, endometrium, ovarium dan kolorektal (Mulyadi, 1997).

2.1.5.2. Radioterapi

Penyinaran digunakan untuk pengobatan sesudah operasi, tidak untuk kanker yang sudah bermetastasis dan yang letaknya mudah dijangkau. Penggunaan sinar berenergi tinggi untuk menghancurkan dan menghentikan pertumbuhan sel kanker yang menjadi target (National Cancer Institute, 2004). Pada radioterapi diusahakan agar dosis sinar yang diberikan akan diabsorpsi optimal oleh sel kanker dan diabsorpsi minimal oleh jaringan normal di sekitarnya (Mulyadi, 1997).

2.1.5.3. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan penggunaan obat-obat antikanker secara sistemik terutama digunakan untuk pengobatan kanker yang tidak terlokalisasi, seperti leukemia, multipel mieloma, penyakit Hodgkin. Kemoterapi juga digunakan untuk pengobatan tambahan sesudah pembedahan dan pada kanker yang telah bermetastasis (Calabresi, 1991).

Ditinjau dari siklus sel, antikanker dapat digolongkan dalam 2 golongan yaitu (Gan dan Nafrialdi, 2007) :

1. Yang memperlihatkan toksisitas selektif terhadap fase – fase tertentu dari siklus sel (*cell cycle specific*) misalnya vinkristin, vinblastin, merkaptopurin, metotreksat dan asparaginase. Zat ini terbukti efektif terhadap kanker yang berproliferasi tinggi misalnya kanker sel darah.
2. Zat *cell cycle nonspecific*, misalnya zat alkilator dan antibiotik antikanker.

Obat-obat antikanker dibagi menjadi lima kelompok, yaitu senyawa pengalkil (seperti mekloretamin, siklofosamid, klorambusil, melfalan, dan sisplatin), antimetabolit (seperti metotreksat, 5-fluorourasil, sitarabin, dan 6-merkaptopurin), produk alamiah (vinkristin, bleomisin, daktinomisin, irinotecan, etoposide, docetaxel dan asparaginase), hormon dan antagonis hormon (seperti

megestrol asetat, anastrozole, tamoxifen dan prednison) dan lain-lain (seperti hidroksiurea dan mitotan) (Gan dan Nafrialdi, 2007).

Secara umum kemoterapi bisa digunakan dengan 4 cara kerja yaitu (Dollinger, 2002) :

1. Sebagai neoadjuvan yaitu pemberian kemoterapi mendahului pembedahan dan radiasi.
2. Sebagai terapi kombinasi yaitu kemoterapi diberikan bersamaan dengan radiasi pada kasus karsinoma stadium lanjut.
3. Sebagai terapi adjuvan yaitu sebagai terapi tambahan paska pembedahan dan atau radiasi
4. Sebagai terapi utama yaitu digunakan tanpa radiasi dan pembedahan terutama pada kasus kasus stadium lanjut dan pada kasus kanker jenis hematologi (leukemia dan limfoma).

2.1.5.4.Imunoterapi

Salah satu fungsi terpenting dari sistem imunitas seluler adalah melindungi tubuh terhadap pertumbuhan tumor. Imunoterapi kanker membuat sistem kekebalan tubuh penderita dapat mengalahkan keganasan sel kanker dengan memperbaiki kemampuan sistem kekebalan dalam menemukan dan menghancurkan kanker. Agen yang berperan dikenal sebagai pengubah respon biologis (*biologic response modifiers*) (National Cancer Institute, 2004).

Molecularly targeted agent merupakan agen yang memiliki target terapi yang spesifik. Agen tersebut diantaranya adalah inhibitor reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGFR) (seperti bevacizumab) dan inhibitor reseptor *epidermal growth factor* (seperti erlotinib dan cetuximab) (Skeel, 2007).

2.1.5.5.Terapi Hormon

Terapi hormon merupakan bagian dari kemoterapi, yaitu penggunaan hormon tertentu untuk pengobatan tumor pada organ yang proliferasinya tergantung pada hormon, seperti karsinoma payudara dan prostat (Wiknjastro, 1999).

2.2. Kanker Payudara

2.2.1. Payudara

2.2.1.1. Morfologi

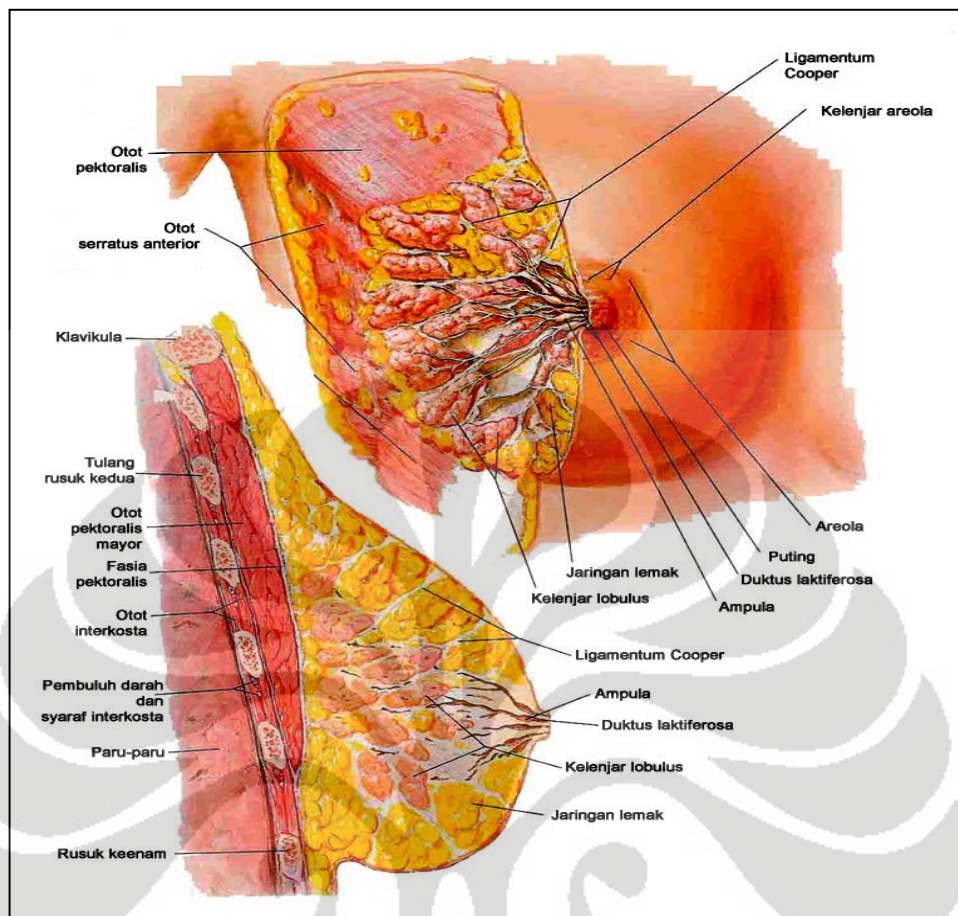
Payudara berbentuk seperti kuncup terutama pada nulipara karena konsistensinya yang kenyal. Payudara berjumlah sepasang atau lebih dan ada kalanya tidak sama besar. Dengan bertambahnya usia, payudara menjadi lembek dan menggantung. Sedikit di bawah pusat payudara terdapat puting susu yang disebut *papilla mammaria* yaitu tonjolan yang berpigmen yang dikelilingi oleh areola. Puting susu mempunyai perforasi pada ujungnya dengan beberapa lubang kecil yang disebut *apertura ductus laktiferosa* (Himawan, 1973 dan Piehl, 1992).

2.2.1.2. Anatomi

Payudara lazimnya mulai pada kosta kedua atau ketiga sampai tulang rawan iga keenam atau ketujuh dan dari garis aksila depan sampai ke pinggir sternum. Jaringan payudara dipisahkan dari otot dinding dada, otot pektoralis, dan serratus anterior oleh jaringan ikat (Himawan, 1973 dan Piehl, 1992) (lihat Gambar 3).

2.2.1.3. Histologi

Payudara merupakan kelenjar tubulo alveolar yang bercabang-cabang. Payudara terdiri dari jaringan kelenjar, fibrosa dan lemak. Terdiri dari 15-25 lobus dikelilingi oleh jaringan ikat dan lemak. Tiap lobus memiliki duktus ekskretorius masing-masing bermuara pada puting susu disebut duktus laktiferosa yang dilapisi epitel gepeng selapis. Tiap lobus terdiri atas beberapa lobulus yang disebut *collecting duct* yang dikelilingi oleh 10-100 asinus. Di beberapa tempat jaringan ikat memadat membentuk pita fibrosa yang tegak lurus terhadap substansi lemak yang disebut *Ligamentum Cooper*. Terdapat tuberkel-tuberkel *Montgomery* yaitu kelenjar lemak pada permukaan areola (Himawan, 1973 dan Piehl, 1992).



Gambar 2.3 Anatomi payudara

(dikutip dan diterjemahkan dari: http://www.me.utexas.edu/REALSurvivors/images/breast_anatomy.jpg)

2.2.2. Epidemiologi Penyakit

Pada tahun 2007 kanker payudara tetap menempati urutan pertama dari seluruh kanker pada perempuan di dunia dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita akibat kanker (American Cancer Society, 2007). Jumlah penderita kanker payudara di seluruh dunia terus mengalami peningkatan 1-2% tiap tahun. Hal ini terjadi pada daerah dengan insiden tinggi di negara Barat maupun pada insiden rendah seperti di Asia (McPherson dkk, 2000). Penelitian di Netherland menunjukkan terdapat 10.000 penderita baru tiap tahun. Setiap wanita Belanda, sejak lahir mempunyai kemungkinan 10% untuk selama hidupnya mendapat kanker payudara (Van de Velde, 1999). Kanker payudara di Indonesia menempati

urutan kedua terbanyak setelah kanker leher rahim (Pusat Data dan Informasi PERSI, 2008).

Faktor risiko kanker payudara telah luas dibicarakan dan faktor yang bervariasi telah dilaporkan berkaitan dengan terjadinya kanker payudara, di antaranya yaitu:

2.2.2.1. Jenis kelamin

Kanker payudara paling banyak diderita oleh wanita yaitu 99%, sedangkan pria hanya 1% (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.2. Usia

Frekuensi tertinggi terjadinya kanker payudara terdapat pada wanita kelompok usia 40 sampai 70 tahun, tetapi risiko terus meningkat dengan tajam dengan makin bertambahnya usia (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.3. Riwayat keluarga dan genetik

Riwayat kanker keluarga terutama dari pihak ibu merupakan faktor risiko yang kuat untuk seorang wanita menderita kanker payudara (Berkery dkk, 1997).

Analisis genetik telah menunjukkan adanya mutasi pada gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*) BRCA1 dan BRCA2 yang berlokasi di kromosom 17 dan 13 yang dikaitkan dengan tingginya risiko terhadap kanker payudara (Skeel, 2007).

2.2.2.4. Sebelumnya pernah ditemukan lesi di payudara

Pasien yang pernah mengalami biopsi untuk penyakit payudara ringan memiliki risiko tiga kali lipat untuk menderita kanker payudara (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.5. Paritas

Wanita nulipara memiliki tiga kali lipat risiko terkena kanker payudara. Wanita yang melahirkan anak pertama setelah berusia 19 tahun memiliki risiko lebih besar dibandingkan yang melahirkan pada usia sebelum 19 tahun. Pada studi lain telah diamati bahwa kenaikan jumlah kehamilan memiliki efek protektif terhadap kanker payudara (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.6. Faktor hormonal

Wanita yang memiliki aktivitas menstruasi lebih dari 29 tahun dan menarche dini yaitu sebelum usia 12 tahun, mempunyai risiko terkena kanker

payudara lebih besar. Wanita yang mengalami menopause setelah usia 50 tahun memiliki risiko satu setengah kali lipat terkena kanker payudara. Menopause buatan (kastrasi) sebelum usia 37 tahun menurunkan risiko kanker payudara tiga kali lipat. Terapi hormonal (*estrogen replacement therapy* dan kontrasepsi kombinasi estrogen/progesteron) meningkatkan risiko terkena kanker payudara (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.7.Overekspresi Her2

Seseorang dengan overekspresi protein Her2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) meningkatkan risiko kanker payudara. HER2 adalah gen yang menyandikan reseptor tirosin kinase transmembran yang secara normal terlibat dalam jalur transduksi sinyal pertumbuhan dan diferensiasi sel (Olayioye MA, 2001).

2.2.2.8.Radiasi ionisasi

Walaupun efek karsinogenik dari dosis besar radiasi dapat tertunda sampai 20 tahun atau lebih, tetapi pada kasus tertentu dimana seorang pasien yang terpapar radiasi sinar X dosis tinggi memiliki peningkatan risiko terkena kanker payudara yang signifikan.

2.2.2.9.Stres

Wanita yang mengalami stres berat memiliki risiko terkena kanker payudara dua kali lipat dibanding wanita yang tidak mengalami stres (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.10. Kanker lain

Terjadi peningkatan risiko terkena kanker payudara sebagai *second primary neoplasma* pada pasien yang menderita karsinoma ovarium dan endometrium (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.11. Laktasi

Wanita tidak pernah menyusui anaknya memiliki risiko terkena kanker payudara lebih besar dibanding wanita yang menyusui. Pada beberapa studi memperlihatkan wanita yang menyusui anaknya dalam waktu kurang dari 4 bulan memiliki risiko lima kali lipat terkena kanker payudara (Berkery dkk, 1997).

2.2.2.12. Obesitas

Obesitas memperlihatkan peningkatan risiko kanker payudara pada beberapa studi (Berkery dkk, 1997).

2.2.3. Stadium Kanker Payudara

Sistem klasifikasi klinik (stadium) yang paling luas digunakan adalah klasifikasi menurut *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* yang resmi direvisi pada tahun 2003. *Staging* pada kanker payudara berdasarkan ukuran tumor primer (T_X-T_3), adanya keterlibatan nodus limfoid atau kelenjar getah bening (N_1-N_3) dan ada tidaknya metastasis (M_X-M_1).

Klasifikasi berdasarkan sistem TNM (Tumor, Nodul, Metastasis jauh) seperti yang tertera di bawah:

- T_X : Tumor primer tidak dapat dinilai
- T_0 : Tidak ada tumor primer
- T_{is} : Karsinoma *in situ*: karsinoma intraduktal, karsinoma lobular *in situ*, atau penyakit Paget pada puting tanpa tumor.
- T_1 : Tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dalam dimensi terbesar
- T_2 : Tumor dengan ukuran antara 2 cm sampai 5 cm dalam dimensi terbesar
- T_3 : Tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm dalam dimensi terbesar
- T_4 : Tumor dengan ukuran berapa saja tetapi dengan infiltrasi ke dinding toraks atau kulit.
- N_X : Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
- N_0 : Tidak teraba kelenjar limfe di ketiak homolateral
- N_1 : Kanker telah menyebar ke 1 sampai 3 kelenjar limfe aksiler dan atau sejumlah kecil kanker ditemukan dalam kelenjar limfe payudara internal.
- N_2 : Kanker telah menyebar ke 4 sampai 9 kelenjar limfe aksiler atau kanker telah membesarkan kelenjar limfe payudara internal.
- N_3 : Salah satu dari keterangan di bawah:
 Kanker telah menyebar ke 10 atau lebih kelenjar limfe aksiler
 Kanker telah menyebar ke kelenjar limfe di bawah klavikula
 Kanker telah menyebar ke kelenjar limfe di atas klavikula

Kanker melibatkan kelenjar limfe aksiler dan membesarkan kelenjar limfe payudara internal

Kanker melibatkan 4 atau lebih kelenjar limfe aksiler dan sejumlah kecil kanker ditemukan dalam kelenjar limfe payudara internal pada biopsi kelenjar limfe.

M_X : Keberadaan anak sebar jauh tidak dapat dinilai

M_0 : Tidak ada anak sebar jauh

M_1 : Ada anak sebar jauh (umumnya tulang, paru, hati dan otak)

Tabel 2.1. Pengelompokan stadium kanker payudara

Pengelompokan Stadium			
Stadium 0 :	T_{is}	N_0	M_0
Stadium I :	T_1	N_0	M_0
Stadium IIA:	T_0	N_1	M_0
	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_0	M_0
Stadium IIB :	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
Stadium IIIA :	T_0	N_2	M_0
	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1	M_0
Stadium IIIB:	T_3	N_2	M_0
	T_4	N_0	M_0
	T_4	N_1	M_0
Stadium IIIC :	T_4	N_2	M_0
	T apa saja	N_3	M_0
Stadium IV :	T apa saja	N apa saja	M_1

(Skeel, 2007)

2.2.4. Derajat Kanker Payudara (*Grade*)

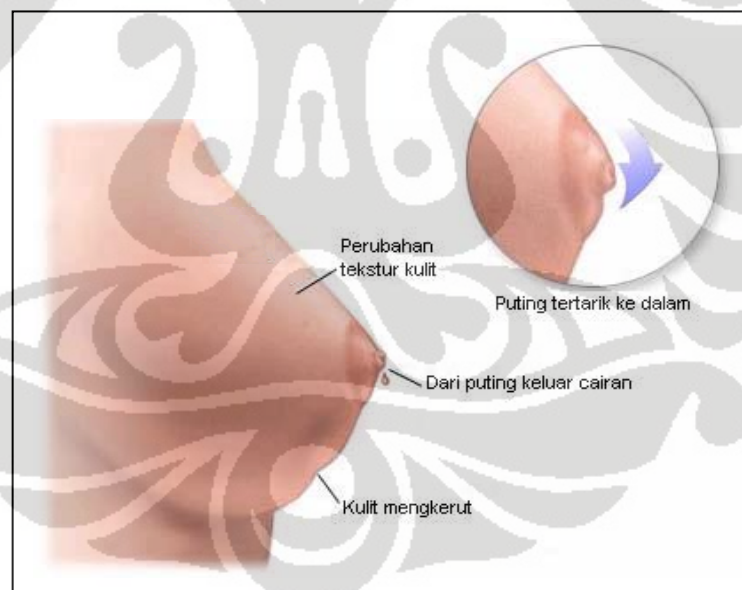
Derajat adalah suatu klasifikasi sel tumor berdasarkan diferensiasi seluler atau kemiripan dengan sel normal dalam struktur, fungsi dan maturitas (Scarff, 1968).

Tabel 2.2. Derajat histologi kanker payudara

Derajat	Definisi	Deskripsi
X	Tidak dapat dikaji	-
I	Berdiferensiasi baik	Sel matur dan memiliki kemiripan dengan sel normal
II	Berdiferensiasi sedang	Sel dengan beberapa imaturitas
III	Berdiferensiasi buruk	Sel imatur dengan sedikit kemiripan dengan sel normal

(Bloom HJ, Richardson W, 1957 dan Scarff, 1968)

2.2.5. Gejala Kanker Payudara



Gambar 2.4. Gejala kanker payudara

Pada umumnya gejala kanker payudara ditemukan jika sudah teraba oleh wanita itu sendiri. Gejala kedua yang tersering adalah cairan yang keluar dari puting berasal dari muara duktus satu payudara dan mungkin berdarah. Tanda-tanda lain dapat berupa adanya perlekatan pada kulit, lekukan pada kulit (akibat

distorsi *Ligamentum Cooper*), dan rasa sedikit tidak enak atau tegang. Yang lebih jarang adalah retraksi puting payudara, pembengkakan lokal, eritema, atau nyeri setempat. Mungkin terjadi pembesaran kelenjar limfe regional. Jika penyakit telah berkembang lanjut, dapat terjadi pecahnya benjolan-benjolan pada kulit dan ulserasi (Abrams, 1992) (lihat Gambar 2.4).

2.2.6. Deteksi Dini Kanker Payudara

2.2.6.1. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan ini bertujuan menemukan awal tumbuhnya massa di dalam payudara. Pemeriksaan fisik payudara harus dilakukan dengan sangat lembut dengan cara inspeksi dan palpasi. Inspeksi adalah pemeriksaan secara visual kondisi payudara untuk melihat dilatasi pembuluh-pembuluh balik di bawah kulit akibat pembesaran tumor, kemerahan di suatu tempat, edema kulit, dan bentuk puting. Palpasi adalah pemeriksaan seluruh payudara menggunakan jari-jari tangan atau dengan cara meraba payudara. Pemeriksaan fisik perlu dikerjakan setiap bulan setelah selesai haid atau saat payudara dalam keadaan rileks atau setiap saat tertentu bagi wanita menopause (Abrams, 1992 dan Tara E, 2001).

2.2.6.2. Mammografi

Mammografi adalah prosedur pemeriksaan dengan sinar X yang akan memvisualisasikan struktur dalam payudara. Mammogram mampu mendeteksi massa yang terlalu kecil untuk teraba oleh penderita maupun dokter dan dapat memberikan dugaan ada tidaknya sifat keganasan dari massa yang teraba (Himawan, 1973).

2.2.6.3. Aspirasi

Aspirasi dilakukan untuk menentukan adanya kista payudara. Pengambilan sampel cairan dalam benjolan dilakukan dengan menggunakan jarum halus. Dengan aspirasi jarum halus, sifat massa dapat dibedakan antara kistik atau padat. Kista akan mengempis jika semua cairan dibuang. Jika hasil mammogram normal dan tidak terjadi kekambuhan pembentukan massa dalam waktu 2-3 minggu, maka tidak perlu dilakukan tindak lanjut. Jika massa menetap dan atau terbentuk kembali, atau cairan aspirat mengandung darah, maka perlu dilakukan biopsi (Abrams, 1992 dan Tara E, 2001).

2.2.6.4. Biopsi

Biopsi untuk pemeriksaan histologik dapat berupa eksisional (seluruh massa diangkat) atau insisional (sebagian massa diangkat). Pada Biopsi Beku dan Angkat dilakukan dengan menggunakan pembius total lalu membuat irisan pada payudara dan mengangkat seluruh benjolan. Benjolan tersebut akan dibekukan dan dianalisis di bawah mikroskop. Pada Biopsi Jarum pemeriksaan dilakukan dengan cara mengambil sampel jaringan payudara. Analisis mikroskopik dari spesimen menyatakan ada atau tidaknya keganasan. Jika spesimen bersifat ganas, maka direncanakan untuk tindakan pembedahan (Abrams, 1992 dan Tara E, 2001).

2.3. Terapi Kanker Payudara

Terapi terbaik pada setiap kanker payudara disesuaikan dengan stadium kanker saat ditemukan seperti pembedahan, radiasi, kemoterapi, terapi hormon, atau kombinasi dari beberapa terapi. Tujuan terapi pada stadium awal adalah untuk mengeradikasi kanker payudara dan mencegah kekambuhan. Pada stadium *locally advanced* terapi ditujukan untuk mengurangi ukuran tumor yang sebelumnya tidak dapat direseksi, mencegah kekambuhan dan mengurangi penyebaran metastasis. Terapi pada stadium lanjut yang sudah bermetastasis diberikan untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien serta pencapaian ketahanan hidup (*survival*) yang lebih tinggi (Skeel, 2007).

2.3.1. Kanker Payudara Stadium Awal

a. Terapi Lokal Regional

Pembedahan umumnya menjadi modalitas terapi utama pada pasien dengan kanker *in situ*, benjolan kecil dengan nodus limfe negatif (stadium I) dan stadium II. Tipe pembedahan untuk penanganan kanker payudara tergantung pada luasnya tumor. Pembedahan yang dilakukan dapat berbentuk lumpektomi (pengangkatan benjolan), mastektomi parsial (pengangkatan benjolan dan sebagian jaringan di sekitarnya), mastektomi sederhana (pengangkatan benjolan dan seluruh payudara), dan mastektomi radikal (pengangkatan benjolan, payudara, jaringan sekitarnya dan kelenjar getah bening di ketiak) (Skeel, 2007).

Prosedur pembedahan umumnya diikuti dengan terapi radiasi yang melibatkan jaringan yang terkena. Radioterapi dapat diberikan sebelum pembedahan untuk memperkecil ukuran tumor dan mempermudah pengangkatan ketika pembedahan. Radioterapi diberikan setelah lumpektomi atau mastektomi parsial untuk mengeliminasi sel kanker yang masih ada di sekitar tumor (Abrams, 1992 dan Skeel, 2007).

b. Terapi Adjuvan Sistemik

Terapi ini didefinisikan sebagai pemberian terapi sistemik setelah dilakukan terapi lokal (pembedahan, radiasi atau kombinasi dari keduanya). Penelitian membuktikan pemakaian kombinasi beberapa obat lebih efektif dibandingkan pemakaian obat tunggal (Abrams, 1992). Regimen dengan doksorubisin banyak digunakan karena memberikan hasil yang efektif. Beberapa regimen kemoterapi yang umum digunakan untuk kanker payudara stadium awal terlihat pada Tabel 2.3 (Chabner, 2008 dan Skeel, 2007).

Tabel 2.3. Regimen kemoterapi yang umum digunakan untuk kanker payudara stadium awal

Regimen Kemoterapi	Dosis, rute dan jadwal pemberian	Jumlah siklus dan jarak antar siklus
FAC	Fluorourasil 500 mg/m ² , IV pada hari 1	6 siklus, tiap 3 minggu
	Doksorubisin 50 mg/m ² , IV pada hari 1	
	Siklofosfamid 500 mg/m ² , IV pada hari 1	
TAC	Docetaxel 75 mg/m ² , IV pada hari 1	6 siklus, tiap 3 minggu
	Doksorubisin 50 mg/m ² , IV pada hari 1	
	Siklofosfamid 500 mg/m ² , IV pada hari 1	
CMF	Siklofosfamid 600 mg/m ² , IV pada hari 1	6 siklus, tiap 3 minggu
	Metotreksat 60 mg/m ² , IV pada hari 1	
	Fluorourasil 600 mg/m ² , IV pada hari 1	
AC	Doksorubisin 60 mg/m ² IV hari I	4 siklus, tiap 3 minggu
	Siklofosfamid 600 mg/m ² IV	

(Lanjutan)

Regimen Kemoterapi	Dosis, rute dan jadwal pemberian	Jumlah siklus dan jarak antar siklus
AC-T	Doksorubisin 60 mg/m ² IV hari I Siklofosfamid 600 mg/m ² IV hari I Paclitaxel 175 mg/m ² IV hari I	4 siklus AC dilanjutkan 4 siklus T, tiap 3 minggu
FEC	Fluorourasil 500 mg/m ² IV pada hari 1 Epirubisin 100 mg/m ² IV pada hari 1 Siklofosfamid 500 mg/m ² IV pada hari 1	6 siklus, tiap 3 minggu

(Chabner, 2008 dan Skeel, 2007)

Terapi endokrin terbukti dapat diberikan pada kanker payudara stadium awal dengan status hormonal positif. Sel kanker ini menggunakan hormon untuk keperluan pertumbuhannya sehingga penghambatan hormon tersebut dapat membatasi pertumbuhan sel kanker. Beberapa terapi hormonal yang umum diberikan adalah tamoxifen, agonis *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) (goserelin, leuprolid dan triptorelin) dan aromatase inhibitor (anastrozol, letrozol dan exemestan) (Chabner, 2008 dan Skeel, 2007).

2.3.2. Kanker Payudara *Locally Advanced* (Stadium III)

Modalitas terapi yang diberikan pada kanker payudara stadium III sedikit berbeda dengan terapi stadium awal. Pembedahan dan radiasi lokal tidak dapat menyembuhkan kanker payudara pada stadium ini. Terapi pilihan yang diberikan adalah kemoterapi neoadjuvan. Regimen kemoterapi yang digunakan sama dengan regimen kemoterapi adjuvan. Terapi endokrin sebagai neoadjuvant dapat menjadi pilihan pada pasien yang memiliki reseptor hormon yang positif. Kemoterapi sebaiknya diberikan pada seluruh pasien dengan stadium ini untuk meminimalisir kekambuhan lokal (Skeel, 2007).

2.3.3. Kanker Payudara Stadium Lanjut atau Metastatis (Stadium IV)

Terapi utama pada kanker payudara stadium lanjut dengan hormon reseptor positif adalah terapi endokrin karena memberikan hasil yang baik dan

aman. Terapi untuk wanita premenopause umumnya adalah ooforektomi, tamoxifen, agonis LHRH dan megestrol asetat. Terapi untuk wanita postmenopause adalah aromatase inhibitor, tamoxifen dan megestrol asetat (Casciato, 2009).

Kemoterapi diberikan terutama untuk kanker payudara dengan status hormonal negatif. Regimen kemoterapi pada stadium ini sama dengan regimen pada stadium awal. Terapi kanker payudara stadium lanjut dengan status HER2 positif adalah trastuzumab dan atau lapatinib. Trastuzumab adalah antibodi monoklonal rekombinan yang mentarget protein EGFR manusia yaitu Her-2. Kanker payudara stadium lanjut dengan status kanker payudara HER2 negatif dan ER negatif dapat diterapi dengan pilihan lain yang mengandung capecitabine, vinorelbine, carboplatin, gemcitabine atau bevacizumab (Skeel, 2007 dan Casciato, 2009).

2.3.4. Regimen TAC dan FAC

2.3.4.1. Regimen TAC

Regimen TAC merupakan terapi standard untuk kasus kanker payudara dengan risiko tinggi seperti status nodus positif (kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening), derajat histologi kanker II/III, ukuran tumor lebih dari 2 cm, usia kurang dari 35 tahun atau hormon reseptor negatif. TAC lebih efektif dibandingkan dengan FAC untuk kanker payudara dengan status hormon reseptor positif atau negatif dan Her2 positif atau negatif. TAC memberikan *disease-free survival* lebih lama dibandingkan FAC tetapi memiliki toksisitas hematologi lebih berat dibandingkan FAC pada kanker payudara stadium awal (nodus negatif dan positif) dan stadium lanjut. TAC umumnya diberikan sebagai terapi lini kedua setelah pasien gagal dengan kemoterapi lain (Martin dkk, 2005 dan Bridgewater NJ, 2008).

2.3.4.2. Regimen FAC

Regimen FAC merupakan regimen pada kanker payudara yang diberikan sebagai lini pertama. Regimen FAC memberikan *disease free survival* dan *overall survival* yang lebih lama dibandingkan regimen CMF (siklofosamid, metotreksat dan fluorourasil) pada kanker payudara nodus negatif tetapi memberikan

toksitas hematologi lebih besar namun dapat ditolerir oleh pasien. Enam siklus FAC setara dengan 6 siklus FEC dalam efikasi terapi kanker payudara (Martindale, 2003).

2.3.4.3. Antikanker dalam Regimen TAC dan FAC

a. Docetaxel

Docetaxel menghambat depolimerisasi mikrotubulus menjadi dimer tubulin sehingga mikrotubulus dalam sel menjadi stabil. Docetaxel dimetabolisme di hati melalui reaksi oksidasi CYP3A4. Pasien dengan jumlah netrofil absolut kurang dari 1500 sel/ μ l sebaiknya tidak menerima docetaxel (Lacy, 2007).

b. Doksorubisin

Doksorubisin menghambat sintesis DNA dan RNA dengan cara interkalasi antara pasangan basa DNA, penghambatan topoisomerase II dan hambatan pada helikase. Doksorubisin dimetabolisme di hati oleh CYP3A4 dan dideaktivasi melalui konjugasi sulfat dan glukuronida. Dosis total tidak boleh melebihi 550 mg/m² atau 450 mg/m² untuk pasien yang sebelumnya pernah atau sedang menerima daunorubicin, siklofosfamid atau irradiasi daerah jantung (Lacy, 2007 dan Baumhake, 2001).

c. Siklofosfamid

Siklofosfamid mencegah pembelahan sel terutama dengan cara *cross-linking* untai DNA. Siklofosfamid merupakan *prodrug* yang membutuhkan aktivasi terutama melalui biotransformasi enzim mikrosomal hati (CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 dan CYP3A5) menjadi metabolit aktif yaitu 4-hidroksisiklofosfamid, aldofosfamid, akrolein dan mustar fosforamid. Dalam proses deaktivasinya siklofosfamid membutuhkan glutathione transferase dan aldehid dehidrogenase. Penyesuaian dosis dilakukan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal. Sinitis hemoragik dan imunosupresi dapat terjadi sehingga perlu dilakukan hidrasi dan pemantauan terhadap infeksi (Lacy, 2007 dan Nakajima, 2007).

d. Fluorourasil

Fluorourasil merupakan antimetabolit pirimidin yang mengganggu sintesa DNA dengan menghambat timidilat sintetase dalam reaksi konversi dUMP (deoksiuridin monofosfat) menjadi dTMP (deoksitimidin monofosfat) atau

terinkorporasi dalam DNA dan RNA. Fluorourasil dimetabolisme di hati sebanyak 90% melalui enzim aldehyd dehidrogenase dan glutathion transferase. Gunakan dengan perhatian pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal. Administrasi fluorourasil pada pasien yang mengalami defisiensi dihidropirimidin dehidrogenase (DPD) secara genetik akan meningkatkan toksisitas seperti diare, netropenia dan neurotoksisitas (Lacy, 2007).

Tabel 2.4 Profil Toksisitas Hematologi tiap Antikanker dalam TAC dan FAC

Antikanker	Mielosupresi			Keterangan
	Onset (hari)	Nadir (hari)	Perbaikan (hari)	
Docetaxel	4-7	5-9	21	Netropenia (84-99%, derajat 4: 75-86%), leukopenia (84-99%, derajat 4: 32-34%), anemia (8-94%), trombositopenia (8-14%, derajat 4: 1%).
Doksorubisin	7	10-14	21-28	Leukopenia lebih sering terjadi (75%) dibandingkan trombo-sitopenia dan anemia.
Siklofosamid	7	10-14	21	Leukopenia lebih sering terjadi dibandingkan trombositopenia dan anemia.
Fluorourasil	7-10	9-14	21-28	Leukopenia (derajat 2), platelet (derajat 1-2) dan anemia.

(Lacy, 2007)

Tabel 2.5. Penghambat dan penginduksi metabolisme obat dalam FAC dan TAC.

Antikanker	Penghambat metabolime antikanker	Penginduksi metabolisme antikanker
Docetaxel	Antijamur azol, klaritromisin, delavirdin, diklofenak, doksisisiklin, eritromisin, fluoksetin, imatinib, isoniazid, simetidin, nikardipin, protease inhibitor, kuinidin, kuinin, verapamil, nifedipin, midazolam, echinacea, paclitaxel, doxorubisin, epirubisin, topotekan, metronidazol, kloramfenikol.	Aminoglutetimid, karbamazepin, nevirapin, nafsillin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, benzodiazepin.
Doksorubisin	Siklosporin, merkaptopurin, verapamil, paclitaxel, progesteron, antijamur azol, klorpromazin, klaritromisin, delavirdin, zidovudin, diklofenak, doksisisiklin, eritromisin, fluoksetin, imatinib, isoniazid, antijamur azol, nikardipin, protease inhibitor, kuinidin, kuinin, echinacea.	Aminoglutetimid, karbamazepin, nevirapin, nafsillin, fenobarbital, fenitoin, asam valproat, rifamisin.
Fluorourasil (5-FU)	Simetidin, gemcitabine, tiazid, allopurinol echinacea, metotrexat, metronidazole, morfin, oxaliplatin, sorivudin, vinoreilbine.	Dipiridamol, piridoksin.
Siklofosamid	desipramin, sertralin, antijamur azol, siprofloksasin, levofloxacin, klaritromisin, diklofenak, doksisisiklin, eritromisin, imatinib, isoniazid, nikardipin, protease inhibitor, kuinidin, echinacea, verapamil, allopurinol, busulfan dan kloramfenikol.	karbamazepin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin dan rifampisin, aminoglutetimid, nafsilin, nevirapin, benzodiazepin, kaptopril, klorpromazin, etanol, 5FU.

(Lacy, 2007 dan Bornmann, 2005)

2.4. Toksisitas Umum Antikanker

Antikanker diharapkan memiliki toksisitas yang selektif, artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel dan jaringan normal. Antikanker merupakan obat dengan indeks terapi sempit. Dosis berlebih akan menyebabkan toksisitas yang berat sedangkan dosis yang terlalu rendah akan menyebabkan penurunan efikasi yang dapat berkembang pada kegagalan pengobatan. Pada umumnya antikanker menekan pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas karena menghambat sel normal yang proliferasinya cepat seperti sistem hemopoetik, gastrointestinal dan sel rambut. Supresi hemopoiesis terlihat sebagai leukopenia, trombositopenia atau anemia. Gangguan saluran cerna dapat berupa anoreksia, mual, muntah, diare dan stomatitis. Reaksi kulit dapat berupa eritema, urtikaria, alopesia sampai Sindrom Stevens-Johnson. Infertilitas dan penurunan seksual merupakan hasil dari kegagalan gonad. Efek samping yang muncul pada jangka panjang adalah toksisitas terhadap jantung dan paru. Toksisitas pada hepar dan ginjal cukup sering terjadi. Kelainan neurologi berupa neuropati dan parestesia. Timbulnya kanker sekunder merupakan salah satu toksisitas antikanker yang memiliki sifat mutagenik (Calabresi, 1991 dan Gan dan Nafrialdi, 2007).

2.4.1. Toksisitas Hematologi Antikanker

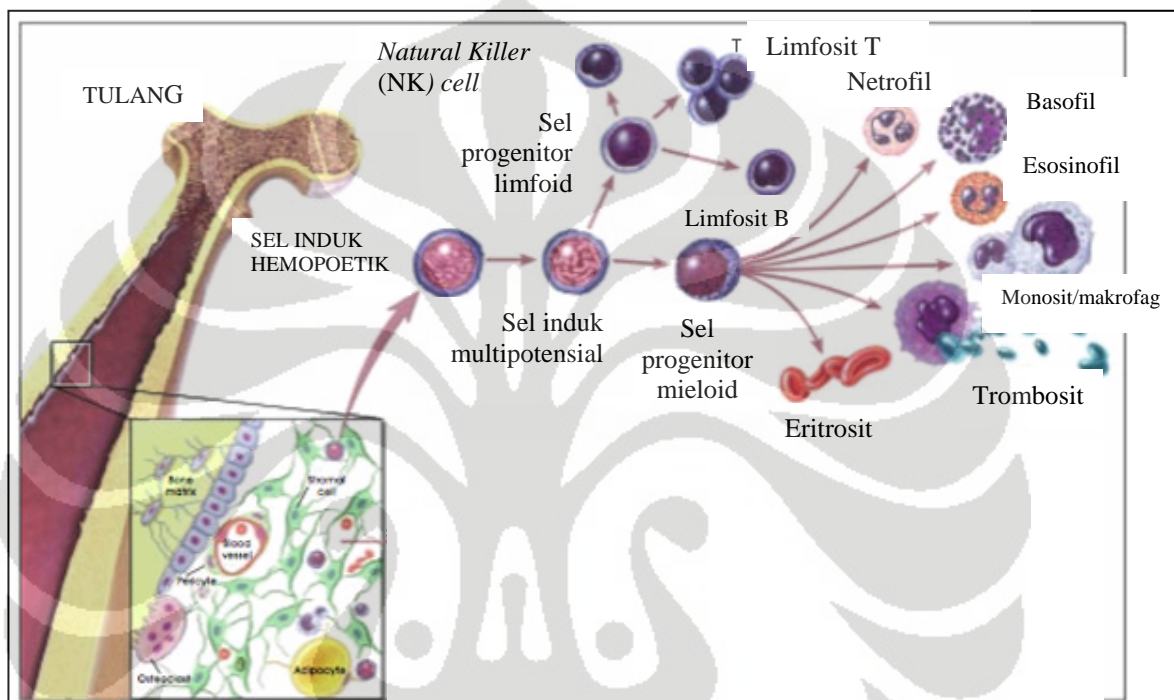
Toksisitas pada sistem hemopoetik merupakan toksisitas antikanker yang umum terjadi. Hampir semua antikanker memiliki toksisitas hematologi dengan frekuensi kejadian di atas 10% (Lacy, 2007).

Hemopoiesis atau hematopoiesis ialah proses pembentukan darah. Pada orang dewasa dalam keadaan fisiologik semua hemopoiesis terjadi pada sumsum tulang. Untuk kelangsungan hemopoiesis diperlukan sel induk hemopoetik (*hematopoietic stem cell*). Sel induk hemopoetik adalah sel-sel yang akan berkembang menjadi sel-sel darah termasuk eritrosit, leukosit dan trombosit. Sel induk yang paling primitif disebut sebagai *pluripotent stem cell*. Sel induk pluripotent mempunyai sifat (Bakta IM, 2006):

1. *self renewal*: kemampuan memperbarui diri sendiri sehingga tidak akan pernah habis meskipun terus membelah;
2. proliferasif: kemampuan membelah atau memperbanyak diri;

3. diferensiatif: kemampuan untuk mematangkan diri menjadi sel-sel dengan fungsi tertentu.

Sel ini memiliki kemampuan bereplikasi, berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel progenitor yang semakin terspesialisasi. Setelah mengalami banyak pembelahan sel dalam sumsum akan terbentuk sel matur perifer (sel darah merah, granulosit, monosit, trombosit dan limfosit) (Mehta AB dan Hoffbrand V, 2006).



Gambar 2.5. Hemopoesis di sumsum tulang

(dikutip dan diterjemahkan dari:

<http://neurobio.drexelmed.edu/FischerWeb/research/marrowstromalcells.htm>)

Mielosupresi merupakan keadaan terhambatnya aktivitas sumsum tulang sehingga terjadi penurunan produksi sel-sel darah. Keadaan ini dapat disebabkan oleh sitostatika dan tidak selamanya terjadi secara cepat setelah pemberian obat tersebut. Selain sel kanker, sitostatika umumnya membunuh sel yang berproliferasi secara cepat. Leukosit, terutama prekursor netrofil, merupakan sel yang paling dipengaruhi secara signifikan karena proliferasinya yang cepat dan usia hidup yang singkat (6-12 jam). Platelet dengan usia hidup 5-10 hari juga dipengaruhi tetapi derajatnya lebih rendah dari netrofil sedangkan eritrosit dengan masa hidup 120 hari paling sedikit dipengaruhi sitostatik. Penurunan sel darah

akibat kemoterapi memiliki titik nadir yaitu jumlah sel darah terendah yang umumnya terjadi pada hari 10-14 hari setelah pemberian kemoterapi dan akan mengalami perbaikan dalam 3-4 minggu. Bahaya terbesar akibat terjadinya mielosupresi adalah kejadian timbulnya infeksi dan perdarahan. Konsekuensi klinis akibat mielosupresi berat adalah demam, infeksi, sepsis, syok sepsis, perdarahan, hipoksia jaringan atau kematian. Untuk mengurangi timbulnya mielosupresi salah satunya dapat dilakukan dengan penurunan dosis secara empirik terhadap pasien dengan jumlah sel darah putih dan trombosit yang rendah (Dipiro dkk, 2005).

Toksisitas hematologi antikanker dapat dilihat dari nilai hematologi setelah menerima kemoterapi yang dibagi ke dalam beberapa derajat atau tingkat keparahan. Berdasarkan *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC) Skala Toksisitas Versi 2.0, toksisitas kemoterapi antikanker terhadap darah dapat dilihat pada Tabel 2.5.

Tabel 2.6 *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC) Kemoterapi terhadap Darah atau Sumsum Tulang

Toksisitas	Derajat (<i>Grade</i>)				
	0	1	2	3	4
Hemoglobin (g/dl)	DBN : 12-15	< 12 - 10.0	< 10.0 - 8.0	< 8.0 - 6.5	< 6.5
Leukosit (sel/ μ l)	DBN : 5-10 x 10 ³	< 5000 – 3000	<3000 - 2000	< 2000 - 1000	< 1000
Trombosit (sel/ μ l)	DBN : 150-450 x 10 ³	< 150.000 – 75.000	< 75.000 - 50.000	<50.000 - 10.000	< 10.000

DBN, dalam batas nilai normal.

(NCI, 1999)

2.4.2. Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas Hematologi Antikanker

2.4.2.1. Jenis Antikanker

Setiap antikanker memiliki toksisitas hematologi yang berbeda dengan derajat toksisitas, nadir dan masa perbaikan mielosupresi yang berbeda pula. Kemoterapi yang bersifat *cell cycle phase-specific* menyebabkan nadir dan

perbaikan yang lebih cepat dibandingkan kemoterapi yang bersifat *cell cycle non specific* (Burke, 2001).

2.4.2.2.Usia

Warga usia lanjut yang tercantum dalam Undang-Undang no.13/1998 tentang Kesejahteraan Usia Lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. Pada usia ini terjadi proses penuaan yang bersifat universal berupa kemunduran dari fungsi biosel, jaringan dan organ (Departemen Kesehatan RI, 2004).

Penuaan dikaitkan dengan penurunan progresif pada fungsi sistem organ secara multipel (Balducci dan Extermann, 2000). Penurunan fungsi ini akan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat antikanker dan mengurangi toleransi jaringan normal terhadap komplikasi pengobatan (Duthie, 1998).

a. Perubahan Farmakokinetika

Perubahan yang paling memberikan pengaruh adalah volume distribusi (Vd) dan ekskresi renal obat (Balducci dan Corcoran, 2000). Pertambahan usia menyebabkan Vd obat yang larut dalam air menurun sebagai hasil dari penurunan cairan tubuh secara keseluruhan tetapi Vd obat larut lemak akan meningkat karena persentase lemak tubuh yang meningkat (Extermann dkk, 2000). Penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) adalah salah satu perubahan yang paling dapat diprediksi berkaitan dengan usia. Usia dapat mempengaruhi metabolisme hepatic obat tapi konsekuensi atas perubahan ini pada kemoterapi kanker tidak diketahui secara umum (Balducci dan Corcoran, 2000). Metabolisme hepatic obat dipengaruhi oleh aliran darah hepatic (laju ekstraksi obat oleh hepatosit), massa hepatosit dan aktivitas intraseluler enzim pemetabolisme obat. Penurunan ini menyebabkan metabolisme dan ekskresi obat berkurang sehingga dapat mengakibatkan peningkatan toksisitas obat (Duthie, 1998 dan Durnas dkk, 1990).

b. Perubahan Farmakodinamika

Perubahan farmakodinamik dapat mempengaruhi baik toksisitas maupun aktivitas antineoplastik agen sitotoksik (Balducci dan Corcoran, 2000). Penundaan perbaikan DNA dapat menyebabkan peningkatan toksisitas pada individu usia lanjut. Penurunan sel stem yang tersimpan dapat mengganggu perbaikan

kehilangan jaringan. Mekanisme ini dapat bertanggung jawab untuk komplikasi yang melibatkan peremajaan jaringan secara cepat, termasuk jaringan hematopoetik (Stein dkk, 1995).

2.4.2.3. Stadium Kanker

Simpanan sumsum tulang dapat dikurangi oleh adanya invasi tumor ke dalam sumsum tulang. Massa tumor yang mendesak sumsum tulang menyebabkan proses hemopoiesis tidak berjalan sebagaimana mestinya sehingga jumlah sel darah yang ada di perifer menjadi lebih sedikit. Pansitopenia dapat terjadi pada pasien kanker payudara stadium lanjut yang mengalami metastasis ke sumsum tulang. Ketika simpanan sumsum tulang berkurang maka perbaikan sumsum tulang setelah menerima kemoterapi antikanker akan tertunda diikuti dengan perpanjangan masa netropenia atau trombositopenia. Pasien kanker payudara dengan metastasis tulang yang menerima kemoterapi antikanker akan mengalami mielosupresi yang lebih berat karena pasien tidak mampu mengkompensasi toksisitas hematologi kemoterapi (Burke, 2001 dan Chabner, 2008). Sel kanker yang bermetastasis ke hati umumnya menyebabkan sirosis hati. Sirosis dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati. Berkurangnya fungsi metabolisme dan eliminasi dapat meningkatkan toksisitas hematologi antikanker (Wilson, 1994).

2.4.2.4. Rute administrasi

Rute administrasi antikanker secara regional seperti intratekal, intraarterial dan intracavitari memberikan konsentrasi dan efek samping antikanker sistemik yang minimal dibandingkan dengan rute administrasi secara sistemik seperti oral, intravena dan intramuskuler (Burke, 2001).

2.4.2.5. Dosis Antikanker

Toksisitas hematologi atau mielosupresi merupakan efek samping antikanker yang dibatasi oleh dosis yang diberikan (*dose-limiting*). Semakin tinggi dosis antikanker semakin tinggi derajat supresi sumsum tulang atau toksisitas hematologi yang ditimbulkan (Burke, 2001 dan Skeel, 2007).

2.4.2.6. Jadwal Pemberian

Umumnya kemoterapi diberikan dalam siklus untuk membunuh sel kanker dan memberikan waktu sel normal untuk pulih dari kerusakan. Di dalam jadwal pemberian antikanker terdapat frekuensi dan jumlah siklus kemoterapi yang harus

diterima oleh pasien. Pasien yang diberikan kemoterapi dengan frekuensi yang lebih sering atau jumlah siklus yang lebih banyak memiliki risiko terjadinya toksisitas hematologi yang lebih besar (Venturini dkk, 2005 dan Piedbois dkk, 2007).

2.4.2.7. Gangguan Fungsi Hati

Hati berperan sebagai organ utama yang melakukan proses metabolisme dan eliminasi antikanker. Pemeriksaan SGOT, SGPT dan alkali fosfatase dilakukan untuk melihat fungsi hati. Peningkatan nilai tes fungsi hati yang menandakan adanya gangguan fungsi hati dapat menurunkan metabolisme dan eliminasi antikanker yang akan memperpanjang atau meningkatkan konsentrasi obat dalam sirkulasi dan pada akhirnya meningkatkan toksisitas hematologi obat tersebut. Studi pada pasien dengan nilai SGOT dan atau SGPT > 1,5 kali batas atas nilai normal diikuti dengan nilai alkali fosfatase > 2,5 kali batas atas nilai normal (>240 U/L) menunjukkan toksisitas hematologi antikanker lebih besar dibandingkan pasien yang nilai ketiganya dalam batas normal (Wilson, 1994, Bridgewater NJ, 2008 dan Burke, 2001).

2.4.2.8. Gangguan Fungsi Ginjal

Ginjal berfungsi dalam eliminasi antikanker. Jika fungsi ginjal pasien terganggu maka eliminasi antikanker akan berkurang yang pada akhirnya akan meningkatkan toksisitas hematology. Pemeriksaan bersihan kreatinin dilakukan untuk melihat fungsi ginjal pasien. Penurunan bersihan kreatinin di bawah 50 ml/menit pada pasien kanker payudara usia 65 tahun ke atas berkaitan dengan peningkatan risiko toksisitas hematologi derajat 3 atau 4 dan demam neutropenia akibat kemoterapi berbasis antrasiklin (Burke, 2001 dan Hurria, 2005).

2.4.2.9. Riwayat Kemoterapi

Kemampuan memperbaiki DNA (*DNA repair*) sel progenitor hematopoetik yang rusak akibat kemoterapi semakin berkurang dengan semakin besar tingkat paparan kemoterapi. Kemoterapi dapat menyebabkan atrofi dan penurunan simpanan sumsum tulang. Pasien yang memiliki riwayat kemoterapi sebelumnya atau semakin banyak jumlah siklus kemoterapi yang diterima akan mengalami toksisitas hematologi antikanker yang lebih berat (Burke, 2001 dan Kovacs, 1992).

2.4.2.10. Interaksi Obat

Interaksi obat didefinisikan sebagai modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Makna klinik yang bisa terjadi dari interaksi obat ada 2 macam, yakni meningkatnya efek toksik dan gagalnya efek terapeutik atau menurunnya efektivitas obat yang berinteraksi (Fradgley, 2003 dan Stockley, 2006).

2.5. Rumah Sakit Kanker Dharmais

Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSK Dharmais) merupakan rumah sakit kanker pertama di Indonesia dan merupakan Pusat Kanker Nasional serta menjadi rumah sakit rujukan tertinggi di bidang penanggulangan kanker di Indonesia. Sebagai pelopor di bidang pelayanan penyakit kanker, RSK Dharmais menerapkan pengobatan dengan pendekatan tim kerja (Timja) dengan berpedoman pada pelayanan terpadu, paripurna dan terjangkau oleh masyarakat. Pengobatan setiap jenis kanker ditangani oleh tim kerja mulai dari tahap diagnosis, pengobatan dan rehabilitasi dimana setiap pakar yang terkait memberi sumbangan pikiran, dengan demikian ketepatan diagnosis serta tindakan atau pengobatan yang direncanakan diharapkan akan menjadi lebih baik. Hingga saat ini telah terbentuk 13 Timja dengan anggota dari berbagai disiplin ilmu di bidang kanker dan dilengkapi oleh 10 disiplin ilmu sebagai tim konsultatif antara lain kardiologi, nefrologi, gastro enterologi, anesthesiologi, psikiatri, gizi, tim paliatif nyeri, gigi dan mulut, imunologi dan psikologi. RSK Dharmais juga mengemban tugas sebagai pusat pendidikan dan pelatihan serta penelitian dan pengembangan di bidang kesehatan kanker secara menyeluruh, terpadu dan berkesinambungan dengan berorientasi pada kepentingan masyarakat serta upaya-upaya peningkatan status kesehatan lainnya (RS Kanker Dharmais, 2008).

2.5.1. Visi

Rumah Sakit dan Pusat Kanker Nasional yang menjadi panutan dalam penanggulangan kanker di Indonesia (RS Kanker Dharmais, 2008).

2.5.2. Misi

Melaksanakan pelayanan, pendidikan dan penelitian yang bermutu tinggi di bidang penanggulangan kanker (RS Kanker Dharmais, 2008).

2.5.3. Motto

Tampil lebih baik, ramah dan profesional. RSK Dharmais menyediakan pelayanan deteksi dini, pengobatan dan rehabilitasi dengan peralatan dan teknologi canggih serta tenaga yang profesional di bidang kanker siap melayani dengan budaya SMILE! (RS Kanker Dharmais, 2008):

S : Senyum dan ramah pada setiap pelayanan.

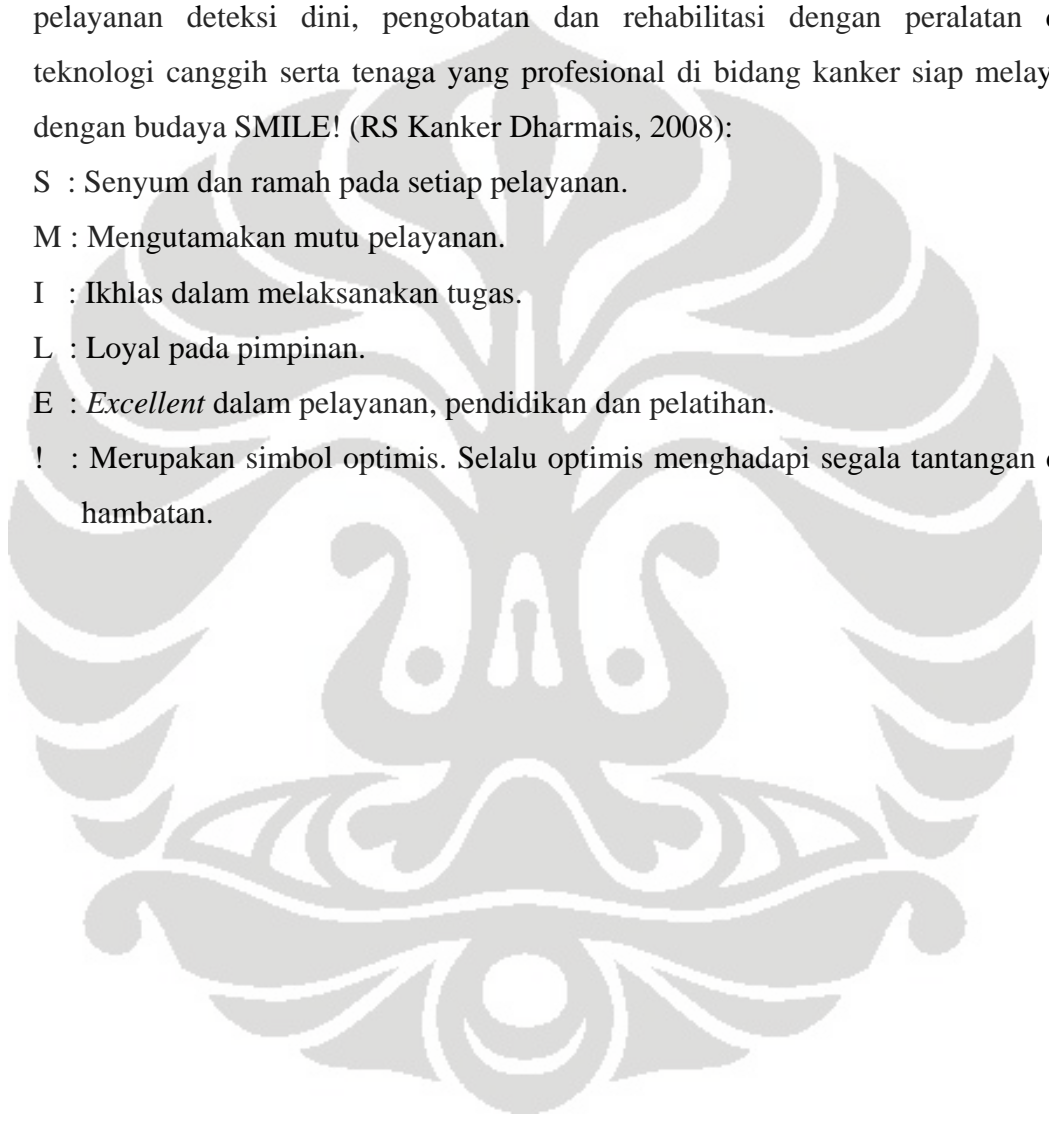
M : Mengutamakan mutu pelayanan.

I : Ikhlas dalam melaksanakan tugas.

L : Loyal pada pimpinan.

E : *Excellent* dalam pelayanan, pendidikan dan pelatihan.

! : Merupakan simbol optimis. Selalu optimis menghadapi segala tantangan dan hambatan.

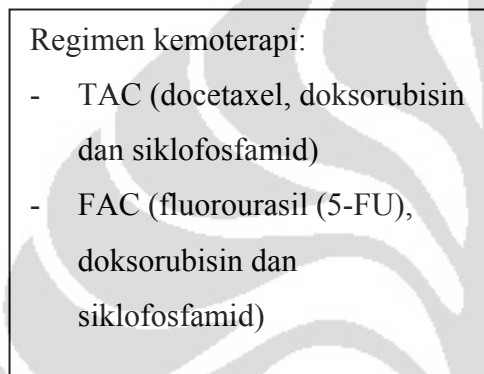


BAB 3 METODE PENELITIAN

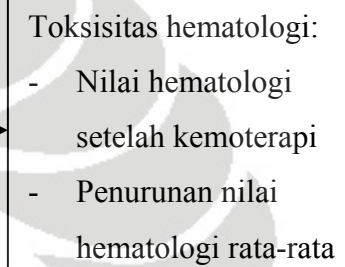
3.1 Kerangka Konsep dan Definisi Operasional

3.1.1 Kerangka Konsep

VARIABEL BEBAS



VARIABEL TERIKAT



Faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi:

- Usia
- Stadium kanker payudara
- Nilai SGOT dan SGPT
- Riwayat kemoterapi
- Interaksi obat

3.1.2 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala
1.	Regimen kemoterapi	Jenis obat beserta dosis, waktu pemberian, jumlah siklus dan jarak antar siklus.	1. FAC (fluorourasil, doksorubisin dan siklofosfamid) 2. TAC (docetaxel, doksorubisin dan siklofosfamid)	Nominal
2.	Nilai hematologi setelah kemoterapi	Nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit pada hari ke 7 setelah menerima regimen kemoterapi TAC atau FAC yang dibagi berdasarkan derajat toksisitas hematologi NCI CTC Versi 2.	1. Normal (toksisitas derajat 0) 2. Di bawah normal (toksisitas derajat 1-4)	Ordinal
3.	Penurunan nilai hematologi rata-rata	Penurunan nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata pada pasien yang menerima TAC atau FAC berdasarkan selisih nilai tersebut antara sebelum dan hari ke 7 setelah menerima kemoterapi.		Rasio
4.	Usia	Usia pasien saat menerima siklus pertama regimen TAC atau FAC yang dinyatakan dalam satuan tahun.	1. < 60 tahun 2. ≥ 60 tahun	Ordinal

(Lanjutan)

No	Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala
5.	Stadium kanker payudara	Klasifikasi klinik kanker payudara yang dinyatakan dalam angka romawi berdasarkan <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) yang tertera dalam rekam medis saat menerima regimen TAC atau FAC.	1. Stadium yang tidak beresiko (I, II, III, IV metastasis paru atau otak) 2. Stadium yang beresiko (IV metastasis tulang dan atau hepar)	Ordinal
6.	Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	Nilai SGOT dan SGPT sebelum menerima kemoterapi TAC atau FAC tiap siklusnya.	1. Normal 2. Di atas normal (nilai SGOT dan atau SGPT > 1,5 kali batas atas nilai normal)	Ordinal
7.	Riwayat kemoterapi	Riwayat kemoterapi yang pernah diterima pasien sebelum menerima regimen FAC atau TAC.	1. Tidak memiliki riwayat kemoterapi 2. Memiliki riwayat kemoterapi	Ordinal
8.	Interaksi obat	Interaksi dengan obat lain yang diberikan bersamaan dengan FAC atau TAC yang tercatat dalam rekam medis dan dapat meningkatkan atau menurunkan toksisitas hematologi regimen tersebut.	1. Tidak ada interaksi obat 2. Interaksi yang menghambat metabolisme 3. Interaksi yang menginduksi metabolisme	Ordinal

3.2 Hipotesis

Toksisitas hematologi regimen TAC (docetaxel, doksorubisin dan siklofosfamid) berbeda dengan regimen FAC (fluorourasil, doksorubisin dan siklofosfamid) pada pasien kanker payudara di RSK Dharmais Jakarta.

3.3 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan desain studi potong lintang (*cross sectional*). Pengambilan data dilakukan terhadap data sekunder berupa data rekam medis tahun 2007 dan 2008. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik.

3.4 Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2008 sampai dengan Juni 2009. Penelitian dilakukan di bagian Rekam Medik RSK Dharmais Jakarta.

3.5 Populasi dan sampel

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker payudara yang menerima siklus pertama regimen kemoterapi TAC atau FAC di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008.

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien kanker payudara yang menerima siklus pertama regimen kemoterapi TAC atau FAC di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008 dan memenuhi kriteria inklusi. Sampel diambil secara *total sampling*.

3.6 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi TAC (docetaxel, doksorubisin dan siklofosfamid) atau FAC (fluorourasil, doksorubisin dan siklofosfamid).
2. Pasien kanker payudara yang menerima siklus pertama regimen TAC atau FAC di RSK Dharmais pada tahun 2007-2008.
3. Pasien usia > 18 tahun.

4. Pasien yang memiliki data laboratorium hematologi sebelum kemoterapi dan pada hari ke-7 setelah kemoterapi serta data laboratorium tes fungsi hati dan ginjal sebelum kemoterapi setiap siklusnya

Kriteria eksklusi:

1. Pasien yang menerima regimen kemoterapi FAC atau TAC kurang dari 6 siklus.
2. Pasien yang menerima regimen kemoterapi lain pada saat menerima FAC atau TAC.

3.7 Pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan di RSK Dharmas Jakarta. Pengumpulan data dilakukan dari data rekam medik pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC atau FAC (fluorourasil (5-FU), doksorubisin dan siklofosfamid) pada tahun 2007-2008 dan disalin ke lembar pengumpul data (lampiran 2).

Data yang dikumpulkan berupa:

1. Data demografi meliputi nomor rekam medis, nama, usia, pendidikan dan pekerjaan.
2. Data diagnosa medis meliputi stadium, derajat histologi dan status kanker payudara.
3. Data pengobatan: regimen kemoterapi antikanker (TAC dan FAC) dan obat lain yang digunakan bersamaan dengan kemoterapi.
4. Data laboratorium meliputi: hasil laboratorium hematologi (hemoglobin, leukosit dan trombosit) sebelum dan 7 hari sesudah kemoterapi, fungsi hati (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (CCT) pasien.

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan dengan alat uji statistik SPSS versi 15.0 dengan tahap:

Editing: dilakukan untuk memeriksa ulang kelengkapan pengisian data.

Coding: untuk mengelompokkan atau memberi kode dari data yang diperoleh, setiap data dimasukkan dalam *file* sesuai karakteristiknya kemudian diberi tanda pada *file* untuk masing-masing kelompok.

Entry data: kegiatan memasukkan data dalam program komputer sesuai dengan format dalam *file* tersebut.

Cleaning: membersihkan data dengan mengecek kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam program, membandingkan dengan standar penelitian. Hal ini agar seluruh data yang masuk dapat diolah dan siap untuk dianalisis.

3.8.2 Analisis Data

3.8.2.1 Analisis univariat

Analisis ini digunakan untuk mendapat gambaran hasil penelitian melalui besarnya proporsi tentang karakteristik penderita kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi TAC atau FAC (jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan, riwayat kemoterapi dan nilai hematologi, SGOT, SGPT, alkali fosfatase, bersihan kreatinin sebelum kemoterapi), karakteristik kanker payudara (stadium kanker payudara, derajat histologi, status kanker payudara), total siklus kemoterapi, interaksi obat dan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC (nilai hematologi setelah kemoterapi dan penurunan nilai hematologi rata-rata).

3.8.2.2 Analisis bivariat

Analisis ini dilakukan untuk membandingkan toksisitas hematologi regimen TAC dan FAC pada pasien kanker payudara. Perbedaan proporsi nilai hematologi setelah kemoterapi dan perbedaan penurunan nilai hematologi rata-rata dianalisis menggunakan metode *chi-square* dan uji t. Derajat kemaknaan yang dipakai adalah 5% ($\alpha = 0,05$). Jika hasil uji statistik diperoleh nilai $p < 0,05$, maka ada perbedaan yang signifikan antara kedua variabel dan jika nilai $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua variabel.

3.8.2.3 Analisis multivariat

Analisis ini digunakan untuk mengetahui adanya faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi kemoterapi pada pasien kanker payudara.

Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai hematologi setelah kemoterapi dan penurunan hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata pada pasien kanker payudara dianalisis dengan regresi logistik dan regresi linier. Variabel bebas yang diikutsertakan adalah jenis kemoterapi, usia, stadium kanker payudara, riwayat kemoterapi, nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi, dan interaksi obat.



BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Sampel Penelitian

Pasien kanker payudara yang memulai kemoterapi adjuvan dengan regimen FAC dan TAC di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSK Dharmais) dari bulan Januari 2007 sampai Desember 2008 berjumlah 179 dan 11 orang. Dalam penelitian ini semua data pasien tersebut diambil sebagai sampel, sesuai dengan metode pengambilan sampel yang digunakan yaitu metode *total sampling* (Tabel 4.1).

Tabel 4.1. Jumlah sampel pasien kanker payudara yang menerima FAC atau TAC di RSKD

No	Sampel	Jumlah	Persentase (%)
1.	FAC	179	93,72
2.	TAC	11	5,79
	TOTAL	190	100

FAC, fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid; TAC, docetaxel, doksorubisin, siklofosfamid

4.1.2. Karakteristik Pasien

4.1.2.1. Jenis Kelamin

Dalam penelitian ini, pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi FAC atau TAC seluruhnya adalah wanita (100%).

4.1.2.2. Usia

Saat menerima kemoterapi FAC dan TAC median usia pasien adalah 46 [24-73] dan 45 tahun [35-62]. Usia pasien yang menerima FAC di bawah 60 tahun lebih banyak (91,6%) dibandingkan dengan usia 60 tahun ke atas (8,4%). Usia pasien yang menerima TAC di bawah 60 tahun juga lebih banyak (90,9%) dibandingkan dengan usia 60 tahun ke atas (9,1%).

4.1.2.3. Pendidikan

Pasien kanker payudara yang paling banyak menerima FAC dan TAC adalah 38 dan 18,2% jenjang pendidikan rendah, 44 dan 63,6% jenjang

pendidikan sedang yang setara dengan SMU, SMEA dan Diploma 3, diikuti dengan 17,9 dan 18,2% jenjang pendidikan tinggi yang setara dengan sarjana.

4.1.2.4.Pekerjaan

Pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi FAC dan TAC di RSKD 67,1 dan 63,6% tidak bekerja (IRT), 24,6 dan 36,4% bekerja, 2,2 dan 0% wiraswasta, diikuti dengan 6,1 dan 0% tidak diketahui.

4.1.2.5.Riwayat Kemoterapi

Dalam penelitian ini 2,8% pasien kanker payudara memiliki riwayat kemoterapi dan 97,2% tidak memiliki riwayat kemoterapi sebelum menerima FAC. Sebelum menerima TAC 9,1% pasien memiliki riwayat kemoterapi dan 90,9% pasien tidak memiliki riwayat kemoterapi.

4.1.2.6.Hematologi Sebelum Kemoterapi

Dari seluruh pasien yang akan menerima FAC 55,3% memiliki nilai hemoglobin normal (12-15 g/dl) dan 44,7% di bawah normal (<12 g/dl), 94,41% memiliki nilai leukosit normal ($5-10 \times 10^3$ sel/ μ L) dan 5,59% di bawah normal (< 5×10^3 sel/ μ L), serta 97,2% memiliki nilai trombosit normal ($150-450 \times 10^3$ sel/ μ l) dan 2,8% di bawah normal (< 150×10^3 sel/ μ l). Pasien yang akan menerima TAC 81,8% memiliki nilai hemoglobin normal (12-15 g/dl) dan 18,2% di bawah normal (<12 g/dl), 90,9% memiliki nilai leukosit normal ($5-10 \times 10^3$ sel/ μ L) dan 9,1% di bawah normal (< 5×10^3 sel/ μ L), serta 90,9% memiliki nilai trombosit normal ($150-450 \times 10^3$ sel/ μ l) dan 9,1% di bawah normal (< 150×10^3 sel/ μ l).

4.1.2.7.Nilai SGOT, SGPT dan Alkali Fosfatase Sebelum Kemoterapi

Dari total siklus regimen FAC dan TAC terdapat 1,8 dan 10,6% nilai SGOT dan atau SGPT di atas normal. Nilai alkali fosfatase di atas normal tidak dimiliki oleh pasien kedua regimen ini. Sebelum menerima siklus pertama FAC sebanyak 6,7% pasien sudah memiliki nilai SGOT dan atau SGPT di atas normal. Tidak satupun pasien yang akan menerima siklus pertama TAC dengan nilai SGOT dan atau SGPT di atas normal.

4.1.2.8.Nilai Bersihan Kreatinin Sebelum Kemoterapi

Dalam penelitian ini sebelum menerima kemoterapi FAC dan TAC tiap siklusnya tidak ada yang memiliki nilai bersihan kreatinin di bawah normal.

Tabel 4.2 Karakteristik pasien kanker payudara yang menerima regimen FAC dan TAC pada tahun 2007-2008

Karakteristik pasien	Pasien FAC n = 179 n total siklus = 1074	Pasien TAC n = 11 n total siklus = 66
Jenis Kelamin (%)		
Wanita	179 (100)	11 (100)
Pria	0 (0)	0 (0)
Usia (%)		
< 60 tahun	164 (91,6)	10 (90,9)
≥ 60 tahun	15 (8,4)	1 (9,1)
Range Usia	24-73	35-62
Median Usia	46	45
Pendidikan (%)		
Rendah	68 (38)	2 (18,2)
Sedang	79 (44,1)	7 (63,6)
Tinggi	32 (17,9)	2 (18,2)
Pekerjaan (%)		
Tidak bekerja (IRT)	120 (67,1)	7 (63,6)
Bekerja	44 (24,6)	4 (36,4)
Wiraswasta	4 (2,2)	
Tidak tahu	11 (6,1)	
Riwayat kemoterapi (%)		
Tidak memiliki	174 (97,2)	10 (90,9)
Memiliki	5 (2,8)	1 (9,1)
Hematologi pra kemoterapi siklus I (%)		
Hemoglobin (Hb)		
Normal	99 (55,3)	9 (81,8)
Di bawah normal	80 (44,7)	2 (18,2)
Leukosit		
Normal	169 (94,41)	10 (90,9)
Di bawah normal	10 (5,59)	1 (9,1)
Trombosit		
Normal	174 (97,2)	10 (90,9)
Di bawah normal	5 (2,8)	1 (9,1)

(Lanjutan)

Karakteristik pasien	Pasien FAC n pasien = 179 n total siklus = 1074	Pasien TAC n pasien = 11 n total siklus = 66
Nilai SGOT dan SGPT pra kemoterapi (%)		
Siklus I:		
Normal	167 (93,3)	11 (100)
Di atas normal	12 (6,7)	0 (0)
Siklus II:		
Normal	177 (98,9)	9 (81,8)
Di atas normal	2 (1,1)	2 (18,2)
Siklus III:		
Normal	177 (98,9)	9 (81,8)
Di atas normal	2 (1,1)	2 (18,2)
Siklus IV:		
Normal	177 (98,9)	10 (90,9)
Di atas normal	2 (1,1)	1 (9,1)
Siklus V:		
Normal	178 (99,4)	10 (90,9)
Di atas normal	1 (0,6)	1 (9,1)
Siklus VI:		
Normal	179 (100)	10 (90,9)
Di atas normal	0 (0)	1 (9,1)
TOTAL SIKLUS		
Normal	1055 (98,2)	59 (89,4)
Di atas normal	19 (1,8)	7 (10,6)
Nilai alkali fosfatase pra kemoterapi (%)		
TOTAL SIKLUS		
Normal	179 (100)	11 (100)
Di atas normal	0 (0)	0 (0)

(Lanjutan)

Karakteristik pasien	Pasien FAC n pasien = 179 n total siklus = 1074	Pasien TAC n pasien = 11 n total siklus = 66
Nilai bersihan kreatinin pra kemoterapi (%)		
TOTAL SIKLUS		
Normal	1074 (100)	66 (100)
Di bawah normal	0 (0)	0 (0)

SGOT, *Serum glutamic-oxaloacetic transaminase*; SGPT, *Serum glutamate pyruvate transaminase*; IRT, *Ibu rumah tangga*; FAC, fluorourasil, doksorubisin, siklofosamid; TAC, docetaxel, doksorubisin, siklofosamid.

4.1.3. Karakteristik Kanker Payudara

4.1.3.1. Stadium Kanker Payudara

Kanker payudara yang menerima regimen FAC 4,5% berada pada stadium I, 32,4% stadium II, 46,9% stadium III, 5,5% stadium IV metastasis paru, 0,6% metastasis otak, 0,6% metastasis hati, 6,7% metastasis tulang, 1,1% metastasis tulang dan paru, 1,1% metastasis tulang dan hati, dan 0,6% metastasis tulang, paru dan hati. Tidak satupun kanker payudara stadium I yang menerima TAC, 54,5% stadium II dan 36,4% stadium III dan 9,1% stadium IV metastasis tulang.

4.1.3.2. Derajat Histologi

Derajat histologi kanker payudara yang paling banyak menerima FAC adalah derajat I yaitu 39,1%, sedangkan derajat II 14%, derajat III 25,7% dan 21,2% tidak diketahui. Derajat histologi kanker payudara yang paling banyak menerima TAC adalah derajat III (81,8%), tidak ada derajat I dan 18,2% derajat II.

4.1.3.3. Status Kanker Payudara

Pasien yang menerima FAC dengan status kanker payudara ER dan PR negatif (60,6 dan 56,4%) lebih banyak dibandingkan ER dan PR positif (14 dan 19%), sedangkan yang tidak diketahui karena tidak dilakukan pemeriksaan sebanyak 25,1 dan 24,6%. Pasien yang menerima TAC dengan status ER dan PR negatif (72,7 dan 63,6%) juga lebih banyak dibandingkan ER dan PR positif (27,3 dan 36,4%).

Status Her2 positif pada pasien yang menerima FAC (16,8%) lebih sedikit dibandingkan Her2 negatif (55,3%) dan sebanyak 27,9% tidak diketahui karena tidak dilakukan pemeriksaan. Pasien TAC dengan status Her2 positif 27,9% sedangkan Her2 negatif 72,7%.

Pasien yang menerima FAC 20,1% memiliki status topoisomerase positif, 35,2% topoisomerase negatif dan 44,7% tidak diketahui. Pasien yang menerima TAC 45,5% memiliki status topoisomerase positif, 36,4% topoisomerase negatif dan 18,2% tidak diketahui.

Status p53 negatif pada pasien yang menerima FAC dan TAC (49,2 dan 63,6%) lebih banyak dibandingkan status p53 positif (11,7 dan 27,3%). Sebanyak 39,1 dan 9,1% status ini tidak diketahui pada pasien FAC dan TAC.

Tabel 4.3. Karakteristik kanker payudara pada pasien yang menerima FAC atau TAC

Karakteristik pasien	Pasien FAC n = 179	Pasien TAC n = 11
Stadium Kanker Payudara (%)		
I	8 (4,5)	0 (0)
II	58 (32,4)	6 (54,5)
III	84 (46,9)	4 (36,4)
IV metastasis paru	10 (5,5)	0 (0)
IV metastasis otak	1 (0,6)	0 (0)
IV metastasis hati	1 (0,6)	0 (0)
IV metastasis tulang	12 (6,7)	1 (9,1)
IV metastasis tulang dan paru	2 (1,1)	0 (0)
IV metastasis tulang dan hati	2 (1,1)	0 (0)
IV metastasis tulang, hati dan paru	1 (0,6)	0 (0)
Derajat Histologi		
I	25 (14)	0 (0)
II	46 (25,7)	2 (18,2)
III	38 (21,2)	9 (81,8)
Tidak diketahui	70 (39,1)	0(0)

(Lanjutan)

Karakteristik pasien	Pasien FAC n = 179	Pasien TAC n = 11
Status kanker payudara (%)		
<i>Estrogen Receptor</i>		
Positif	25 (14)	3 (27,3)
Negatif	109 (60,9)	8 (72,7)
Tidak Diketahui	45 (25,1)	0 (0)
<i>Progesteron Receptor</i>		
Positif	34 (19)	4 (36,4)
Negatif	101 (56,4)	7 (63,6)
Tidak Diketahui	44 (24,6)	0 (0)
<i>Her2</i>		
Positif	30 (16,8)	3 (27,3)
Negatif	99 (55,3)	8 (72,7)
Tidak Diketahui	50 (27,9)	0 (0)
<i>Topoisomerase II</i>		
Positif	36 (20,1)	5 (45,5)
Negatif	63 (35,2)	4 (36,4)
Tidak Diketahui	80 (44,7)	2 (18,2)
<i>p53</i>		
Positif	21 (11,7)	3 (27,3)
Negatif	88 (49,2)	7 (63,6)
Tidak Diketahui	70 (39,1)	1 (9,1)

Her2, *human epidermal growth factor receptor 2*; p53, protein 53; FAC, fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid; TAC, docetaxel, doksorubisin, siklofosfamid.

4.1.4. Total Siklus Regimen FAC dan TAC

Dalam penelitian ini jumlah siklus keseluruhan pasien (total siklus) yang menerima adjuvan FAC dan TAC adalah 1074 dan 66 siklus. FAC dan TAC diberikan dengan dosis 500/50/500 mg/m² dan 75/50/500 mg/m² pada seluruh siklus tersebut (Tabel 4.4).

Tabel 4.4 Total siklus tiap regimen FAC dan TAC

Regimen Kemoterapi	Jumlah Siklus	Jumlah Siklus
	FAC n pasien = 183	TAC n pasien = 11
FAC 500/50/500 mg/m ² (%)	1074 (100)	
TAC 75/50/500 mg/m ² (%)		66 (100)
TOTAL SIKLUS (%)	1074 (100)	66 (100)

FAC, fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid; TAC, docetaxel, doksorubisin, siklofosfamid.

4.1.5. Interaksi Obat

Tabel 4.5. Obat yang diberikan bersamaan dengan TAC atau FAC dan diprediksi memiliki interaksi dengan masing-masing obat dalam regimen tersebut

Interaksi obat (%)	FAC	TAC
	n = 179 n total siklus = 1.074	n = 11 n total siklus = 66
Siklus I (%):		
Tidak ada interaksi	161 (89,9)	10 (90,9)
Menghambat metabolisme	15 (8,4)	1 (9,1)
Echinacea	9	1
Ketokonazol	1	0
Siprofloksacin	4	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	3 (1,7)	0 (0)
Rifampisin	1	0
Lorazepam	2	0
Siklus II (%):		
Tidak ada interaksi	173 (96,6)	10 (90,9)
Menghambat metabolisme	5 (2,8)	1 (9,1)
Echinacea	3	1
Metronidazol	1	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	1 (0,6)	0 (0)
Rifampisin	1	0

(Lanjutan)

Interaksi obat (%)	FAC n = 179 n total siklus = 1.074	TAC n = 11 n total siklus = 66
Siklus III (%):		
Tidak ada interaksi	172 (96,1)	11 (100)
Menghambat metabolisme	3 (1,7)	0 (0)
Echinacea	1	0
Levofloxacin	1	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	4 (2,2)	0 (0)
Rifampisin	1	0
Diazepam	3	0
Siklus IV (%):		
Tidak ada interaksi	167 (93,3)	10 (90,9)
Menghambat metabolisme	9 (5)	1 (9,1)
Echinacea	4	0
Siprofloksasin	3	1
Kloramfenikol	1	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	3 (1,7)	0 (0)
Rifampisin	1	0
Lorazepam	2	0
Siklus V (%):		
Tidak ada interaksi	165 (92,2)	8 (72,7)
Menghambat metabolisme	10 (5,6)	2 (18,2)
Echinacea	6	1
Siprofloksasin	2	1
Metronidazol	1	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	4 (2,2)	1 (9,1)
Rifampisin	1	0
Diazepam	3	1

(Lanjutan)

Interaksi obat (%)	FAC n = 179 n total siklus = 1.074	TAC n = 11 n total siklus = 66
Siklus VI (%):		
Tidak ada interaksi	172 (96,1)	9 (81,8)
Menghambat metabolisme	5 (2,8)	1 (9,1)
Echinacea	3	1
Siprofloksasin	2	0
Isoniazid	1	0
Menginduksi metabolisme	2 (1,1)	1 (9,1)
Rifampisin	1	0
Diazepam	1	1
TOTAL SIKLUS (%)		
Tidak ada interaksi	1.010 (94)	58 (87,9)
Menghambat metabolisme	47 (4,4)	6 (9,1)
Menginduksi metabolisme	17 (1,6)	2 (3)

FAC, fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid; TAC, docetaxel, doksorubisin, siklofosfamid

Dari total siklus regimen FAC 94% tidak terdapat interaksi obat, 4,4% terdapat interaksi yang menghambat metabolisme dan 1,6% interaksi yang menginduksi metabolisme sedangkan pada total siklus regimen TAC 87,9% tidak terdapat interaksi obat, 9,1% terdapat interaksi yang menghambat metabolisme dan 3% interaksi yang menginduksi metabolisme. *Echinacea* dan golongan benzodiazepin seperti diazepam dan lorazepam yang paling banyak digunakan bersamaan dan memiliki interaksi dengan sitostatika.

4.1.6. Toksisitas Hematologi Regimen FAC dan TAC

Dari 1074 data hematologi setelah kemoterapi pada seluruh pasien yang menerima kemoterapi adjuvan FAC terdapat 27,4% nilai hemoglobin (Hb) normal dan 72,6% nilai Hb di bawah normal dengan penurunan nilai Hb rata-rata 0,66 g/dl, 15% nilai leukosit normal dan 85% nilai leukosit di bawah normal dengan penurunan nilai leukosit rata-rata $2,73 \times 10^3$ sel/ul, 89,1% nilai trombosit normal

dan 10,9% nilai trombosit di bawah normal dengan penurunan nilai trombosit rata-rata $104,25 \times 10^3$ sel/ μ l. Dari 66 data hematologi setelah kemoterapi pada seluruh pasien yang menerima kemoterapi adjuvan TAC sebanyak 15,2% nilai hemoglobin normal dan 84,8% nilai hemoglobin di bawah normal dengan penurunan nilai Hb rata-rata 0,71 g/dl, 3% tidak terdapat toksisitas terhadap leukosit dan 97% terdapat toksisitas terhadap leukosit dengan penurunan nilai leukosit rata-rata $7,51 \times 10^3$ sel/ μ l, 77,3% tidak terdapat toksisitas terhadap trombosit dan 22,7% terdapat toksisitas terhadap trombosit dengan penurunan nilai trombosit rata-rata $147,77 \times 10^3$ sel/ μ l (lihat Tabel 4.6.).

Tabel 4.6. Toksisitas hematologi regimen kemoterapi adjuvan FAC dan TAC

Siklus	Toksisitas Hematologi	FAC (n = 1074)			TAC (n = 66)		
		Normal (%)	Di bawah normal (%)	Delta rata-rata (Hb (g/dl); L (10^3 sel/ μ l); T (10^3 sel/ μ l))	Normal (%)	Di bawah normal (%)	Delta rata-rata (Hb (g/dl); L (10^3 sel/ μ l); T (10^3 sel/ μ l))
I	Hemoglobin	40,4	59,6	0,47	54,5	45,5	0,82
	Leukosit	25,7	74,3	4,47	0	100,0	6,59
	Trombosit	94,5	5,5	77,71	72,7	27,3	147,36
II	Hemoglobin	37,7	62,3	0,47	18,2	81,8	0,60
	Leukosit	19,7	80,3	2,31	0	100,0	7,36
	Trombosit	92,9	7,1	138,73	100,0	0	167,91
III	Hemoglobin	29,0	71,0	0,59	18,2	81,8	0,91
	Leukosit	15,8	84,2	2,16	0	100,0	7,34
	Trombosit	91,3	8,7	97,96	90,9	9,1	176,55
IV	Hemoglobin	24,6	75,4	0,62	0	100,0	0,36
	Leukosit	12,0	88,0	2,61	9,1	90,9	7,05
	Trombosit	91,8	8,2	103,17	72,7	27,3	144,45
V	Hemoglobin	19,7	80,3	0,70	0	100,0	0,82
	Leukosit	9,8	90,2	2,36	9,1	90,9	7,94
	Trombosit	85,2	14,8	104,15	63,6	36,4	135,64
VI	Hemoglobin	13,1	86,9	1,12	0	100,0	0,76
	Leukosit	7,1	92,9	3,49	0	100,0	8,79
	Trombosit	78,7	21,3	103,6	63,6	36,4	114,7
TOTAL	Hemoglobin	27,4	72,6	0,66	15,2	84,8	0,71
	Leukosit	15	85	2,56	3	97	7,51
	Trombosit	89,1	10,9	104,25	77,3	22,7	147,77

Hb, hemoglobin; L, leukosit; T, trombosit

4.1.6.1. Perbedaan Toksisitas Hematologi Regimen FAC dan TAC

Analisis bivariat menunjukkan toksisitas hematologi regimen FAC berbeda secara bermakna dengan regimen TAC dalam nilai hemoglobin ($p=0,031$) leukosit ($p=0,003$) dan trombosit ($p=0,008$) setelah kemoterapi (Tabel 4.7) dan dalam penurunan nilai leukosit dan trombosit rata-rata ($p=0,000$ dan $p=0,001$) (Tabel 4.8).

Tabel 4.7. Perbedaan toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan proporsi nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit setelah kemoterapi

Nilai Hematologi	FAC n = 1074		TAC n = 66		Tes <i>Chi Square</i> (p)
	Normal (%)	Di bawah normal (%)	Normal (%)	Di bawah normal (%)	
Hemoglobin	27,4	72,6	15,2	84,8	0,031
Leukosit	15	85	3	97	0,003
Trombosit	89,1	10,9	77,3	22,7	0,008

Tabel 4.8. Perbedaan toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan penurunan nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata

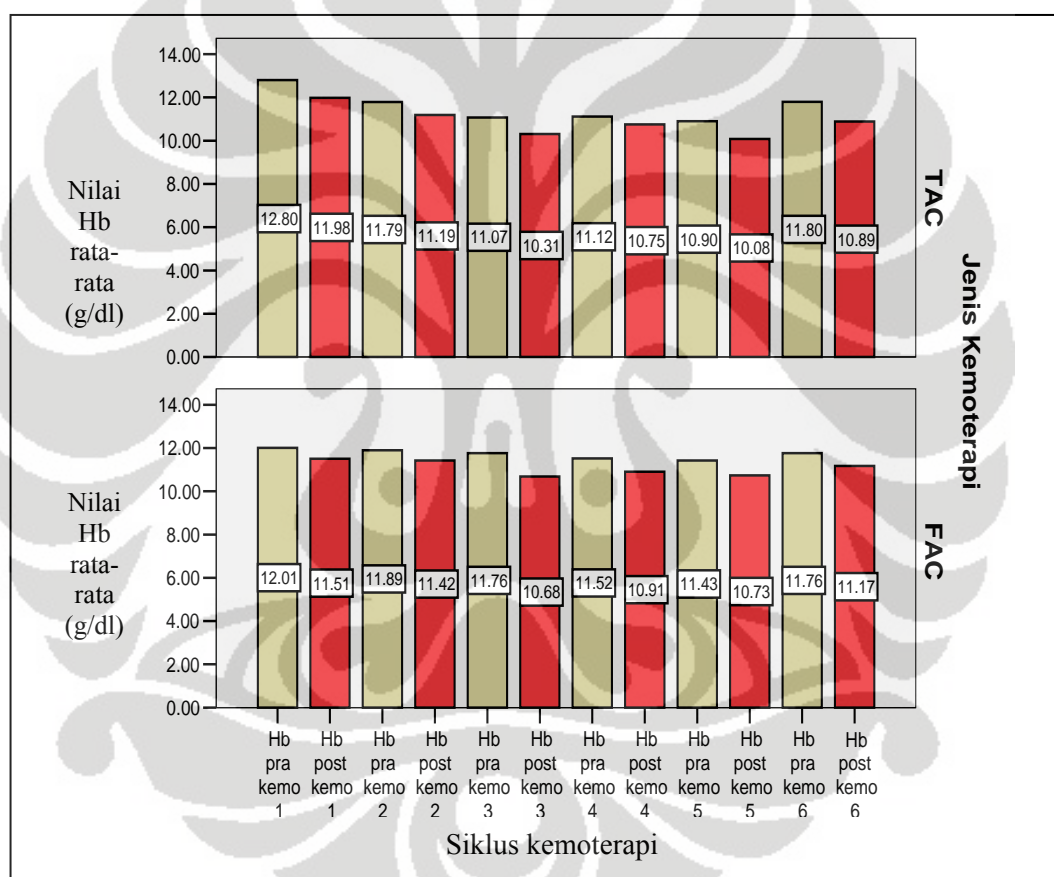
	FAC n = 1074	TAC n = 66	Uji T (p)
	Delta rata-rata	Delta rata-rata	
Hemoglobin (g/dl)	0,66	0,71	0,898
Leukosit (10^3 sel/ul)	2,56	7,51	0,000
Trombosit (10^3 sel/ μ l)	104,25	147,77	0,001

Dalam penelitian ini terdapat 0,6%; 12,5% dan 1,8% nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit setelah kemoterapi FAC yang masuk dalam kategori toksisitas derajat 3 atau 4. Tidak satupun nilai hemoglobin dan trombosit setelah kemoterapi TAC yang masuk dalam toksisitas derajat 3 atau 4 tetapi terdapat 84,8% nilai leukosit dengan toksisitas derajat 3 atau 4. Regimen FAC hanya berbeda secara bermakna dengan regimen TAC terhadap nilai leukosit dalam toksisitas derajat 3 atau 4 ($p=0,000$) (Tabel 4.9).

Tabel 4.9 Toksisitas hematologi derajat 3/4 regimen FAC dan TAC

Nilai Hematologi	FAC	TAC	Tes <i>Chi Square</i> (p)
	n = 1074	n = 66	
	Derajat 3 / 4 (%)	Derajat 3 / 4 (%)	
Hemoglobin	0,6	0	1,000
Leukosit	12,5	84,8	0,000
Trombosit	1,8	0	0,623

4.1.6.1.1. Penurunan Nilai Hemoglobin

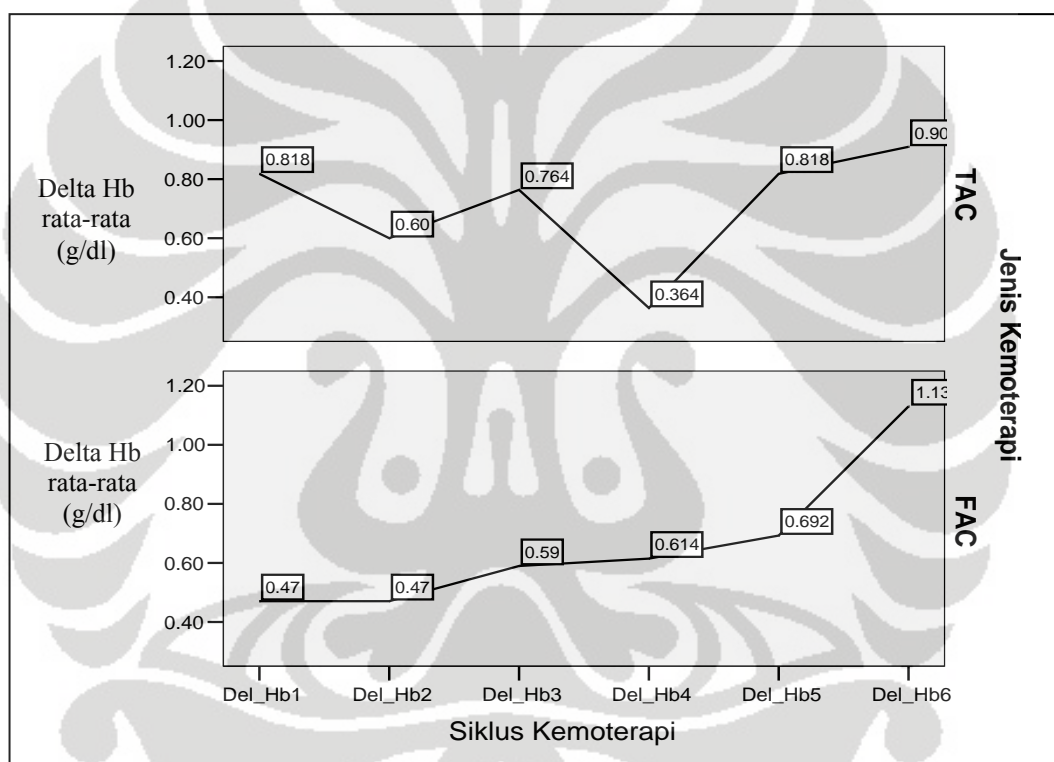


Gambar 4.1 Nilai hemoglobin rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi

Nilai hemoglobin pasien sebelum dan setelah kemoterapi TAC dari siklus pertama sampai keenam secara berurutan adalah 12,80; 11,98; 11,79; 11,19; 11,07; 10,31; 11,12; 10,75; 10,90; 10,08; 11,80; 10,89 (g/dl) sedangkan pada FAC secara berurutan adalah 12,01; 11,51; 11,89; 11,42; 11,76; 10,68; 11,52; 10,91; 11,43; 10,73; 11,76; 11,71 (g/dl) (Gambar 4.1). Nilai hemoglobin setelah

kemoterapi pada 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir berbeda secara bermakna pada pasien yang menerima FAC ($p=0,030$) tetapi tidak demikian pada TAC ($p=0,082$) (Tabel 4.10).

Selisih hemoglobin (delta Hb) sebelum dan 7 hari setelah kemoterapi TAC siklus I sampai VI secara berurutan 0,82; 0,60; 0,76; 0,36; 0,82 dan 0,90 (g/dl) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta Hb yang menerima FAC yaitu 0,47; 0,47; 0,59; 0,61; 0,70; 1,13 (g/dl) (Gambar 4.2). Penurunan nilai hemoglobin rata-rata antara 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir tidak berbeda secara bermakna baik pada pasien yang menerima FAC maupun TAC (Tabel 4.11).



Gambar 4.2 Penurunan nilai hemoglobin (delta Hb) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi

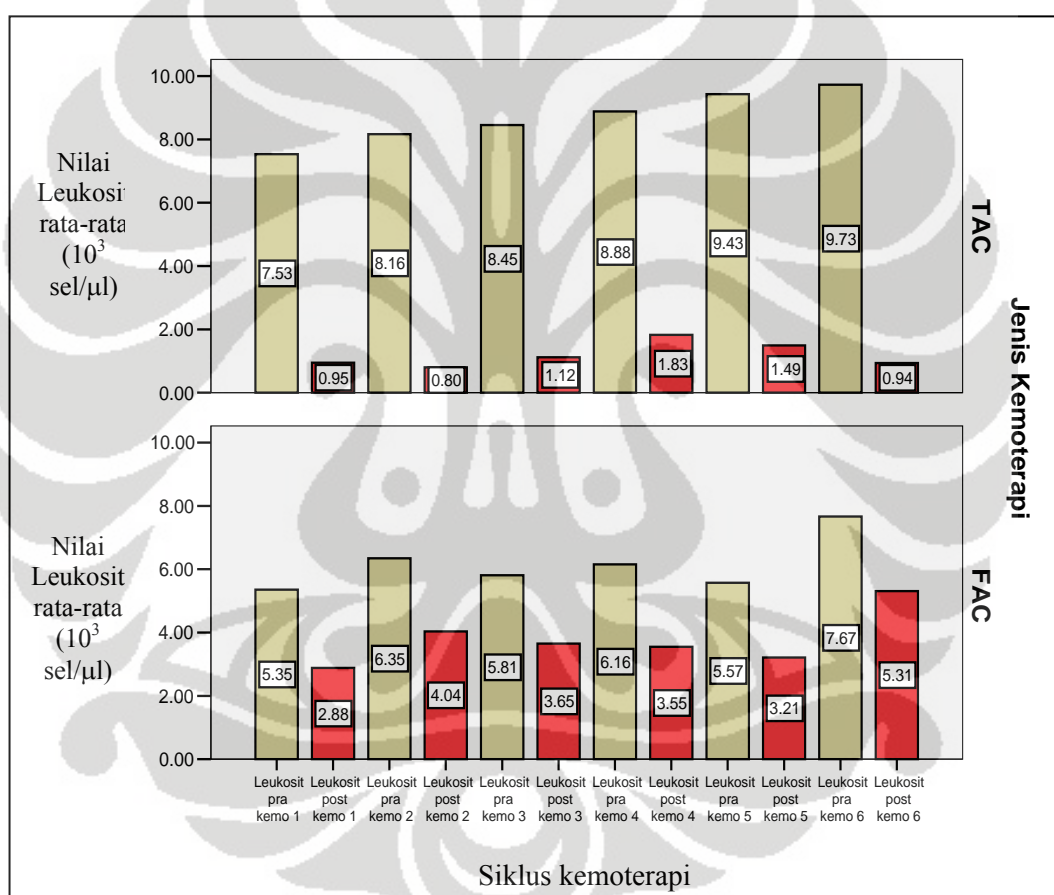
Tabel 4.10. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai hemoglobin setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama		3 siklus terakhir		Tes <i>Chi Square</i> (p)
	Normal	Di bawah normal	Normal	Di bawah normal	
FAC	30,4%	69,6%	24,4%	75,6%	0,030
TAC	24,2	75,8	9,1	93,9	0,082

Tabel 4.11. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai hemoglobin rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama	3 siklus terakhir	Uji t
	Delta rata-rata	Delta rata-rata	
FAC	0,51	0,81	0,113
TAC	0,73	0,70	0,880

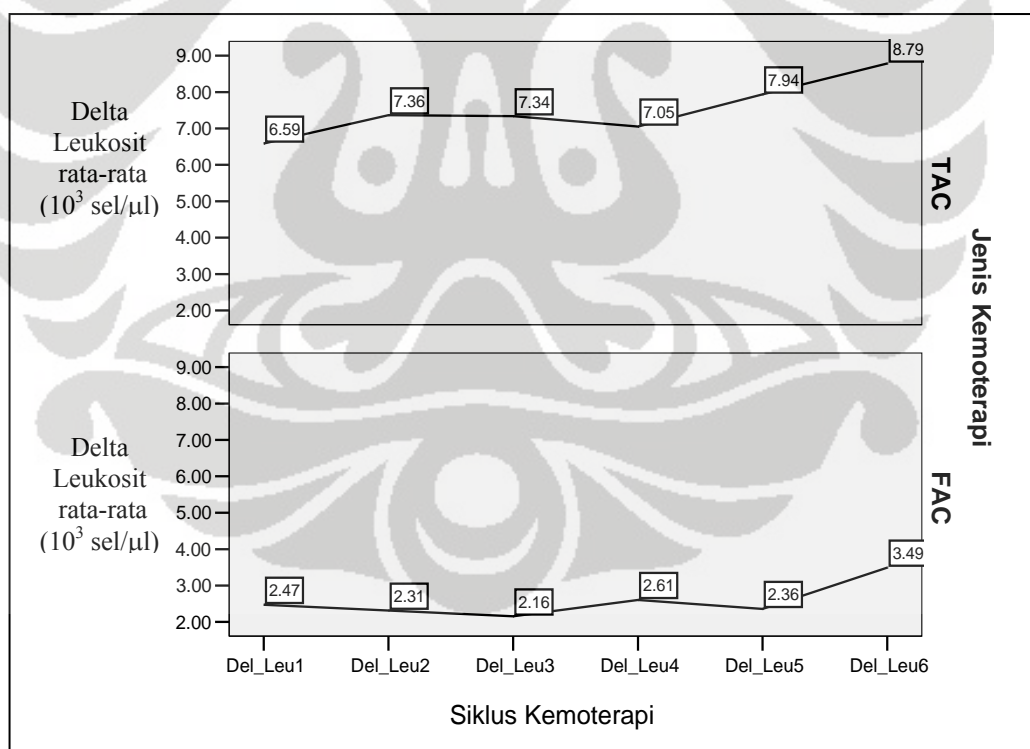
4.1.6.1.3. Penurunan Nilai Leukosit



Gambar 4.3 Nilai leukosit rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi.

Nilai leukosit pasien sebelum dan setelah kemoterapi TAC dari siklus pertama sampai keenam secara berurutan adalah 7,53; 0,95; 8,16; 0,80; 8,45; 8,88; 1,83, 1,28; 9,43; 1,49; 9,73; 0,94 ($\times 10^3$ sel/ μ l) sedangkan pada FAC secara berurutan adalah 5,35; 2,88; 6,35; 4,04; 5,81; 3,65; 6,16; 3,55; 5,57; 3,21; 7,67; 5,31 ($\times 10^3$ sel/ μ l) (Gambar 4.3). Nilai leukosit setelah kemoterapi pada 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir tidak berbeda secara bermakna pada pasien yang menerima FAC dan TAC (Tabel 4.12).

Delta leukosit pasien yang menerima kemoterapi TAC siklus I sampai VI secara berurutan 6,59; 7,36; 7,34; 7,05; 7,94 dan 8,79 ($\times 10^3$ sel/ μ l) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta leukosit yang menerima FAC yaitu 2,47; 2,31; 2,16; 2,61; 2,36 dan 3,49 ($\times 10^3$ sel/ μ l) (Gambar 4.4). Penurunan nilai leukosit rata-rata antara 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir berbeda secara bermakna baik pada pasien yang menerima FAC ($p=0,001$) tetapi tidak demikian pada TAC (Tabel 4.13).



Gambar 4.4 Penurunan nilai leukosit (delta leukosit) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi.

Tabel 4.12. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai leukosit setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama		3 siklus terakhir		Tes <i>Chi Square</i> (p)
	Normal	Di bawah normal	Normal	Di bawah normal	
FAC	14,2%	85,8%	16,2%	83,8%	0,401
TAC	0	100	6,1	93,9	0,492

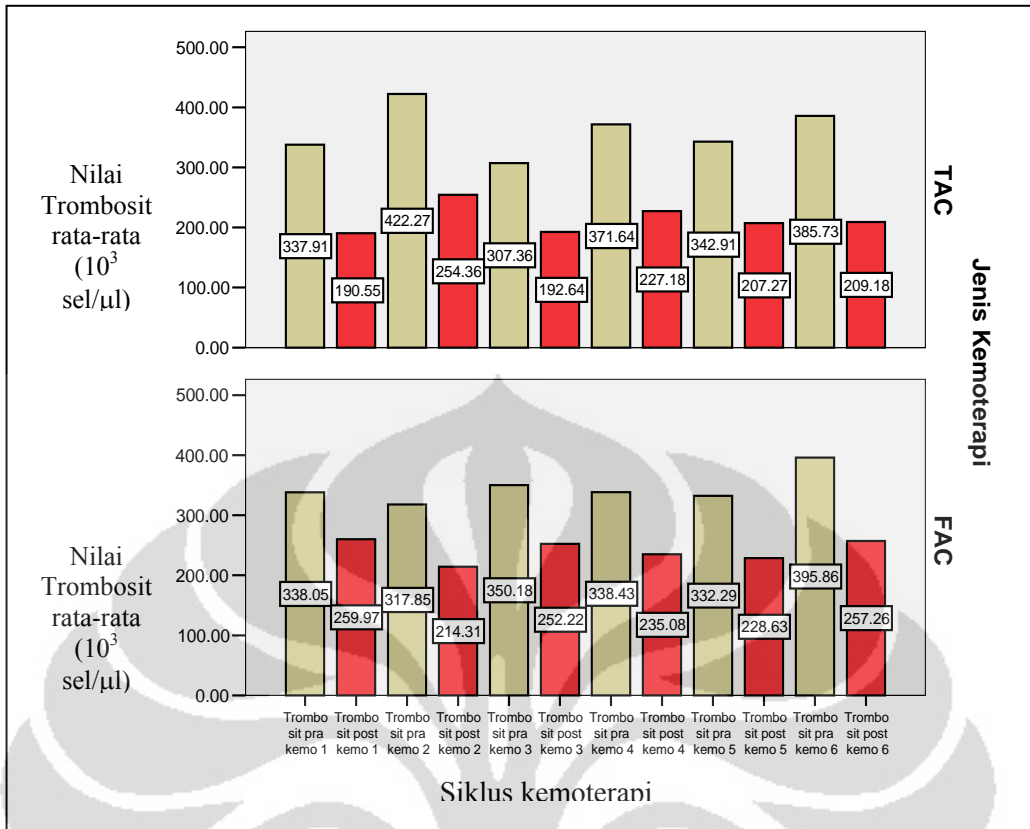
Tabel 4.13. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai leukosit rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama	3 siklus terakhir	Uji t
	Delta rata-rata	Delta rata-rata	
FAC	2,31	2,82	0,001
TAC	7,09	7,93	0,719

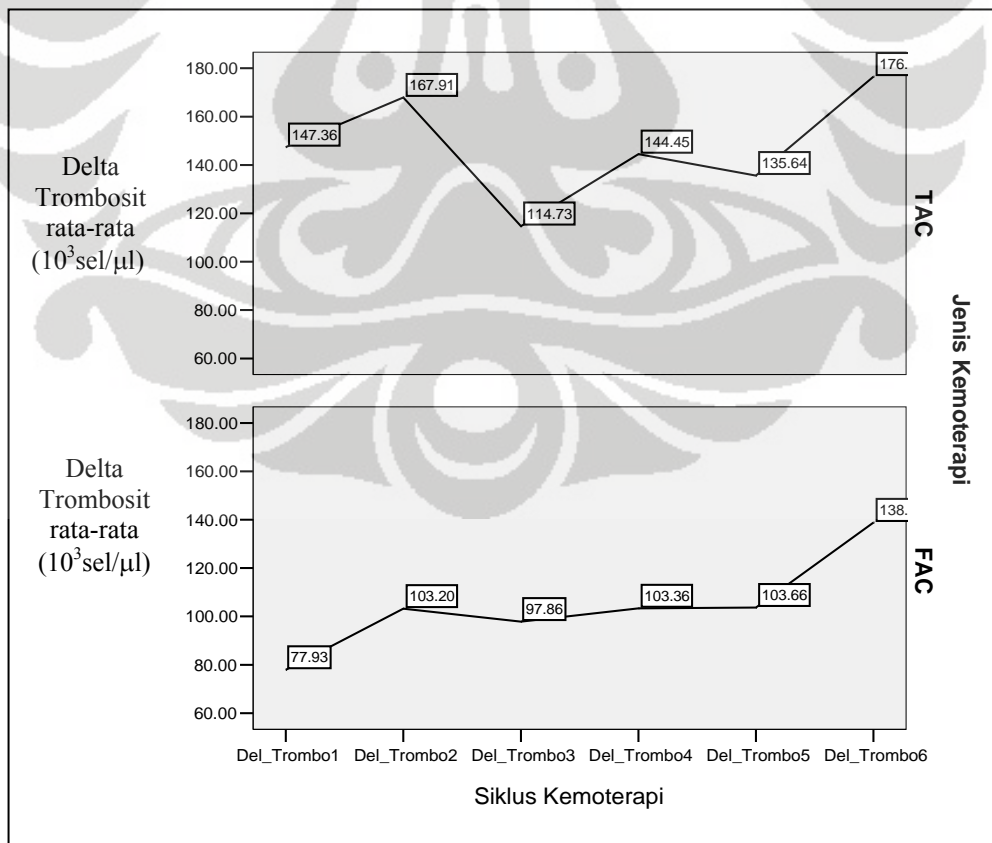
4.1.6.1.4. Penurunan Nilai Trombosit

Nilai trombosit pasien sebelum dan setelah kemoterapi TAC dari siklus pertama sampai keenam secara berurutan adalah 337,91; 190,55; 422,27; 254,36; 307,36; 192,64; 371,64; 227,18; 342,91; 207,27; 385,73; 209,18 ($\times 10^3$ sel/ μ l) sedangkan pada FAC secara berurutan adalah 338,05; 259,97; 317,85; 214,31; 350,18; 252,22; 338,43; 235,08; 332,29; 228,63; 395,86; 257,26 ($\times 10^3$ sel/ μ l) (Gambar 4.5). Nilai trombosit setelah kemoterapi pada 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir tidak berbeda secara bermakna pada pasien yang menerima FAC dan TAC (Tabel 4.14).

Delta trombosit pasien yang menerima kemoterapi TAC siklus I sampai VI secara berurutan 147,36; 167,91; 114,7; 144,45; 135,64 dan 176,55 ($\times 10^3$ sel/ μ l) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta trombosit yang menerima FAC yaitu 77,93; 103,2; 97,86; 103,36; 103,66; dan 138,6 ($\times 10^3$ sel/ μ l) (Gambar 4.6). Penurunan nilai trombosit rata-rata antara 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir berbeda secara bermakna baik pada pasien yang menerima FAC ($p=0,000$) tetapi tidak demikian pada TAC (Tabel 4.15).



Gambar 4.5 Nilai trombosit rata-rata sebelum dan 7 hari sesudah regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi



Gambar 4.6 Penurunan nilai trombosit (delta trombosit) rata-rata regimen TAC dan FAC berdasarkan siklus kemoterapi

Tabel 4.14. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan nilai trombosit setelah kemoterapi antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama		3 siklus terakhir		Tes <i>Chi Square</i> (p)
	Normal	Di bawah normal	Normal	Di bawah normal	
FAC	88,2%	11,8%	90%	10%	0,384
TAC	78,8	21,2	75,8	24,2	1,000

Tabel 4.15. Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC berdasarkan perbedaan penurunan nilai trombosit rata-rata antara 3 siklus pertama dan terakhir.

Regimen Kemoterapi	3 siklus pertama	3 siklus terakhir	Uji t
	Delta rata-rata	Delta rata-rata	
FAC	93,18	115,35	0,000
TAC	143,33	152,21	0,627

4.1.7. Faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi kemoterapi pada pasien kanker payudara

Pada penelitian ini faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai hemoglobin setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi dan stadium kanker payudara ($p=0,014$ dan $p=0,000$) (Tabel 4.16) (Lampiran 7). Tidak terdapat faktor yang berpengaruh secara signifikan ($p<0,05$) terhadap penurunan nilai hemoglobin rata-rata (Tabel 4.17) (Lampiran 8).

Faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai leukosit setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi dan interaksi obat yang menghambat metabolisme sitostatika ($p=0,018$ dan $p = 0,048$) (Tabel 4.18) (Lampiran 7). Jenis kemoterapi (TAC dan FAC), usia dan stadium kanker payudara berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan nilai leukosit rata-rata ($p=0,000$, $p=0,001$ dan $p=0,030$). (Tabel 4.19) (Lampiran 8).

Faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai trombosit setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi ($p=0,000$) dan stadium kanker payudara

($p=0,030$) (Tabel 4.20) (Lampiran 7). Jenis kemoterapi (TAC dan FAC) mempengaruhi penurunan nilai trombosit rata-rata ($p=0,002$) (Tabel 4.21) (Lampiran 8).

Tabel 4.16. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai hemoglobin setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,014
Usia	0,283
Riwayat kemoterapi	0,388
Stadium kanker payudara	0,000
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,412
Interaksi obat hambat metabolisme	0,307
Interaksi obat induksi metabolisme	0,125

Tabel 4.17. Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai hemoglobin rata-rata pada pasien kanker payudara

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,976
Usia	0,294
Riwayat kemoterapi	0,873
Stadium kanker payudara	0,996
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,746
Interaksi obat hambat metabolisme	0,812
Interaksi obat induksi metabolisme	0,588

Tabel 4.18. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai leukosit setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,018
Usia	0,545
Riwayat kemoterapi	0,854
Stadium kanker payudara	0,431
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,879
Interaksi obat hambat metabolisme	0,048
Interaksi obat induksi metabolisme	0,395

Tabel 4.19. Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai leukosit rata-rata pada pasien kanker payudara.

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,000
Usia	0,001
Riwayat kemoterapi	0,276
Stadium kanker payudara	0,030
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,395
Interaksi obat hambat metabolisme	0,460
Interaksi obat induksi metabolisme	0,352

Tabel 4.20. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai trombosit setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,000
Usia	0,453
Riwayat kemoterapi	0,062
Stadium kanker payudara	0,000
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,900
Interaksi obat hambat metabolisme	0,273
Interaksi obat induksi metabolisme	0,696

Tabel. 4.21. Faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nilai trombosit rata-rata pada pasien kanker payudara

Variabel independen	Sig.
Jenis kemoterapi	0,002
Usia	0,604
Riwayat kemoterapi	0,328
Stadium kanker payudara	0,686
Nilai SGOT dan SGPT sebelum kemoterapi	0,475
Interaksi obat hambat metabolisme	0,892
Interaksi obat induksi metabolisme	0,422

4.2. Pembahasan

4.2.1. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini masih mempunyai banyak kekurangan dan keterbatasan seperti:

- Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* sehingga hasilnya hanya terbatas untuk mendeskripsikan suatu keadaan pada waktu tertentu saja dan belum dapat menggambarkan hubungan sebab akibat dari suatu kejadian.
- Pada penelitian ini jumlah pasien yang menerima TAC pada tahun 2007-2008 di RSKD tidak seimbang dengan jumlah pasien yang menerima FAC pada tahun tersebut sehingga data toksisitas hematologi TAC dikhawatirkan tidak mewakili yang sesungguhnya.
- Pada penelitian ini data netrofil tidak dimasukkan ke dalam parameter toksisitas hematologi karena di RSKD pemeriksaan netrofil sangat jarang dilakukan pada pasien kanker payudara sehingga gambaran toksisitas hematologi terhadap netrofil tidak didapatkan.
- Pada penelitian ini tidak dilakukan pemantauan secara prospektif mengenai manifestasi klinis mielosupresi akibat regimen TAC dan FAC sehingga belum menampakkan toksisitas hematologi secara klinis.

4.2.2. Sampel Penelitian

Pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi adjuvan dengan 6 siklus FAC dan TAC di Rumah Sakit Kanker Dharmas (RSKD) dari bulan Januari 2007 sampai Maret 2009 berjumlah 179 dan 11 orang. Pasien tersebut menerima siklus pertama kedua regimen pada bulan Januari 2007 sampai Desember 2008. Pasien tersebut dapat merupakan pasien yang baru datang berobat pada tahun tersebut atau tahun sebelumnya tetapi perlu menjalani pemeriksaan dan pembedahan sebelum menerima kemoterapi. Pasien yang menerima FAC pada tahun 2007 dan 2008 sebenarnya sebanyak 186 dan 191 orang tetapi yang masuk dalam kriteria inklusi dalam penelitian hanya 89 dan 90 orang sedangkan pasien yang menerima TAC pada tahun 2007 dan 2008 adalah 3 dan 8 orang dan seluruhnya masuk dalam kriteria inklusi. Pasien yang menerima

kemoterapi neoadjuvan sebanyak 4 pasien dan tidak dimasukkan ke dalam penelitian. Pemberian kemoterapi ini berbeda dengan kemoterapi adjuvan karena pada neoadjuvan pasien menerima 3 siklus kemoterapi sebelum operasi dilanjutkan dengan 3 siklus kemoterapi setelah operasi sedangkan pada kemoterapi adjuvan seluruh siklusnya diberikan setelah operasi. Perbedaan perlakuan antara kemoterapi adjuvan dan neoadjuvan dikhawatirkan akan memberikan perbedaan toksisitas kedua regimen tetapi jika toksisitas kedua jenis kemoterapi ingin dibandingkan sampel yang menerima kemoterapi neoadjuvan sangat sedikit. Dalam penelitian ini seluruh regimen TAC diberikan sebagai kemoterapi adjuvan sehingga sampel FAC dan TAC yang dibandingkan adalah sampel yang hanya menerima kemoterapi adjuvan. Pasien yang tidak masuk ke dalam kriteria inklusi pada umumnya dikarenakan tidak lengkap menerima kemoterapi sebanyak 6 siklus atau tidak memiliki data laboratorium yang dibutuhkan untuk penelitian.

Jumlah pasien kanker payudara yang menerima TAC memang jauh lebih sedikit dibandingkan FAC dari tahun ke tahun di RSK Dharmais. TAC merupakan terapi standard untuk kasus kanker payudara dengan resiko tinggi seperti status nodus positif (kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening), derajat kanker II/III, ukuran tumor lebih dari 2 cm, usia kurang dari 35 tahun, hormon reseptor negatif atau gagal dengan kemoterapi sebelumnya. TAC memberikan *disease-free survival* lebih lama dibandingkan FAC tetapi memiliki toksisitas hematologi lebih berat dibandingkan FAC (Martin, dkk, 2005) sehingga penggunaan TAC lebih dibatasi. Selain hal tersebut biaya yang harus dikeluarkan untuk kemoterapi dengan regimen TAC lebih besar dibandingkan FAC karena harga sediaan yang mengandung docetaxel (Taxotere) jauh lebih mahal dibandingkan fluorourasil.

4.2.3. Karakteristik Pasien Kanker Payudara

4.2.3.1. Jenis Kelamin

Dalam penelitian ini, pasien kanker payudara yang menerima regimen kemoterapi FAC atau TAC sebanyak 6 siklus seluruhnya adalah wanita. Hal ini dikarenakan kanker payudara paling banyak diderita oleh wanita yaitu 99% sedangkan pada pria hanya 1% sehingga pria yang menderita kanker payudara dan

menerima kemoterapi pun menjadi sangat jarang (Berkery dkk, 1997). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain yang menunjukkan pasien kanker payudara yang menerima FAC atau TAC seluruhnya wanita (Boer K dkk, 2003; Martin, dkk, 2003 dan Nabholtz dkk, 2002).

4.2.3.2.Usia

Saat menerima kemoterapi FAC dan TAC median usia pasien adalah 46 [24-73] dan 45 tahun [35-62]. Usia pasien yang menerima FAC dan TAC di bawah 60 tahun lebih banyak dibandingkan dengan usia 60 tahun ke atas. Frekuensi tertinggi terjadinya kanker payudara terdapat pada wanita kelompok usia 40 sampai 70 tahun (Berkery dkk, 1997). Paparan terhadap karsinogen lebih banyak terjadi pada kelompok usia muda. Status kanker payudara telah memiliki variasi selain reseptor hormon positif yang umum diderita usia postmenopause. Mudahnya akses informasi mengenai kanker payudara membuat kelompok usia muda lebih peduli akan kesehatan dan mau melakukan pemeriksaan kanker payudara lebih dini. Kelompok usia tua pada umumnya memeriksakan diri ke dokter setelah timbul gejala klinis dan sudah memasuki stadium lanjut kanker payudara. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain terhadap FAC dan TAC dengan median usia 49 [26-70] dan 49 tahun [23-70] (Martin dkk, 2003 dan Nabholtz dkk, 2002) serta 51 dan 54,5 tahun (Boer K dkk, 2003).

4.2.3.3.Pendidikan

Pasien kanker payudara yang paling banyak menerima FAC dan TAC adalah jenjang pendidikan sedang yang setara dengan SMU, STM, dan Diploma 3. Hal ini menunjukkan bahwa umumnya pasien yang menderita kanker payudara kurang memiliki pengetahuan untuk menghindari hal-hal yang dapat meningkatkan resiko kanker payudara tetapi memiliki pemahaman yang cukup baik mengenai manfaat dan resiko kemoterapi setelah dijelaskan oleh dokter yang menangani.

4.2.3.4.Pekerjaan

Pasien kanker payudara yang paling banyak menerima kemoterapi FAC dan TAC di RSKD adalah pasien yang tidak bekerja (IRT). Status pekerjaan umumnya dapat mempengaruhi keputusan pemilihan terapi berkaitan dengan biaya yang harus dikeluarkan. Tetapi pada penelitian ini pasien IRT (Ibu Rumah

Tangga) paling banyak menerima kemoterapi FAC atau TAC dibandingkan dengan pasien yang bekerja. Hal ini dapat disebabkan karena jaminan kesehatan yang diberikan pemerintah untuk masyarakat miskin atau suami dan keluarga mereka yang masih dapat membiayai terapi. Pekerjaan juga menjadi dasar salah satu faktor resiko terjadinya kanker payudara. IRT merupakan kelompok resiko tinggi terhadap kanker payudara terutama bagi mereka yang menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak melakukan laktasi atau terpapar karsinogen lain. Pendidikan pada IRT tersebut termasuk ke dalam jenjang pendidikan sedang.

4.2.3.5. Riwayat Kemoterapi

Dalam penelitian ini pasien kanker payudara yang tidak memiliki riwayat kemoterapi merupakan pasien yang paling banyak menerima FAC dan TAC. FAC merupakan regimen pada kanker payudara yang diberikan sebagai lini pertama. Dalam penelitian ini pasien yang memiliki riwayat kemoterapi sebelum FAC merupakan pasien yang pernah relaps setelah menerima regimen CMF. FAC memberikan *disease free survival* dan *overall survival* yang lebih baik dibandingkan CMF pada kanker payudara nodus negatif (Martin, dkk, 2003).

Pasien kelompok TAC yang memiliki riwayat kemoterapi tersebut adalah pasien yang sebelumnya menerima FAC. TAC memberikan *disease-free survival* lebih lama dibandingkan FAC tetapi memiliki toksisitas hematologi lebih berat dibandingkan FAC (Martin, dkk, 2005). TAC umumnya diberikan sebagai terapi lini kedua setelah pasien gagal dengan kemoterapi lain tetapi dapat digunakan pada pasien dengan resiko tinggi walaupun belum pernah menerima kemoterapi sebelumnya.

4.2.3.6. Hematologi Sebelum Kemoterapi

Sebelum menerima kemoterapi FAC dan TAC seluruh pasien harus menjalani serangkaian pemeriksaan diantaranya pemeriksaan hematologi. Pasien yang akan menerima FAC ataupun TAC dengan nilai hematologi (hemoglobin, leukosit dan trombosit) normal lebih banyak dibandingkan dengan yang di bawah normal. Pasien kanker payudara yang memiliki nilai hematologi di bawah normal merupakan pasien kanker payudara dengan metastasis tulang sehingga proses hematopoesis yang terjadi di sumsum tulang terganggu akibat desakan sel kanker. Nilai hematologi sebelum kemoterapi FAC atau TAC yang masuk ke dalam

kategori di bawah normal nilainya tidak terlalu jauh dari batas bawah nilai normal sehingga masih dikatakan layak menerima kemoterapi dibandingkan resiko pertumbuhan kanker sebagai akibat dari keterlambatan kemoterapi.

4.2.3.7. Nilai SGOT, SGPT dan atau Alkali Fosfatase Sebelum Kemoterapi

Pemeriksaan SGOT, SGPT dan alkali fosfatase dilakukan untuk melihat fungsi hati. Pemeriksaan ini dilakukan beberapa saat sebelum kemoterapi untuk melihat kelayakan pasien memasuki siklus kemoterapi. Nilai SGOT dan atau SGPT yang tinggi dengan atau tidak disertai peningkatan alkali fosfatase perlu diwaspadai adanya gangguan fungsi hati. Jika fungsi hati terganggu maka metabolisme dan eliminasi obat sitostatika akan berkurang yang pada akhirnya akan meningkatkan toksisitas masing-masing obat. Studi menunjukkan toksisitas hematologi antikanker meningkat pada pasien dengan nilai SGOT dan atau SGPT > 1,5 kali batas atas nilai normal (SGOT: 32 dan SGPT: 31 U/l) diikuti dengan peningkatan alkali fosfatase > 2,5 kali batas atas nilai normal (240 U/l). Dari total siklus kemoterapi sebelum menerima FAC dan TAC terdapat 1,7 dan 10,6% nilai SGOT dan atau SGPT di atas normal. Pemeriksaan alkali fosfatase hanya dilakukan sebelum siklus pertama dan tidak pada siklus berikutnya. Dalam penelitian ini tidak satupun pasien yang memiliki nilai alkali fosfatase di atas normal. Sebelum siklus pertama regimen FAC dan TAC sebanyak 6,6 dan 0% nilai SGOT dan atau SGPT di atas normal. Peningkatan enzim tersebut dapat disebabkan oleh pola makan dan pola hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan berlemak secara berlebihan, obat-obatan dan minuman beralkohol (Palmer, 2004). Setelah masalah hati diatasi pada siklus kedua dan seterusnya kejadian peningkatan enzim tersebut berkurang pada pasien FAC tetapi bertambah pada pasien TAC. Hal ini disebabkan efek samping docetaxel dalam regimen TAC yang dapat meningkatkan transaminase darah (Lacy, 2007) sehingga peningkatan enzim tersebut baru terlihat setelah siklus kedua dan seterusnya.

4.2.3.8. Nilai Bersihan Kreatinin Sebelum Kemoterapi

Pemeriksaan nilai bersihan kreatinin dilakukan untuk melihat fungsi ginjal pasien. Bersihan kreatinin di bawah normal merupakan tanda bahwa fungsi ginjal terganggu. Pemeriksaan ini dilakukan beberapa saat sebelum kemoterapi untuk melihat kelayakan pasien memasuki siklus kemoterapi berikutnya. Jika fungsi

ginjal pasien buruk maka eliminasi obat sitostatika akan berkurang yang pada akhirnya akan meningkatkan toksisitas masing-masing obat. Dalam penelitian ini sebelum menerima kemoterapi FAC dan TAC tidak ada yang mengalami penurunan bersih kreatinin. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Martin, dkk (2005) dimana tidak ada satupun pasien dengan bersih kreatinin di bawah normal.

4.2.4. Karakteristik Kanker Payudara

4.2.4.1. Stadium Kanker Payudara

Stadium III merupakan stadium yang paling banyak menerima FAC. FAC merupakan regimen kemoterapi lini pertama untuk semua stadium kanker payudara. Stadium II merupakan stadium yang paling banyak menerima TAC. Menurut penelitian Martin, dkk (2005) TAC lebih superior dibandingkan FAC pada stadium kanker payudara yang sudah menyebar ke kelenjar getah bening (N_1 atau lebih) atau ukuran tumor lebih dari 2 cm.

Dalam penelitian ini semua stadium kanker payudara diikutsertakan untuk melihat pengaruh stadium lanjut yang beresiko meningkatkan toksisitas hematologi FAC dan TAC yaitu metastasis tulang atau hati dibandingkan stadium tidak beresiko meningkatkan toksisitas hematologi seperti stadium I sampai IV metastasis paru dan otak.

Hasil penelitian berbeda dengan penelitian Martin, dkk (2003) yang tidak mengikutsertakan pasien kanker payudara stadium lanjut dengan alasan untuk meminimalisir hal yang mempengaruhi toksisitas hematologi kedua regimen tersebut. Pasien juga tidak diklasifikasikan berdasarkan stadium melainkan ukuran tumor (T_1 - T_3) dan nodus limfe yang terlibat (N_0 - $N_{\geq 4}$).

4.2.4.2. Derajat Histologi

Derajat histologi kanker payudara yang paling banyak menerima FAC adalah derajat I. FAC sebagai lini pertama dapat diberikan untuk derajat rendah. Dalam penelitian ini kanker payudara dengan derajat sedang dan tinggi juga menerima FAC karena biaya yang dikeluarkan lebih rendah dibanding TAC. Seluruh pasien yang menerima TAC diperiksa derajat histologinya dan derajat III merupakan yang paling banyak menerima regimen ini. TAC merupakan

kemoterapi yang umum diberikan pada pasien dengan derajat histologi II atau III karena pada derajat ini sel memiliki resiko tinggi berkembang dengan cepat dan mudah menyebar. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Martin, dkk (2003) dimana pasien yang menerima FAC 64,6% derajat I-II, 31,5% derajat III, dan 2,9% tidak diketahui. Informasi mengenai derajat histologi pada pasien yang menerima TAC pada studi lain tidak didapatkan.

4.2.4.3. Status Kanker Payudara

Dalam penelitian ini pasien yang menerima FAC dengan status kanker payudara ER dan PR negatif lebih banyak dibandingkan ER dan PR positif dan status hormonal yang tidak diketahui. Pemberian FAC dapat ditujukan untuk status kanker yang berespon positif maupun negatif terhadap hormon baik estrogen maupun progesteron. Jumlah ER dan PR negatif yang lebih banyak ini disebabkan pasien dengan usia di bawah 60 tahun atau usia premenopause lebih banyak dibandingkan post menopause dan status hormonal negatif umumnya terjadi pada pada usia premenopause atau kurang dari 50 tahun (Rosenberg, 2006). Pasien yang menerima TAC dengan status ER dan PR negatif juga lebih banyak dibandingkan ER dan PR positif. Status kanker payudara yang berespon negatif terhadap hormon umumnya berdiferensiasi buruk (derajat tinggi) dan beresiko mengalami kekambuhan lebih cepat dengan ketahanan hidup lebih singkat (Harvey, 1999). Pasien-pasien yang memiliki status hormonal positif diberikan kemoterapi antikanker dan terapi hormonal. Pemberian terapi hormonal dalam penelitian ini tidak mempengaruhi toksisitas hematologi kedua regimen karena terapi hormonal diberikan setelah pasien selesai menerima 6 siklus kemoterapi. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain dimana pasien dengan ER dan PR positif lebih banyak menerima TAC dan FAC (69 dan 69%) (Nabholtz, 2002). Pada penelitian Boer (2003) 62% pasien dengan status ER dan PR positif menerima FAC dan 45% pasien dengan status tersebut menerima TAC.

Status Her2 positif pada pasien yang menerima FAC lebih sedikit dibandingkan Her2 negatif dan Her2 yang tidak diketahui. Pasien TAC dengan status Her2 positif juga lebih sedikit dibandingkan dengan Her2 negatif. Status Her2 positif dengan adanya penyebaran ke kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik untuk mengalami kekambuhan atau relaps dan ketahanan hidup

yang buruk (Slamon DJ dkk, 1987 dan Borg A dkk, 1990). Terapi yang paling tepat untuk pasien dengan status Her2 positif adalah trastuzumab tetapi dalam penelitian ini pasien tersebut tetap diberikan kemoterapi FAC atau TAC. Hal ini dikarenakan biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk menerima trastuzumab sangat besar dibandingkan kemoterapi sehingga jumlah pasien yang menerima trastuzumab sangat sedikit. Kemoterapi tetap diberikan pada pasien Her2 positif karena masih dapat memberikan manfaat terhadap ketahanan hidup pasien kanker payudara tanpa memandang status tumornya. Hasil penelitian sesuai dengan penelitian lain dimana 19% status Her2 positif menerima TAC dan 20% status Her2 positif menerima FAC (Nabholtz, 2002).

Pasien yang menerima FAC paling banyak dengan status topoisomerase II tidak diketahui sedangkan pasien yang menerima TAC paling banyak dengan status topoisomerase II positif. Topoisomerase berperan penting dalam proses penggandaan DNA dan RNA selama pembelahan sel kanker. Topoisomerase II menjadi target antikanker khususnya kemoterapi berbasis antrasiklin untuk menghentikan transfer informasi genetik yang dibutuhkan dalam pertumbuhan tumor (O'Malley, 2009). Dalam penelitian ini walaupun pasien memiliki status topoisomerase negatif tetapi pemberian regimen FAC atau TAC tetap dilakukan. Hal ini dikarenakan dalam regimen tersebut masih terdapat antikanker yang memiliki target selain topoisomerase II sehingga manfaat kemoterapi tetap didapatkan dari antikanker dengan target kerja yang lain.

Status p53 negatif pada pasien yang menerima FAC dan TAC lebih banyak dibandingkan status p53 positif. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah protein penekan tumor yang memodulasi siklus sel lebih sedikit pada pasien yang menerima kedua regimen tersebut (Durrel dkk, 1998). Status p53 merupakan faktor prognostik untuk pertumbuhan sel kanker. Status p53 yang positif menunjukkan masih terdapat regulasi terhadap pertumbuhan sel kanker sehingga menyebabkan perkembangan kanker yang mungkin lebih lambat dibandingkan dengan sel kanker dengan status p53 negatif. Sel kanker tidak hanya disebabkan adanya gangguan pada p53 sehingga pemberian kemoterapi tetap harus dilakukan.

4.2.5. Total Siklus Regimen FAC dan TAC

Setiap pasien menjalani 6 siklus kemoterapi adjuvan untuk regimen FAC dan TAC sehingga jumlah siklus keseluruhan pasien (total siklus) untuk kedua regimen tersebut adalah 1074 dan 66 siklus. FAC dan TAC diberikan dengan dosis standar $500/50/500 \text{ mg/m}^2$ dan $75/50/500 \text{ mg/m}^2$ pada seluruh siklus tersebut. Toksisitas hematologi atau mielosupresi merupakan efek samping antikanker yang dipengaruhi oleh dosis. Semakin tinggi dosis antikanker semakin tinggi derajat supresi sumsum tulang atau toksisitas hematologi yang ditimbulkan. Pada penelitian ini dalam masing-masing regimen tidak terdapat variasi dosis sehingga perbandingan toksisitas hematologi kedua regimen tidak dipengaruhi oleh dosis.

4.2.6. Interaksi Obat

Dalam penelitian ini terdapat beberapa obat yang diberikan bersamaan dengan kemoterapi dan diprediksi memiliki interaksi dalam proses metabolisme masing-masing obat dalam regimen FAC dan TAC. Pada umumnya obat diberikan sebagai protokol penanganan efek samping kemoterapi tetapi ada pula yang diberikan karena perburukan kondisi pasien. Pada pasien yang menerima FAC ataupun TAC hampir semua terapi tambahan diprediksi tidak memiliki interaksi dengan kemoterapi antikanker. Interaksi yang menghambat metabolisme lebih banyak terjadi dibandingkan interaksi yang menginduksi metabolisme antikanker. Obat yang paling banyak digunakan bersamaan dengan kedua regimen di atas dan diprediksi menghambat metabolisme kemoterapi adalah *echinacea* sedangkan obat yang diprediksi menginduksi metabolisme kemoterapi adalah golongan benzodiazepin seperti diazepam dan lorazepam. Ekstrak tanaman *echinacea* digunakan untuk memperbaiki sistem imun pasien. Diazepam digunakan untuk mengatasi kecemasan yang dialami pasien kanker dan lorazepam digunakan sebagai terapi antimual tambahan.

4.2.7. Toksisitas Hematologi Regimen FAC dan TAC

Toksisitas hematologi regimen FAC dan TAC dalam penelitian ini dinilai dari dua aspek yaitu nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit setelah kemoterapi dan penurunan nilai hemoglobin (Hb), leukosit dan trombosit rata-rata. Dalam hal ini nilai hematologi setelah kemoterapi dibagi berdasarkan derajat toksisitas *NCI CTC* dan penurunan nilai hematologi dinyatakan sebagai delta yang dihitung sebagai selisih nilai sebelum dan 7 hari sesudah kemoterapi. Sebelum dilakukan analisis perbandingan toksisitas hematologi, nilai hematologi sebelum menerima kemoterapi pada seluruh siklus dibandingkan dan menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara nilai tersebut antara regimen FAC dan TAC. Dari 1074 dan 66 data hematologi seluruh pasien setelah menerima FAC dan TAC diketahui bahwa proporsi nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit di bawah normal pada kelompok TAC lebih banyak dibandingkan kelompok FAC. Regimen TAC lebih besar menyebabkan penurunan nilai Hb, leukosit dan trombosit rata-rata dibandingkan regimen FAC (lihat Tabel 4.6.).

Penelitian Martin, dkk dan Nabholtz, dkk menggunakan nilai netrofil selain hemoglobin dan trombosit sebagai parameter toksisitas hematologi FAC dan TAC. Di RSK Dharmais pemeriksaan terhadap netrofil umumnya dilakukan hanya pada pasien kanker darah sehingga pada pasien kanker payudara data ini sulit ditemukan. Pemeriksaan terhadap hemoglobin, leukosit dan trombosit pasien kanker payudara selalu dilakukan setiap siklusnya. Leukosit total dianggap dapat mewakili nilai netrofil yang akan memberikan konsekuensi klinis terjadinya infeksi jika nilainya sangat rendah. Hasil penelitian Martin, dkk (2003) menunjukkan proporsi nilai hematologi di bawah normal (timbul toksisitas) pada pemberian TAC dan FAC yaitu 91,5 dan 71,7% terhadap hemoglobin, 82 dan 71,4% terhadap netrofil dan 39,4 dan 36,3% terhadap trombosit.

4.2.7.1. Perbedaan Toksisitas Hematologi Regimen FAC dan TAC

Dari seluruh data hematologi pasien setelah kemoterapi regimen FAC dan TAC didapatkan perbedaan yang bermakna pada proporsi nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit di bawah normal ($p = 0,031$, $p = 0,003$, $p = 0,008$). Setelah menerima regimen TAC pasien kanker payudara cenderung memiliki nilai hematologi di bawah normal lebih besar dibandingkan setelah menerima regimen

FAC. Dari data tersebut terdapat juga perbedaan bermakna pada penurunan nilai leukosit dan trombosit rata-rata ($p = 0,000$ dan $p = 0,001$) tetapi tidak demikian pada penurunan nilai Hb (delta Hb) rata-rata ($p = 0,898$).

Dalam penelitian ini toksisitas hematologi derajat 3 atau 4 dilihat untuk mendapatkan gambaran resiko terjadinya komplikasi dari mielosupresi seperti infeksi, perdarahan bahkan kematian. Dari 6 siklus kemoterapi yang sudah diterima pasien kanker payudara, nilai Hb di bawah normal yang masuk ke dalam toksisitas derajat 3 dan 4 setelah kemoterapi regimen FAC terjadi sebanyak 0,6% sedangkan pada TAC tidak ada satupun yang mengalaminya. Dua belas koma lima persen toksisitas terhadap leukosit derajat 3 dan 4 terjadi pada regimen FAC dan 84,8% pada regimen TAC. Toksisitas terhadap trombosit derajat 3 dan 4 akibat regimen FAC terjadi sebanyak 1,8% dan tidak terjadi pada TAC. Hal ini kemungkinan dikarenakan 18 pasien (10,1%) pasien kanker payudara yang menerima FAC sudah memasuki stadium yang beresiko meningkatkan toksisitas hematologi regimen tersebut. Stadium yang beresiko yang dimaksud adalah stadium IV dengan metastasis tulang dan atau hati sehingga kemungkinan terjadinya toksisitas hematologi derajat 3 atau 4 menjadi lebih besar dibandingkan pada stadium tidak beresiko. Adanya massa tumor yang mendesak sumsum tulang menyebabkan proses hemopoiesis tidak berjalan sebagaimana mestinya sehingga jumlah sel darah yang ada di perifer menjadi lebih sedikit. Pasien kanker payudara dengan metastasis tulang umumnya mengalami pansitopenia sehingga pasien tersebut tidak mampu mengkompensasi toksisitas hematologi kemoterapi. Nilai hematologi pra kemoterapi pasien dengan kondisi ini sudah di bawah normal sehingga setelah diberikan kemoterapi nilai hematologinya menjadi sangat rendah walaupun belum tentu diikuti dengan kenaikan nilai delta. Delta digunakan untuk memberi gambaran toksisitas hematologi yang diakibatkan kemoterapi dengan maksud meminimalisir pengaruh jika pasien sebelumnya menderita anemia, leukopenia atau trombositopenia. Adanya massa tumor di hati karena metastasis sel kanker payudara dapat menghambat kerja metabolisme obat kemoterapi di hati. Berkurangnya jumlah hepatosit yang berfungsi menghambat eliminasi dapat meningkatkan toksisitas kemoterapi termasuk terhadap hematologi.

Analisis terhadap penurunan nilai hematologi pada toksisitas derajat 3/4 hanya dapat dilakukan pada leukosit karena tidak terdapat toksisitas terhadap hemoglobin dan trombosit derajat 3 atau 4 pada TAC. Delta leukosit rata-rata antara FAC dan TAC berbeda secara bermakna dengan uji t. Toksisitas hematologi kemoterapi paling besar pengaruhnya terhadap leukosit sehingga proporsi nilai leukosit dalam toksisitas derajat 3/4 pada pasien TAC tetap jauh lebih besar dari FAC. Nilai leukosit setelah menerima regimen TAC cenderung akan berada pada toksisitas derajat 3 atau 4 lebih banyak dibandingkan setelah menerima regimen FAC.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Martin, dkk (2003) dimana pada pemberian 6 siklus TAC dan FAC terdapat 4,3 dan 1,6% toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3/4 ($p < 0,05$), 65,5 dan 49,3% toksisitas terhadap netrofil derajat 3/4 ($p < 0,05$), 2 dan 1,2% toksisitas terhadap trombosit derajat 3/4 ($p > 0,05$). Penelitian Nabholtz (2002) menunjukkan pada pemberian TAC dan FAC terdapat 4,8 dan 2,2% toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3/4 ($p < 0,05$), 65,1 dan 49% toksisitas terhadap netrofil derajat 3/4 ($p < 0,05$), serta 2,4 dan 1,8% toksisitas terhadap trombosit derajat 3/4 ($p > 0,05$). Penelitian Boer K (2003) menunjukkan pada pemberian 6 siklus TAC 76% mengalami penurunan jumlah netrofil absolut di bawah 1000 sel/mm^3 , 3% terdapat toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan tidak ada toksisitas terhadap trombosit derajat 3 atau 4. Pada pemberian 6 siklus FAC, 22% mengalami penurunan jumlah netrofil absolut di bawah 1000 sel/mm^3 , tidak ada toksisitas terhadap hemoglobin derajat 3 atau 4, dan toksisitas terhadap trombosit derajat 3 atau 4.

4.2.7.2. Penurunan Nilai Hemoglobin

Nilai hemoglobin pasien yang menerima TAC atau FAC dari siklus ke siklus cenderung mengalami penurunan. Penurunan nilai hemoglobin (delta Hb) rata-rata pada pasien yang menerima TAC siklus I sampai VI secara berurutan 0,82; 0,60; 0,76; 0,36; 0,82 dan 0,90 (g/dl) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta Hb pasien yang menerima FAC yaitu 0,47; 0,47; 0,59; 0,61; 0,70; 1,13 (g/dl) (Gambar 4.2).

Toksisitas hematologi masing-masing regimen dibandingkan antara 3 siklus pertama dengan 3 siklus terakhir. Proporsi nilai hemoglobin setelah

menerima FAC pada 3 siklus terakhir lebih besar dibandingkan pada 3 siklus pertama tetapi perbedaan pada kedua kelompok siklus tersebut tidak terbukti pada penurunan nilai hemoglobin rata-rata. Pada pasien yang menerima TAC tidak terlihat perbedaan toksisitas terhadap hemoglobin pada 3 siklus pertama dan terakhir. Jika dilihat dari siklus ke siklus delta Hb pada pasien yang menerima FAC semakin besar dan delta Hb terbesar terlihat pada siklus keenam (1,13 g/dl). Pada kelompok TAC delta Hb siklus keenam juga merupakan nilai yang terbesar (0,90 g/dl).

Efek toksisitas sitostatik terhadap hemoglobin kurang terlihat pada hari ke-7 setelah 1 siklus kemoterapi tetapi baru terlihat setelah 120 hari (siklus keenam). Hal ini dikarenakan eritrosit memiliki masa hidup 120 hari sehingga paling sedikit dipengaruhi sitostatik pada awal siklus. Pada akhir siklus delta Hb umumnya merupakan nilai yang terbesar. Hal ini dikarenakan kemampuan memperbaiki DNA (*DNA repair*) sel progenitor eritrosit yang rusak akibat kemoterapi semakin berkurang dengan semakin besar tingkat paparan kemoterapi. Kemoterapi dapat menyebabkan atrofi dan penurunan simpanan sumsum tulang. Dalam hal ini semakin banyak jumlah siklus kemoterapi yang diterima akan semakin besar penurunan nilai hemoglobin karena berkurangnya kemampuan *DNA repair*.

Sebanyak 18 pasien kanker payudara dalam kelompok FAC sudah mengalami metastasis ke tulang dan atau hati. Walaupun beberapa pasien kelompok FAC berada dalam stadium beresiko tetapi delta Hb pada kelompok ini lebih kecil pada awal dan pertengahan siklus jika dibandingkan pada delta Hb pada kelompok TAC. Hal ini dikarenakan beberapa pasien tersebut menerima eritropoetin beberapa hari menjelang kemoterapi untuk menormalkan nilai hemoglobin sehingga siap untuk menerima kemoterapi. Pasien dalam kelompok TAC hanya 1 pasien (9,1%) mengalami metastasis ke tulang dan tidak menerima eritropoetin beberapa hari sebelum kemoterapi. Akumulasi kemoterapi akibat penurunan kemampuan eliminasi obat dapat membuat paparan kemoterapi semakin besar seiring dengan jumlah siklus yang sudah dijalani.

4.2.7.3. Penurunan Nilai Leukosit

Nilai leukosit pasien yang menerima FAC dari siklus ke siklus cenderung mengalami penurunan, berbeda dengan kelompok TAC yang tidak

memperlihatkan penurunan dengan jelas. Penurunan nilai leukosit rata-rata pada pasien yang menerima kemoterapi TAC siklus I sampai VI secara berurutan 6,59; 7,36; 7,34; 7,05; 7,94 dan 8,79 ($\times 10^3$ sel/ μ l) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta leukosit pasien yang menerima FAC yaitu 2,47; 2,31; 2,16; 2,61; 2,36 dan 3,49 ($\times 10^3$ sel/ μ l).

Proporsi nilai leukosit setelah menerima FAC pada 3 siklus terakhir tidak berbeda dengan nilai tersebut pada 3 siklus pertama. Perbedaan pada kedua kelompok siklus tersebut terlihat pada penurunan nilai leukosit rata-rata. Pada pasien yang menerima TAC tidak terlihat perbedaan toksisitas terhadap leukosit pada 3 siklus pertama dan terakhir. Delta leukosit pada FAC dan TAC semakin tinggi dari siklus ke siklus dan siklus ke enam merupakan yang paling tinggi dibandingkan siklus sebelumnya. Efek toksisitas TAC dan FAC terhadap leukosit terlihat pada 7 hari setelah 1 siklus kemoterapi juga terlihat pada akhir siklus. Hal ini dikarenakan leukosit merupakan sel yang paling dipengaruhi secara signifikan oleh sitostatika karena proliferasi prekursor leukosit yang cepat dan usia hidup leukosit yang singkat (6-12 jam). Selain hal tersebut kemampuan memperbaiki DNA (*DNA repair*) sel progenitor leukosit yang rusak akibat kemoterapi semakin berkurang dengan semakin besar tingkat paparan kemoterapi. Dalam hal ini semakin banyak jumlah siklus kemoterapi yang diterima akan semakin besar penurunan nilai leukosit karena berkurangnya kemampuan *DNA repair*.

4.2.7.4. Penurunan Nilai Trombosit

Nilai trombosit pasien yang menerima FAC dari siklus ke siklus cenderung mengalami penurunan tetapi tidak demikian dengan kelompok TAC. Penurunan nilai trombosit rata-rata pada pasien yang menerima kemoterapi TAC siklus I sampai VI secara berurutan 147,36; 167,91; 114,7; 144,45; 135,64 dan 176,55 ($\times 10^3$ sel/ μ l) cenderung lebih tinggi dibandingkan delta trombosit pada pasien yang menerima FAC yaitu 77,93; 103,2; 97,86; 103,36; 103,66; dan 138,6 ($\times 10^3$ sel/ μ l).

Proporsi nilai trombosit setelah menerima FAC pada 3 siklus terakhir tidak berbeda dengan nilai tersebut pada 3 siklus pertama. Perbedaan pada kedua kelompok siklus tersebut terlihat pada penurunan nilai trombosit rata-rata. Pada pasien yang menerima TAC tidak terlihat perbedaan toksisitas terhadap trombosit

pada 3 siklus pertama dan terakhir. Jika dilihat dari siklus ke siklus delta trombosit pada pasien yang menerima FAC cenderung semakin besar tetapi tidak demikian dengan delta trombosit pada kelompok TAC. Pada siklus ke enam delta trombosit pada kedua kelompok regimen merupakan nilai yang terbesar. Hal ini dikarenakan trombosit dengan usia hidup 5-10 hari juga dipengaruhi oleh sitostatika tetapi derajatnya lebih rendah jika dibandingkan dengan leukosit. Kemampuan memperbaiki DNA (*DNA repair*) sel progenitor trombosit yang rusak akibat kemoterapi semakin berkurang dengan semakin besar tingkat paparan kemoterapi. Dalam hal ini semakin banyak jumlah siklus kemoterapi yang diterima akan semakin besar penurunan nilai trombosit karena berkurangnya kemampuan *DNA repair*. Pada kelompok TAC tidak terlihat peningkatan delta trombosit dengan bertambahnya siklus kemoterapi. Hal ini dapat disebabkan karena jumlah sampel penelitian yang lebih sedikit dibandingkan dengan FAC sehingga peningkatan tersebut belum terlihat dalam grafik.

4.2.8. Faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi antikanker pada pasien kanker payudara

Pada analisis multivariat semua variabel bebas diikutsertakan dalam analisis. Pada penelitian ini faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai hemoglobin setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi dan stadium kanker payudara. Pada analisis bivariat nilai hemoglobin setelah kemoterapi pada pasien yang menerima regimen TAC berbeda secara bermakna dengan FAC begitu pula pada hasil analisis multivariat sehingga perbedaan jenis kemoterapi sangat mempengaruhi nilai hemoglobin setelah kemoterapi. Stadium kanker payudara yang beresiko (stadium IV metastasis tulang dan atau hati) akan memberikan nilai hemoglobin setelah kemoterapi di bawah normal lebih banyak jika dibandingkan stadium yang tidak beresiko (stadium I sampai IV metastasis otak dan paru).

Tidak terdapat faktor yang berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap penurunan nilai hemoglobin rata-rata. Hal ini dikarenakan hemoglobin paling tidak dipengaruhi oleh sitostatika jika dibandingkan dengan leukosit dan trombosit. Penurunan nilai hemoglobin baru terlihat pada siklus terakhir kemoterapi. Pada analisis ini semua faktor yang dimasukkan ke dalam analisis

saling mempengaruhi satu sama lain sehingga tidak satupun faktor yang secara bermakna mempengaruhi penurunan nilai hemoglobin rata-rata (Lampiran 8). Stadium kanker payudara berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian toksisitas terhadap hemoglobin tetapi tidak berpengaruh terhadap penurunan nilai hemoglobin rata-rata. Hal ini dikarenakan pasien kanker payudara dengan metastasis tulang sudah mengalami pansitopenia sebelum menerima kemoterapi sehingga nilai hemoglobin setelah kemoterapi akan semakin berada di bawah nilai normal tetapi belum tentu dengan penurunan nilai hemoglobin yang besar.

Faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai leukosit setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi dan interaksi obat yang menghambat metabolisme sitostatika. Pada analisis bivariat nilai leukosit setelah kemoterapi antara regimen TAC dan FAC berbeda secara bermakna begitu pula setelah dilakukan analisis multivariat dengan mengikutsertakan faktor-faktor selain jenis kemoterapi. Adanya obat lain yang menghambat metabolisme antikanker dapat meningkatkan kadar antikanker dalam plasma sehingga dapat meningkatkan toksisitas antikanker, dalam hal ini toksisitas hematologi dan sel darah yang paling dipengaruhi sitostatika adalah leukosit. Jenis kemoterapi (TAC dan FAC), usia dan stadium kanker payudara berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan nilai leukosit rata-rata. Usia berpengaruh terhadap penurunan nilai leukosit rata-rata. Hal ini dikarenakan pada usia di atas 60 tahun terjadi proses penuaan yang bersifat universal berupa kemunduran dari fungsi sel, jaringan dan organ. Penurunan fungsi ini akan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat antikanker dan mengurangi toleransi jaringan normal terhadap komplikasi pengobatan.

Faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap nilai trombosit setelah kemoterapi adalah jenis kemoterapi dan stadium kanker payudara. Penurunan nilai trombosit rata-rata dipengaruhi oleh jenis kemoterapi. Stadium kanker payudara tidak mempengaruhi penurunan nilai trombosit rata-rata. Hal ini dikarenakan pasien kanker payudara dengan metastasis tulang sudah mengalami pansitopenia sebelum menerima kemoterapi sehingga nilai trombosit setelah kemoterapi akan semakin berada di bawah nilai normal tetapi belum tentu dengan penurunan nilai trombosit yang besar.

Dalam penelitian ini nilai SGOT dan SGPT, interaksi yang menginduksi metabolisme antikanker dan riwayat kemoterapi tidak memberikan pengaruh baik terhadap nilai hematologi setelah kemoterapi maupun penurunan nilai hematologi rata-rata. Nilai SGOT dan SGPT di atas normal merupakan salah satu indikasi adanya kerusakan sel hati tetapi nilai ini tidak spesifik untuk memperlihatkan gangguan fungsi hati. Nilai ini dimasukkan ke dalam analisis untuk melihat pengaruhnya terhadap toksisitas hematologi kemoterapi dan pemeriksaan terhadap enzim ini selalu dilakukan sebelum kemoterapi tiap siklusnya sedangkan pemeriksaan terhadap tes fungsi hati lain seperti alkali fosfatase hanya dilakukan sebelum siklus pertama. Adanya nilai SGOT dan SGPT di atas normal belum dapat mewakili adanya gangguan fungsi hati karena tidak diketahui apakah pasien memiliki nilai tes fungsi hati lain yang abnormal juga atau tidak pada siklus berikutnya. Jumlah interaksi obat yang menginduksi metabolisme antikanker lebih sedikit dibandingkan interaksi yang menghambat metabolisme. Jumlah pasien yang memiliki riwayat kemoterapi juga sangat sedikit dibandingkan pasien tanpa riwayat kemoterapi. Jumlah sampel dalam kedua variabel yang terlalu sedikit dapat mengurangi signifikansi dalam toksisitas hematologi.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian pada pasien kanker payudara di RSK Dharmais dapat disimpulkan bahwa:

- a. Nilai hematologi setelah menerima regimen kemoterapi ajuvan TAC (docetaxel, doksorubisin dan siklofosfamid) dengan ajuvan FAC (fluorourasil, doksorubisin dan siklofosfamid) berbeda pada hemoglobin, leukosit dan trombosit. Regimen TAC menyebabkan penurunan rata-rata yang lebih besar dibandingkan FAC terhadap nilai leukosit dan trombosit.
- b. Penurunan nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit rata-rata pada pasien yang menerima kemoterapi ajuvan TAC secara berurutan adalah 0,71 g/dl; $7,51 \times 10^3$ sel/ μ l dan $147,77 \times 10^3$ sel/ μ l sedangkan penurunan rata-rata ketiga nilai tersebut pada pasien kanker payudara yang menerima ajuvan FAC adalah 0,66 g/dl, $2,56 \times 10^3$ sel/ μ l dan $104,25 \times 10^3$ sel/ μ l.
- c. Toksisitas hematologi regimen FAC pada 3 siklus terakhir lebih berat dibandingkan pada 3 siklus pertama.
- d. Jenis regimen kemoterapi, stadium kanker payudara dan interaksi obat yang menghambat metabolisme mempengaruhi nilai hematologi setelah kemoterapi antikanker. Jenis regimen kemoterapi, stadium kanker payudara dan usia mempengaruhi penurunan nilai hematologi rata-rata pada pemberian kemoterapi.

5.2. Saran

- a. Bagi Rumah Sakit Kanker Dharmais:
 - Perlu dilakukan pemeriksaan hematologi sebelum hari ke-7 setelah kemoterapi dengan regimen TAC sehingga penanganan terhadap mielosupresi dapat lebih cepat dilakukan.

- Perlu diberikan perhatian terhadap hematologi pasien yang menerima regimen kemoterapi terutama pada 3 siklus terakhir.
 - Perlu dilakukan pemeriksaan terhadap netrofil sebelum dan setelah kemoterapi setiap siklusnya untuk melihat risiko infeksi sehingga penanganan terhadap infeksi dapat lebih cepat dilakukan.
 - Perlu dihindari obat-obat yang berpotensi memiliki interaksi dengan antikanker.
- b. Bagi pasien:
- Perlu menjaga higienitas dan menghindari faktor resiko infeksi pada pasien yang menerima regimen TAC karena memiliki toksisitas terhadap leukosit yang cukup berat.
- c. Bagi peneliti lain:
- Perlu dilakukan penelitian secara prospektif bekerjasama dengan dokter dan petugas kesehatan lain untuk melakukan monitoring terhadap manifestasi klinis mielosupresi pada pemberian regimen TAC dan FAC.

DAFTAR REFERENSI

- Abrams, GD. (1992). Gangguan Pertumbuhan, Proliferasi dan Diferensiasi Sel. *Dalam: Price S and Wilson LM. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. Edisi keempat. Terj. dari: *Pathofisiology: Clinical concepts of diseases process*, 4th ed. Oleh: Wijaya Caroline. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC: 114-2.
- Ament, PW. (15 Maret, 2000). *Clinically Significant Drug Interactions*.. 29 Agustus 2008. <http://www.aafp.org/afp/20000315/1745.html>.
- American Cancer Society. (2007). *Global Cancer Facts and Figures 2007*, 10 Desember 2008. http://www.cancer.org/downloads/STT/Global_Facts_and_Figures_2007rev2.pdf.
- Anonim. (2009). *Cell Cycle Model*. 1 Mei 2009. http://www.physiomicsplc.com/cell_cycle.htm.
- Anonim. (2005). *Estrogen and Cancer*. 19 Mei 2005. <http://www.progestnet.com/documents/estrogencancer.html>.
- Anonim. (2009). *Marrow Stromal Cell*. 10 Mei 2009. <http://neurobio.drexelmed.edu/FischerWeb/research/marrowstromalcells.htm>.
- Bakta, IM. (2006). *Hematologi Klinik Ringkas*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 1-8.
- Balducci, L., Corcoran, MB. (2000). Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*; **14**:193-212.
- Balducci, L., Extermann, M. (1997). Cancer chemotherapy in the older patient: what the medical oncologist needs to know. *Cancer*; **80**:1317-1322.
- Balmer, CM., Valley, AW., dan Iannucci, A. (2005). Cancer Treatment and Chemotherapy. *Dalam: Dipiro et al. Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*, 6th Edition. McGraw Hill Medical Publishing: 2363.
- Baumhakel M, Kasel D, Roa-Schymanski RA, dkk. (2001). Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human microsomes. *Int J Clin Pharmacol Ther*; **39**:517-528.
- Berkery, R., Cleri, L., dan Skarin, A. (1997). *Oncology Pocket Guide to Chemotherapy*. 3rd edition: (3) 231 – 260.
- Bloom, HJ., dan Richardson, WW. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer*; **11**: 359-377.

Boer, K., Lang, I., Juhos, E., Pinter, T., dan Szanto, J. (2003). Adjuvant Therapy of Breast Cancer with Docetaxel Containing Combination (TAC) – A Hungarian experience in the BCIRG 001 trial. *Path Oncol Res*; **9**: 166-169.

Borg, A., Tandon, AK., Sigurdsson, H., dkk. (1990). HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res*; **50**(14):4332–7.

Bornmann, L., Illiger, HJ., Herdrich, K. (2005). *Drug Interactions in the Therapy of Malignant Tumors, 5th Update.*. Baxter. 45-59; 68-70; 72-78; 94-99.

Bosman, FT. (1996). Aspek-aspek Fundamental Kanker. *Dalam: Bosman CJH van de Velde & DJT Wagner. Onkologi*. Edisi kelima. Terj. dari: *Onkologie*. Oleh: Arjono. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press: 3-24; 48-56;76-83;193-196; 201-215; 233-245; 493-507.

Bridgewater, NJ. (2008). *Taxotere Prescribing Information*. <http://products.sanofi-aventis.us/Taxotere/taxotere.pdf>, Sanofi-aventis U.S. LLC.

Burke, MB., Wilkes, GM., Ingwersen, K. (2001). *Cancer Chemotherapy: A Nursing Process Approach*. Edisi ketiga. Jones & Bartlett Publishers. 98-108

Casciato, DA., dan Territo, MC. (2009). *Manual of Clinical Oncology*. 6th edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia. 254-260

Calabresi, P., dan Bruce, AC. (1991). Chemotherapy of Neoplastic Diseases. *Dalam: Gillman G, Theodore R, Alan N dan Palmot T, (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edition. Vol. II. Singapore: Pergamon Press, Inc.: 1202.

Chabner, BA., Lynch, TJ., dan Longo, DL. (2008). *Harrison's Manual of Oncology*. USA: McGraw Hill: 14, 525-533.

Chan, TC., dan Teo, PM. (2002). Nasopharyngeal Carcinoma : Review; *Annals of Oncology*; **13**: 1007-15.

Corcoran, MB. (1997). Polypharmacy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London: Harwood Academic Publishers: 525-532.

Coussens, L. (1985). Tyrosine Kinase Receptor with Extensive Homology to EGF Receptor Shares Chromosomal Location with neu Oncogene. *Science*; **230**: 1132-1139.

Departemen Kesehatan RI. (2004). *Pedoman Pelayanan Farmasi (Tata Laksana Terapi Obat) untuk Pasien Geriatri*. Direktorat Jenderal Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI. 4-12.

Dollinger, M., Rosenbaum, EH., Tempero, M. (2002). Mulvihill S. *Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer Is Diagnosed, Treated, And Managed Day to Day*. Edisi keempat. Andrews McMeel Publishing. 41-42.

Durell, SR., dkk. (1998). *Structure, Motion, Interaction and Expression of Biological Macromolecules*, Eds., R. H. Sarma & M. H. Sarma, Adenine Press. 277-295.

Durnas, C., Loi, CM., Cusack, BJ. (1990). Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet*; **19**:359-389.

Duthie, E. (1998). Physiology of aging: relevance to symptom perceptions and treatment tolerance. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London: Harwood Academic Publishers. 247-262.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. (1998). Polychemotherapy for Early Breast Cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*; **352**: 930-942.

Fradgley, S.J. (2003). Interaksi Obat, dalam *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, editor: Mohamed Aslam, Chik Kaw Tan, Adji Prayitno, Elex Media Komputindo, Jakarta.

Framton, JE., dkk. (1994). Filgrastim, A Review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drug*; **48(5)**: 731-60.

Gan, S., dan Nafrialdi. (2007). Antikanker: *Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi dan Elysabeth. Farmakologi dan Terapi*, edisi 5. Gaya Baru, Jakarta. (13) 732 – 756.

Gomella, LG., dan Haist, SA. (2007). *Clinician's Pocket Reference*, 11th edition. United States: McGraw-Hill Companies, Inc. 91-103.

Harris, JR., dan Hellman, S. (2000). Local and Regional of Carcinoma of The Breast. *Dalam: Harris JR, Lipman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of The Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins: 300.

Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*; **17(5)**:1474–81.

Himawan, S. (1973). *Patologi*. Jakarta: Buku Penerbit Kedokteran EGC: 78-9, 85-7, 89-92.

Huria, A., dkk(2005). Effect of creatinine clearance on patterns of toxicity in older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drugs Aging*; **22(9)**:785-91.

International Agency for Research on Cancer. (2008). *World Cancer Report 2008*, <http://www.iarc.fr/en/Publications/PDFs-online/World-Cancer-Report>.

Kovacs, E., Langemann, H., Ludwig, H. (1992). Do Chemo- and Radiotherapy Affect The DNA Repair Ability of Lymphocytes? *Arch Gynecol and Obstet*; **251**: 121-126.

Lacy, CF., Armstrong, LL., Goldman, MP., dan Lance LL. (2007-2008). *Drug Information Handbook with International Trade Name Index*, 15th edition, Lexi-Comp, Ohio, USA: 455-457; 565-568; 587-589; 773-775.

Macdonald F dan Ford CHJ. (1997). *Molecular Biology of Cancer*, BIOS Scientific Publisher limited: 1-11.

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, dkk. (2003). *TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients*, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment* 82(s1): Presentation 43 at the San Antonio Breast Cancer Symposium.

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, dkk. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*; **352**:2302-13.

Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, Camps C, dkk. (2003). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Annals of Oncology*; **14**:833-842.

McPherson K, Steel CM dan Dixon JM. (2000). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors and Genetics. *Brit Med J*; **321**: 624-628.

Mehta AB dan Hoffbrand V. (2006). *At a Glance Hematologi*, Edisi kedua. Erlangga. 1-2, 12-13, 44-45.

Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. (1989). Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*; **321**:303-309.

Mulyadi. (1997). *Kanker: karsinogen, karsinogenesis & antikanker*. Yogyakarta: PT Tiara Wacana Yogya: 31-35, 38-39, 93-96.

Nabholtz JM, Pienkowski T, Mackey JR dkk. (2002). Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG 001 Study. *Proc Am Soc Clin Oncol*; **21**:36a.

Nabholtz JM, Mackey JR, Smylie M dkk. (1998). Final results of phase II study of docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) as 1st line chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*; **50**: 227.

Nakajima, Miki, dkk. (2007). Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients, *Pharmacogenetics and Genomics*. Lippincott Williams & Wilkins. 17:431–445.

National Cancer Institute. (2004). *What is cancer?* 5 Desember 2004. <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/wyntk>.

National Cancer Institute. (30 April, 1999). *Common Toxicity Criteria (NCI CTC) Toxicity Scale Version 2*. 12 Februari 2009. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCv2.doc>.

Netter FH. (2005). *Atlas of Human Anatomy*. 24 Februari 2005. http://www.me.utexas.edu/REALSurvivors/images/breast_anatomy.jpg.

Olayioye MA. (2001). Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res*; **3**(6): 385–389.

Oliveira PA. (2009). *Chemical Carcinogenesis*. 1 Mei 2009. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext.htm.

O'Malley FP dkk. (2009). Topoisomerase II Alpha and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy. *J Nat Cancer Inst*; **101**(9):644-650.

Pusat Data dan Informasi PERSI. (2008). *Kanker Payudara, momok bagi setiap wanita*. 2 Januari 2009. <http://www.pdpersi.co.id/?show=detailnews&kode=212&tbl=biaswanita>.

Piedbois P dkk. (2007). Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy In Node-Positive Breast Cancer: Docetaxel Followed By Epirubicin/Cyclophosphamide (T/EC), Or The Reverse Sequence (EC/T), Every 2 Weeks, Versus Docetaxel, Epirubicin And Cyclophosphamide (TEC) Every 3 Weeks. AERO B03 randomized phase II study. *Ann Oncol*; **18**: 52–57.

Piehl EJ. (1992). Gangguan Sistem Reproduksi Wanita. *Dalam*: Price S and Wilson LM. (1992). *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. Edisi keempat. Terj. dari: *Pathofisiology: Clinical concepts of diseases process*, 4th ed. Oleh: Wijaya Caroline. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 1140-1;1142-4.

Rosenberg LU. (2006). Risk Factors for Hormone Receptor-Defined Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; **15**(12):2482–8.

RS Kanker Dharmais. (2008). *Sekilas Tentang Rumah Sakit Kanker Dharmais*. (2 Juni 2009). <http://www.dharmais.co.id/new/content.php?page=about&lang=id>.

Santin AD, Bellone S, Roman JJ, McKenney JK, Pecorelli S. (2008). Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int J Gynaecol Obstet*; **102**(2): 128-31

Scarff, RW dan Torloni H. (1968) Histological typing of breast tumors, *International histological classification of tumours*, no. 2. Vol. 2. World Health Organization, Geneva: 13-20.

Skeel RT. (2007). *Handbook of Cancer Chemotherapy*, 7th Edition, Little, Brown and Company, London: 53-65, 92-93.

Slamon, DJ., Clark, GM., Wong, SG., dkk. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. **235**(4785):177-82.

Solimando DA. (2003). *Drug Information Handbook for Oncology*. Edisi ketiga, Lexi-Comp, Ohio, USA. 191-199; 252-257; 260-266; 334-339.

Stein, BN., Petrelli, NJ., Douglass, HO., dkk. (1995). Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. *Cancer*: **75**:11-17.

Stockley's. (2006). *Drug Interactions*, Pharmaceutical Press, London. 937-938.

Sukardja IGD. (2000). *Onkologi Klinik*, Edisi 2, Airlangga University Press: 243 – 55.

Suryohudoyo P. (2000). Dasar Molekuler Karsinogenesis. *Dalam: Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta: CV. Sagung Seto: 102-120, 121-128.

Tara E. (2001). *Kanker Pada Wanita: Paduan Lengkap Pencegahan dan Pengendalian Kanker Pada Wanita*. Ladang Pustaka & Intimedia: 116-118; 141-145.

Van de Velde CJH. (1999). Tumor Payudara. *Dalam: Onkologi*, alih bahasa Arjono. Panitia kanker RSUP DR Sarjito, Yogyakarta, edisi kelima, Gajah Mada University Press: 467-492.

Venturini M dkk. (2005). Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer Patients: Results from a Randomized Trial. *J Nat Cancer Inst*; **97**:1724-1733.

Vestal RE. (1997). Aging and pharmacology. *Cancer*; **80**:1302-1310.

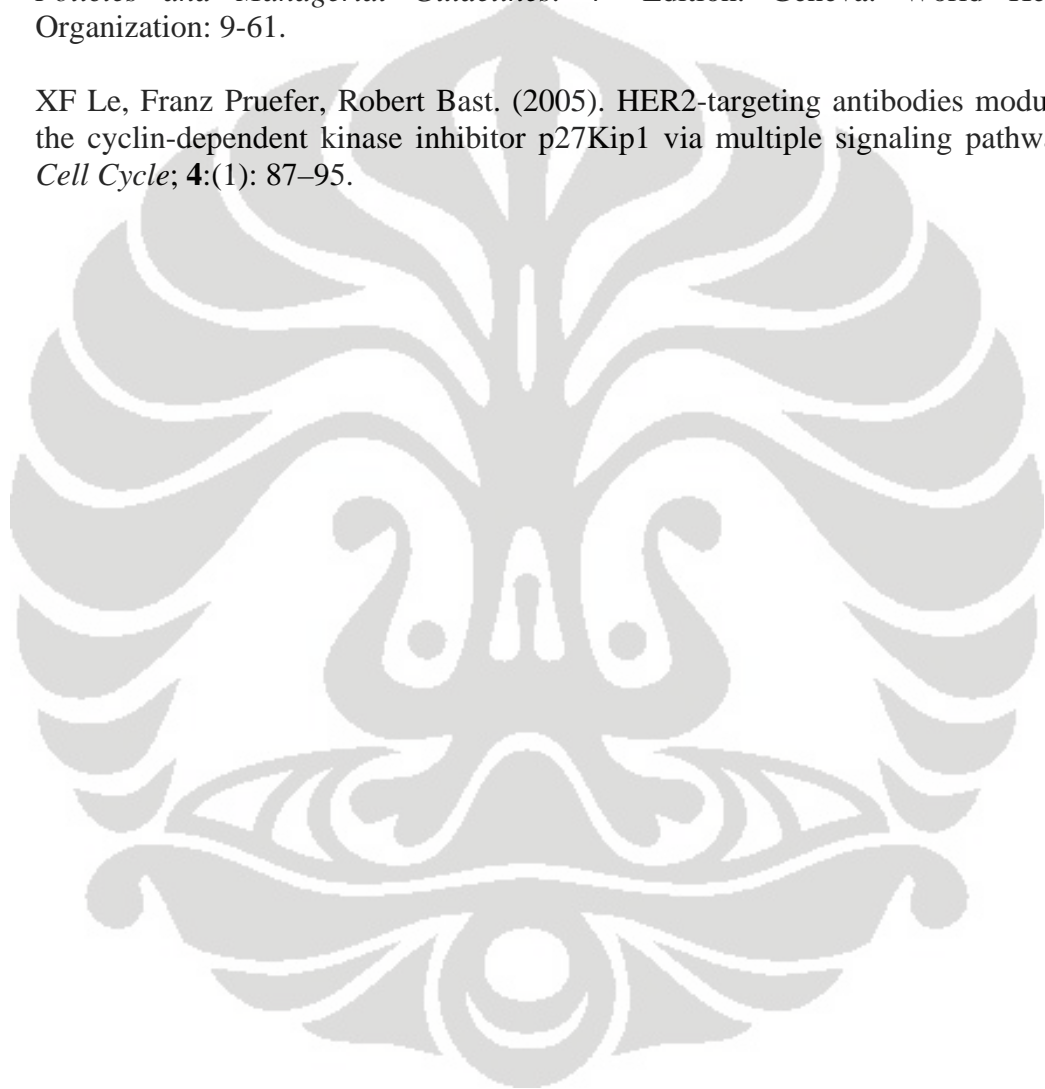
Voute P, Kalifa C, Barrett A. (1998). *Cancer in Children Clinical Management*. 4th edition: (4) 44 – 57.

Wiknjosatro H. (1999). *Ilmu Kandungan*. Yayasan Bina Pustaka. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: 472-481; 486-494; 622-625.

Wilson LM dan Lester LB. (1994). Hati, Saluran Empedu dan Pankreas. *Dalam: Price S and Wilson LM. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. Edisi keempat. Terj. dari: *Pathofisiology: Clinical concepts of diseases process*, 4th ed. Oleh: Wijaya Caroline. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC: 427-457.

World Health Organization. (2004). *National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines*. 4th Edition. Geneva: World Health Organization: 9-61.

XF Le, Franz Pruefer, Robert Bast. (2005). HER2-targeting antibodies modulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 via multiple signaling pathways. *Cell Cycle*; **4**:(1): 87–95.



LAMPIRAN-1. Alur Penelitian

Pencatatan No. RM dan nama pasien kanker payudara yang menerima siklus pertama kemoterapi TAC atau FAC di RSK Dharmais Jakarta pada tahun 2007-2008 dan memenuhi kriteria inklusi dari Bagian Rawat Singkat, Rawat Jalan dan

Produksi Instalasi Farmasi

Pengumpulan rekam medis pasien sesuai No. RM dan nama yang diperoleh

Pencatatan data karakteristik dan hematologi pasien dalam lembar pengumpul data (lampiran 2)

Pengolahan Data

Analisis data secara statistik deskriptif

Pembahasan

Kesimpulan

Analisa data *chi square*, uji t, regresi logistik dan linier

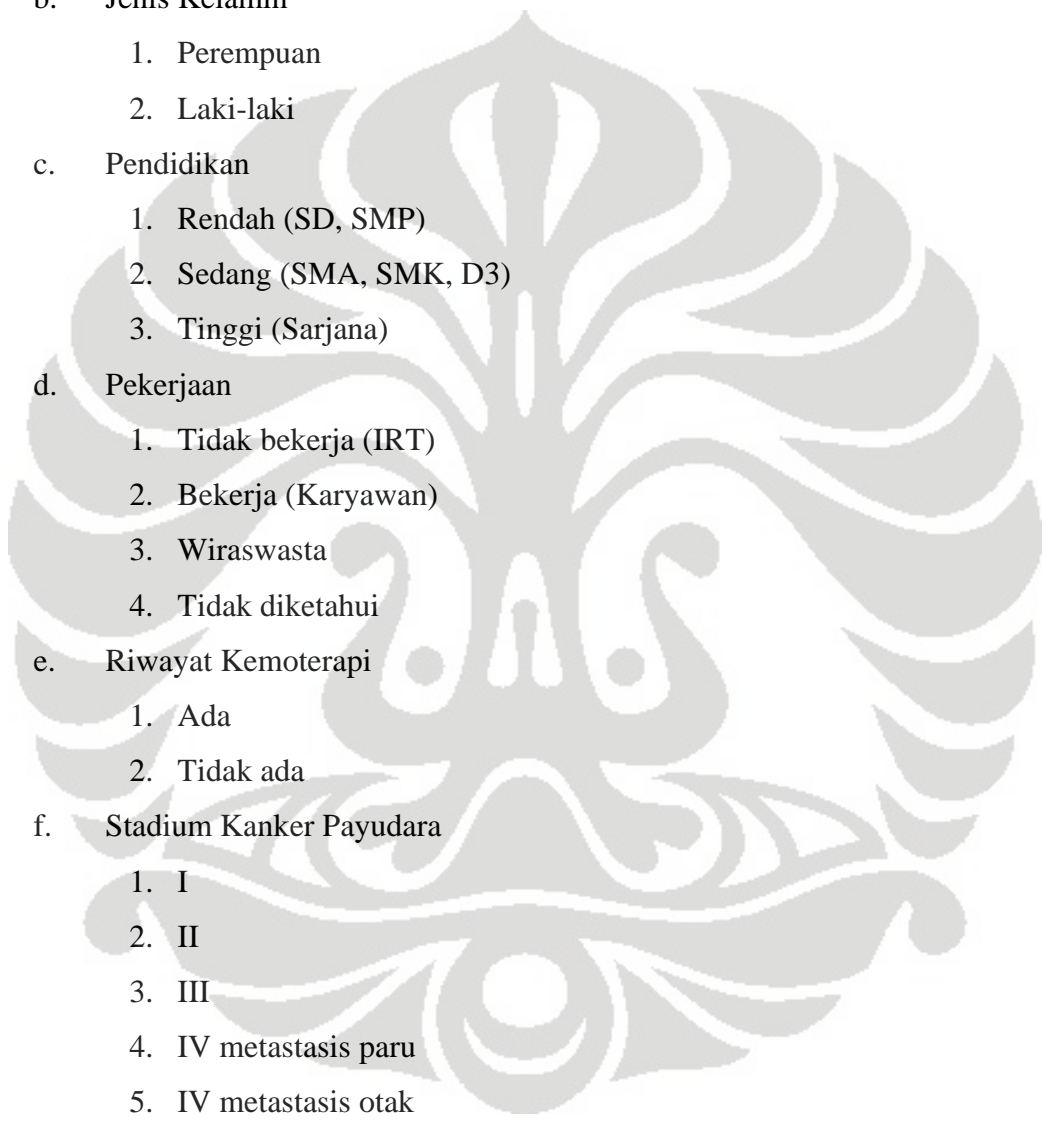
Pembahasan

Kesimpulan dan Saran

LAMPIRAN-2. Lembar Pengumpul Data

DATA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSK DHARMAIS											
I. DESKRIPSI PASIEN											
No RM	:		Nama	:		Tanggal Lahir	:		Umur	:	
Jenis Kelamin	:	1. Perempuan 2. Laki-laki	Pendidikan	:		Pekerjaan	:				
Riwayat Kemoterapi	:	1. Ada 2. Tidak									
II. KANKER PAYUDARA											
Stadium	:		Derajat Histologi	:							
Status	:	1. ER + / - 2. PR + / - 3. Her2 + / - 4. Topoisomerase + / - 5. p53 + / -									
III. KEMOTERAPI											
Regimen	:	1. TAC 2. FAC									
Dosis	:										
IV. PEMERIKSAAN LABORATORIUM											
SIKLUS I : PRA kemoterapi		Tanggal	Hb	Leukosit	Trombosit	SGOT	SGPT	ALP	Ur/Cr	CCT	Interaksi dengan obat lain
POST kemoterapi											
SIKLUS II : PRA kemoterapi											
POST kemoterapi											
SIKLUS III : PRA kemoterapi											
POST kemoterapi											
SIKLUS IV : PRA kemoterapi											
POST kemoterapi											
SIKLUS V : PRA kemoterapi											
POST kemoterapi											
SIKLUS VI : PRA kemoterapi											
POST kemoterapi											

LAMPIRAN-3. Keterangan Lembar Pengumpul Data

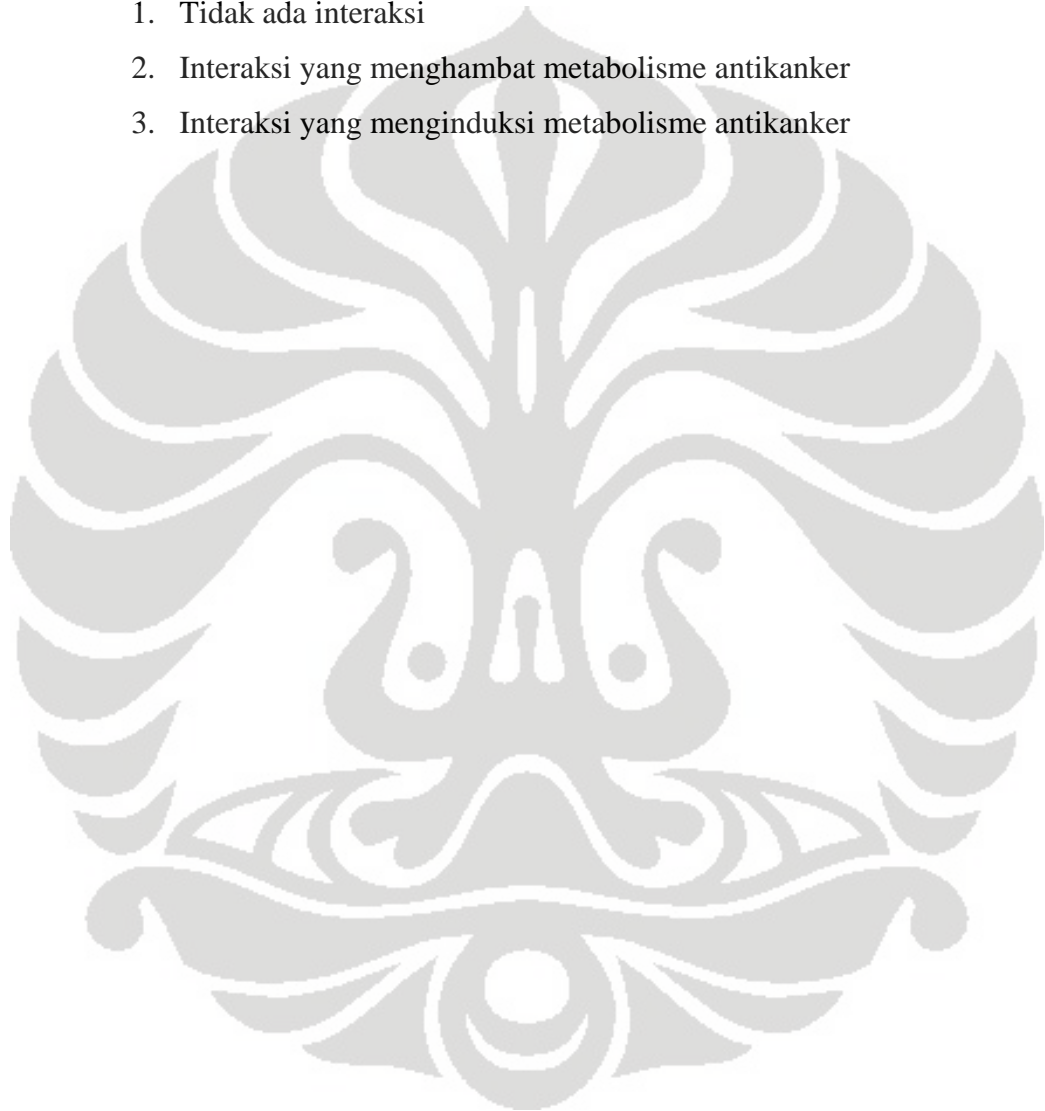
- 
- a. Umur
 1. kurang dari 60 tahun
 2. 60 tahun ke atas
 - b. Jenis Kelamin
 1. Perempuan
 2. Laki-laki
 - c. Pendidikan
 1. Rendah (SD, SMP)
 2. Sedang (SMA, SMK, D3)
 3. Tinggi (Sarjana)
 - d. Pekerjaan
 1. Tidak bekerja (IRT)
 2. Bekerja (Karyawan)
 3. Wiraswasta
 4. Tidak diketahui
 - e. Riwayat Kemoterapi
 1. Ada
 2. Tidak ada
 - f. Stadium Kanker Payudara
 1. I
 2. II
 3. III
 4. IV metastasis paru
 5. IV metastasis otak
 6. IV metastasis tulang
 7. IV metastasis hati
 - g. Derajat Histologi
 1. I
 2. II
 3. III

(Lanjutan)

- h. Status Kanker Payudara
 - 1. ER (positif atau negatif)
 - 2. PR (positif atau negatif)
 - 3. Her2(positif atau negatif)
 - 4. Topoisomerase 2 (positif atau negatif)
 - 5. p53 (positif atau negatif)
- i. Riwayat Kemoterapi
 - 1. Ada
 - 2. Tidak ada
- j. Regimen Kemoterapi
 - 1. TAC
 - 2. FAC
- k. Hemoglobin sebelum kemoterapi (pra kemoterapi siklus I)
 - 1. Normal
 - 2. Di bawah normal
- l. Leukosit sebelum kemoterapi (pra kemoterapi siklus I)
 - 1. Normal
 - 2. Di bawah normal
- m. Trombosit sebelum kemoterapi (pra kemoterapi siklus I)
 - 1. Normal
 - 2. Di bawah normal
- n. Nilai SGOT dan atau SGPT sebelum kemoterapi
 - 1. Normal
 - 2. Di atas normal
- o. Nilai alkali fosfatase sebelum kemoterapi
 - 1. Normal
 - 2. Di atas normal

(Lanjutan)

- p. Nilai bersihan kreatinin sebelum kemoterapi
 - 1. Normal
 - 2. Di bawah normal
- q. Interaksi dengan obat lain
 - 1. Tidak ada interaksi
 - 2. Interaksi yang menghambat metabolisme antikanker
 - 3. Interaksi yang menginduksi metabolisme antikanker



LAMPIRAN-4. Hasil Analisa Statistik Deskriptif

Kategori jenis kelamin

		Jenis Kemo				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Jenis kelamin	Perempuan	179	100%	11	100%	190	100.0%
	Laki-laki						
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori umur

		Jenis Kemo				Group Total	
		FAC		TAC		Count	Col %
		Count	Col %	Count	Col %		
Umur	< 60 thn	164	91.6%	10	90.9%	174	91.6%
	>= 60 thn	15	8.4%	1	9.1%	16	8.4%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Usia		Minimum	Maximum	Mean	Median
Jenis Kemo	FAC	24.00	73.00	46.46	46.00
	TAC	35.00	62.00	45.82	45.00

Kategori pendidikan dan pekerjaan

		Jenis Kemo				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Pendidikan	<= SMP	68	38%	2	18.2%	74	36.8%
	SMA & D3	79	44.1%	7	63.6%	86	45.3%
	>= S1	32	17.9%	2	18.2%	34	17.9%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%
Pekerjaan	IRT	120	67.1%	7	63.6%	127	66.8%
	Karyawan	44	24.6%	4	36.4%	48	25.3%
	Wiraswasta	4	2.2%			4	2.1%
	Tidak diketahui	11	6.1%			11	5.8%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori riwayat kemoterapi

		Jenis Kemo				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Riwayat kemo	Tidak ada	174	97.2%	10	90.9%	184	96.8%
	Ada	5	2.8%	1	9.1%	6	3.2%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori stadium kanker payudara pada tiap regimen kemoterapi

		Jenis Kemo				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Stadium	I	8	4.5%			8	4.2%
	II	58	32.4%	6	54.5	64	33.7%
	III	84	46.9%	4	36.4	88	46.3%
	IV paru	10	5.5%			10	5.3%
	IV otak	1	0.6%			1	0.53%
	IV hati	1	0.6%			1	0.53%
	IV tulang	12	6.7%	1	9.1	13	6.8%
	IV tulang.paru	2	1.1%			2	1.05%
	IV tulang.hati	2	1.1%			2	1.05%
	IV tulang.hati.paru	1	0.6%			1	0.53%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori derajat histologi

		Jenis Kemoterapi				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Derajat histologi	I	25	14%			25	13.2%
	II	46	25.7%	2	18.2%	48	25.3%
	III	38	21.2%	9	81.8%	47	24.7%
	Tidak tahu	70	39.1%			70	36.8%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori status kanker payudara

		Jenis Kemoterapi				Group Total	
		FAC		TAC		Jumlah	%
		Jumlah	%	Jumlah	%		
ER	Negatif	109	60.9%	8	72.7%	117	61.6%
	Positif	25	14%	3	27.3%	28	14.7%
	Tdk diketahui	45	25.1%			45	23.7%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%
PR	Negatif	101	56.4%	7	63.6%	108	56.8%
	Positif	34	19%	4	36.4%	38	20%
	Tdk diketahui	44	24.6%			44	23.2%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%
HER2 / Cerb B2	Negatif	99	55.3%	8	72.7%	107	56.3%
	Positif	30	16.8%	3	27.3%	33	17.4%
	Tdk diketahui	50	27.9%			50	26.3%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%
Topoisomerase	Negatif	63	35.2%	4	36.4%	67	35.3%
	Positif	36	20.1%	5	45.5%	41	21.6%
	Tdk diketahui	80	44.7%	2	18.2%	82	43.1%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%
p53	Negatif	88	49.2%	7	63.6%	95	50%
	Positif	21	11.7%	3	27.3%	24	12.6%
	Tdk diketahui	70	39.1%	1	9.1%	71	37.4%
Group Total		179	100.0%	11	100.0%	190	100.0%

Kategori proporsi nilai hematologi setelah kemoterapi FAC dan TAC tiap siklus

Jenis Kemo	Tipe	Parameter	Normal		DI bawah normal	
			Jumlah	%	Jumlah	%
FAC	Kemo 1	Hb post kemo 1	72	40.4%	107	59.6%
		Leukosit post kemo 1	46	25.7%	133	74.3%
		Trombosit post kemo 1	169	94.5%	10	5.5%
	Kemo 2	Hb post kemo 2	67	37.7%	112	62.3%
		Leukosit post kemo 2	35	19.7%	144	80.3%
		Trombosit post kemo 2	166	92.9%	13	7.1%
	Kemo 3	Hb post kemo 3	52	29.0%	127	71.0%
		Leukosit post kemo 3	28	15.8%	151	84.2%
		Trombosit post kemo 3	163	91.3%	16	8.7%
	Kemo 4	Hb post kemo 4	44	24.6%	135	75.4%
		Leukosit post kemo 4	21	12.0%	158	88.0%
		Trombosit post kemo 4	164	91.8%	15	8.2%
	Kemo 5	Hb post kemo 5	35	19.7%	144	80.3%
		Leukosit post kemo 5	18	9.8%	161	90.2%
		Trombosit post kemo 5	153	85.2%	26	14.8%
	Kemo 6	Hb post kemo 6	23	13.1%	156	86.9%
		Leukosit post kemo 6	13	7.1%	166	92.9%
		Trombosit post kemo 6	141	78.7%	38	21.3%
TAC	Kemo 1	Hb post kemo 1	6	54.5%	5	45.5%
		Leukosit post kemo 1			11	100.0%
		Trombosit post kemo 1	8	72.7%	3	27.3%
	Kemo 2	Hb post kemo 2	2	18.2%	9	81.8%
		Leukosit post kemo 2			11	100.0%
		Trombosit post kemo 2	11	100.0%		
	Kemo 3	Hb post kemo 3	2	18.2%	9	81.8%
		Leukosit post kemo 3			11	100.0%
		Trombosit post kemo 3	10	90.9%	1	9.1%
	Kemo 4	Hb post kemo 4			11	100.0%
		Leukosit post kemo 4	1	9.1%	10	90.9%
		Trombosit post kemo 4	8	72.7%	3	27.3%
	Kemo 5	Hb post kemo 5			11	100.0%
		Leukosit post kemo 5	1	9.1%	10	90.9%
		Trombosit post kemo 5	7	63.6%	4	36.4%
	Kemo 6	Hb post kemo 6			11	100.0%
		Leukosit post kemo 6			11	100.0%
		Trombosit post kemo 6	7	63.6%	4	36.4%

LAMPIRAN-5. Analisa Statistik Bivariat dengan *Chi Square*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kemo * Hb post kemo	1140	100.0%	0	.0%	1140	100.0%
Jenis Kemo * Leukosit post kemo	1140	100.0%	0	.0%	1140	100.0%
Jenis Kemo * Trombosit post kemo	1140	100%	0	.0%	1140	100.0%

HEMOGLOBIN PRA KEMOTERAPI Crosstab

			Pre_Hb		Total
			Normal	Di bawah normal	
Jenis Kemo	FAC	Count	492	605	1074
		% within Jenis Kemo	44,8%	55,2%	100,0%
	TAC	Count	28	38	66
		% within Jenis Kemo	42,4%	57,6%	100,0%
Total		Count	520	643	1140
		% within Jenis Kemo	44,7%	55,3%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,148(b)	1	,700		
Continuity Correction(a)	,066	1	,797		
Likelihood Ratio	,149	1	,700		
Fisher's Exact Test				,799	,400
Linear-by-Linear Association	,148	1	,700		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 29,51.

HEMOGLOBIN POST KEMOTERAPI
Crosstab

			Hb post kemo		Total
			Normal	Di bawah normal	
Jenis Kemo	FAC	jumlah	294	780	1074
		%	27.4%	72.6%	100.0%
	TAC	jumlah	10	56	66
		%	15.2%	84.8%	100.0%
Total	jumlah		304	836	1140
	%		26.7%	73.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.781(b)	1	.029		
Continuity Correction(a)	4.175	1	.041		
Likelihood Ratio	5.339	1	.021		
Fisher's Exact Test				.031	.017
Linear-by-Linear Association	4.777	1	.029		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17.63.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kemo (FAC / TAC)	2.115	1.065	4.199
For cohort Hb post kemo = Normal	1.809	1.014	3.228
For cohort Hb post kemo = Di bawah normal	.855	.768	.953
N of Valid Cases	1140		

LEUKOSIT PRA KEMOTERAPI

Crosstab

			Pre_Leu		Total
			,00	1,00	
Jenis Kemo	FAC	Count	619	455	1074
		% within Jenis Kemo	57,6%	42,4%	100,0%
	TAC	Count	45	21	66
		% within Jenis Kemo	68,2%	31,8%	100,0%
Total	Count		777	363	1140
	% within Jenis Kemo		58,2%	41,8%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,859(b)	1	,091		
Continuity Correction(a)	2,441	1	,118		
Likelihood Ratio	2,942	1	,086		
Fisher's Exact Test				,096	,058
Linear-by-Linear Association	2,857	1	,091		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27,58.

LEUKOSIT POST KEMOTERAPI

Crosstab

			Leukosit post kemo		Total
			Normal	Di bawah normal	
Jenis Kemo	FAC	Count	161	913	1074
		% within Jenis Kemo	15.0%	85.0%	100.0%
	TAC	Count	2	64	66
		% within Jenis Kemo	3.0%	97.0%	100.0%
Total	Count		163	977	1140
	% within Jenis Kemo		14.2%	14.3%	85.7%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.292(b)	1	.007		
Continuity Correction(a)	6.348	1	.012		
Likelihood Ratio	10.073	1	.002		
Fisher's Exact Test				.003	.002
Linear-by-Linear Association	7.286	1	.007		
N of Valid Cases	1140			1	

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,47.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kemo (FAC / TAC)	5.659	1.372	23.345
For cohort Leukosit post kemo = Normal	4.959	1.258	19.554
For cohort Leukosit post kemo = Di bawah normal	.876	.834	.921
N of Valid Cases	1140		

TROMBOSIT PRA KEMOTERAPI

Crosstab

			Pre_Trom		Total
			,00	1,00	
Jenis Kemo	FAC	Count	1046	28	1074
		% within Jenis Kemo	97,4%	2,6%	100,0%
	TAC	Count	66	0	66
		% within Jenis Kemo	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	1113	27	1140
		% within Jenis Kemo	97,6%	2,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,726(b)	1	,189		
Continuity Correction(a)	,811	1	,368		
Likelihood Ratio	3,313	1	,069		
Fisher's Exact Test				,400	,191
Linear-by-Linear Association	1,725	1	,189		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,59.

Crosstab

			Trombosit post kemo		Total
			Normal	Di bawah normal	
Jenis Kemo	FAC	Count	957	117	1074
		% within Jenis Kemo	89.1%	10.9%	100.0%
	TAC	Count	51	15	66
		% within Jenis Kemo	77.3%	22.7%	100.0%
Total	Count		1008	132	1140
	% within Jenis Kemo		88.4%	11.6%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.432(b)	1	.004		
Continuity Correction(a)	7.322	1	.007		
Likelihood Ratio	6.930	1	.008		
Fisher's Exact Test				.008	.006
Linear-by-Linear Association	8.424	1	.004		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.66.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kemo (FAC / TAC)	2.395	1.306	4.390
For cohort Trombosit post kemo = Normal	1.153	1.010	1.316
For cohort Trombosit post kemo = Di bawah normal	.481	.299	.775
N of Valid Cases	1140		

TOKSISITAS DERAJAT 3/4

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kemo * Hb post kemo	1140	100.0%	0	.0%	1140	100.0%
Jenis Kemo * Leukosit post kemo	1140	100.0%	0	.0%	1140	100.0%
Jenis Kemo * Trombosit post kemo	1140	100.0%	0	.0%	1140	100.0%

TOKSISITAS HEMOGLOBIN DERAJAT 3/4

Crosstab

			Hb post kemo		Total
			Tdk mengalami	Derajat 3/4	
Jenis Kemo	FAC	Count	1067	7	1074
		% within Jenis Kemo	99.4%	.6%	100.0%
	TAC	Count	66	0	66
		% within Jenis Kemo	100.0%	.0%	100.0%
Total		Count	1133	7	1140
		% within Jenis Kemo	99.4%	.6%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.423(b)	1	.515		
Continuity Correction(a)	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.820	1	.365		
Fisher's Exact Test				1.000	.664
Linear-by-Linear Association	.423	1	.515		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .40.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Hb post kemo = Tdk mengalami	.994	.989	.998
N of Valid Cases	1140		

TOKSISITAS LEUKOSIT DERAJAT 3/4

Jenis Kemo * Leukosit post kemo Crosstabulation

Crosstab

			Leukosit post kemo		Total
			Tdk mengalami	Derajat 3/4	
Jenis Kemo	FAC	Count	940	134	1074
		% within Jenis Kemo	87.5%	12.5%	100.0%
	TAC	Count	10	56	66
		% within Jenis Kemo	15.2%	84.8%	100.0%
Total		Count	950	190	1140
		% within Jenis Kemo	83.4%	16.6%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	235.752(b)	1	.000		
Continuity Correction(a)	230.548	1	.000		
Likelihood Ratio	163.124	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	235.549	1	.000		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10.94

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kemo (FAC / TAC)	39.282	19.580	78.809
For cohort Leukosit post kemo = Tdk mengalami	5.777	3.262	10.228
For cohort Leukosit post kemo = Derajat 3/4	.147	.122	.177
N of Valid Cases	1140		

TOKSISITAS TROMBOSIT DERAJAT 3/4

Crosstab

			Trombosit post kemo		Total
			Tdk mengalami	Derajat ¾	
Jenis Kemo	FAC	Count	1055	19	1074
		% within Jenis Kemo	98.2%	1.8%	100.0%
	TAC	Count	66	0	66
		% within Jenis Kemo	100.0%	.0%	100.0%
Total		Count	1121	19	1140
		% within Jenis Kemo	98.3%	1.7%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.223(b)	1	.269		
Continuity Correction(a)	.382	1	.536		
Likelihood Ratio	2.356	1	.125		
Fisher's Exact Test				.623	.308
Linear-by-Linear Association	1.222	1	.269		
N of Valid Cases	1140				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.13.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Trombosit post kemo = Tdk mengalami	.982	.974	.990
N of Valid Cases	1140		

**NILAI HEMATOLOGI SETELAH KEMOTERAPI FAC DAN TAC PADA 3 SIKLUS PERTAMA
DAN 3 SIKLUS TERAKHIR**

Crosstab

Jenis Kemo				Post_Hb		Total
				Normal	Di bawah normal	
FAC	Siklus3	awal	Count	163	374	537
			% within Siklus3	30,4%	69,6%	100,0%
	akhir	Count	131	406	537	
		% within Siklus3	24,4%	75,6%	100,0%	
	Total	Count	294	780	1074	
		% within Siklus3	27,4%	72,6%	100,0%	
TAC	Siklus3	awal	Count	8	25	33
			% within Siklus3	24,2%	75,8%	100,0%
	akhir	Count	2	31	33	
		% within Siklus3	6,1%	93,9%	100,0%	
	Total	Count	10	56	66	
		% within Siklus3	15,2%	84,8%	100,0%	

Jenis Kemo		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
FAC	Pearson Chi-Square	4,984(b)	1	,026		
	Continuity Correction(a)	4,687	1	,030		
	Likelihood Ratio	4,992	1	,025		
	Fisher's Exact Test				,030	,015
	Linear-by-Linear Association	4,980	1	,026		
	N of Valid Cases	1074				
	TAC	Pearson Chi-Square	4,243(c)	1	,039	
Continuity Correction(a)		2,946	1	,086		
Likelihood Ratio		4,499	1	,034		
Fisher's Exact Test					,082	,041
Linear-by-Linear Association		4,179	1	,041		
N of Valid Cases		66				

NILAI LEUKOSIT SETELAH KEMOTERAPI FAC DAN TAC PADA 3 SIKLUS PERTAMA DAN 3 SIKLUS TERAKHIR

Crosstab

Jenis Kemo				Post_Leu		Total
				Normal	Di bawah normal	
FAC	Siklus3	awal	Count	76	461	537
			% within Siklus3	14,2%	85,8%	100,0%
		akhir	Count	87	450	537
			% within Siklus3	16,2%	83,8%	100,0%
	Total		Count	163	911	1074
			% within Siklus3	15,2%	84,8%	100,0%
TAC	Siklus3	awal	Count	0	33	33
			% within Siklus3	,0%	100,0%	100,0%
		akhir	Count	2	31	33
			% within Siklus3	6,1%	93,9%	100,0%
	Total		Count	2	64	66
			% within Siklus3	3,0%	97,0%	100,0%

Chi-Square Tests

Jenis Kemo		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
FAC	Pearson Chi-Square	,855(b)	1	,355		
	Continuity Correction(a)	,706	1	,401		
	Likelihood Ratio	,855	1	,355		
	Fisher's Exact Test				,401	,200
	Linear-by-Linear Association	,854	1	,355		
	N of Valid Cases	1074				
TAC	Pearson Chi-Square	2,063(c)	1	,151		
	Continuity Correction(a)	,516	1	,473		
	Likelihood Ratio	2,835	1	,092		
	Fisher's Exact Test				,492	,246
	Linear-by-Linear Association	2,031	1	,154		
	N of Valid Cases	66				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 83,50.

c 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

NILAI TROMBOSIT SETELAH KEMOTERAPI FAC DAN TAC PADA 3 SIKLUS PERTAMA DAN 3 SIKLUS TERAKHIR

Crosstab

Jenis Kemo				Post_Tromb		Total
				Normal	Di bawah normal	
FAC	Siklus3	awal	Count	474	63	537
			% within Siklus3	88,2%	11,8%	100,0%
		akhir	Count	483	54	537
			% within Siklus3	90,0%	10,0%	100,0%
	Total		Count	957	117	1074
			% within Siklus3	89,1%	10,9%	100,0%
TAC	Siklus3	awal	Count	26	7	33
			% within Siklus3	78,8%	21,2%	100,0%
		akhir	Count	25	8	33
			% within Siklus3	75,8%	24,2%	100,0%
	Total		Count	51	15	66
			% within Siklus3	77,3%	22,7%	100,0%

Jenis Kemo		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
FAC	Pearson Chi-Square	,936(b)	1	,333		
	Continuity Correction(a)	,758	1	,384		
	Likelihood Ratio	,937	1	,333		
	Fisher's Exact Test				,336	,192
	Linear-by-Linear Association	,935	1	,334		
	N of Valid Cases	1074				
TAC	Pearson Chi-Square	,086(c)	1	,769		
	Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
	Likelihood Ratio	,086	1	,769		
	Fisher's Exact Test				1,000	,500
	Linear-by-Linear Association	,085	1	,771		
	N of Valid Cases	66				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 60,00.

c 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,50.

LAMPIRAN-6. Analisa Statistik Bivariat dengan Uji T

DELTA Hb, Leukosit, Trombosit

Group Statistics

Jenis Kemo		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Del_Hb	FAC	1074	,6630	3,11472	,09404
	TAC	66	,7121	,78476	,09660
Del_Leu	FAC	1074	2,5610	3,60491	,10884
	TAC	66	7,5109	5,61136	,69071
Del_Trom	FAC	1074	104,2511	106,08667	3,20447
	TAC	66	147,7727	108,33166	13,33470

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Del_Hb	Equal variances assumed	,186	,666	-,128	1161	,898	-,04911	,38427	-,80306	,70483
	Equal variances not assumed			-,364	234,123	,716	-,04911	,13481	-,31472	,21649
Del_Leu	Equal variances assumed	18,184	,000	-10,269	1161	,000	-4,87489	,47474	-5,80633	-3,94345
	Equal variances not assumed			-6,972	68,266	,000	-4,87489	,69923	-6,27009	-3,47969
Del_Trom	Equal variances assumed	2,855	,091	-3,233	1160	,001	-43,52160	13,46190	-69,93400	-17,10919
	Equal variances not assumed			-3,173	72,710	,002	-43,52160	13,71433	-70,85606	-16,18713

DELTA LEUKOSIT DERAJAT 3/4

Group Statistics

Jenis Kemo		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Del_Leu	FAC	134	4.5607	3.99596	.34016
	TAC	56	7.4968	5.33234	.70629

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower		Upper
Del_Leu	Equal variances assumed	2.152	.144	-4.214	193	.000	-2.93619	.69679	-4.31048	-1.56190
	Equal variances not assumed			-3.745	83.163	.000	-2.93619	.78393	-4.49535	-1.37703

PENURUNAN NILAI HEMATOLOGI RATA-RATA PADA 3 SIKLUS PERTAMA DAN 3 SIKLUS TERAKHIR REGIMEN FAC

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Del_Hb_3_awal	,5135	179	,57436	,04246
	Del_Hb_3_akhir	,8133	179	2,54503	,18813
Pair 2	Del_Leu_3_awal	2,3121	179	2,14054	,15823
	Del_leu_3_akhir	2,8163	179	2,28788	,16912
Pair 3	Del_trom_3_awal	93,1813	179	61,95950	4,58018
	Del_trom_3_akhir	115,3492	179	73,29492	5,41812

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
						Lower	Upper		
Pair 1	Del_Hb_3_awal - Del_Hb_3_akhir	-,29985	2,54823	,18837	-,67153	,07182	-1,592	182	,113
Pair 2	Del_Leu_3_awal - Del_leu_3_akhir	-,50413	1,99076	,14716	-,79450	-,21377	-3,426	182	,001
Pair 3	Del_trom_3_awal - Del_trom_3_akhir	-22,16794	65,91364	4,87248	-31,78175	-12,55414	-4,550	182	,000

PENURUNAN NILAI HEMATOLOGI RATA-RATA PADA 3 SIKLUS PERTAMA DAN 3 SIKLUS TERAKHIR REGIMEN TAC

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Del_Hb_3_awal	,7273	11	,68554	,20670
	Del_Hb_3_akhir	,6970	11	,46844	,14124
Pair 2	Del_Leu_3_awal	7,0955	11	2,76319	,83313
	Del_leu_3_akhir	7,9264	11	5,92636	1,78686
Pair 3	Del_trom_3_awal	143,3333	11	54,73390	16,50289
	Del_trom_3_akhir	152,2121	11	62,89202	18,96266

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Del_Hb_3_awal - Del_Hb_3_akhir	,03030	,64695	,19506	-,40432	,46493	,155	10	,880
Pair 2	Del_Leu_3_awal - Del_leu_3_akhir	-,83091	7,43901	2,24295	-5,82850	4,16668	-,370	10	,719
Pair 3	Del_trom_3_awal - Del_trom_3_akhir	-8,87879	58,71935	17,70455	-48,32698	30,56941	-,501	10	,627

LAMPIRAN-7. Analisa Statistik Multivariat dengan Regresi Logistik

Case Processing Summary

Unweighted Cases(a)		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	1140	100
	Missing Cases	0	0
	Total	1140	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		1140	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding	
			(1)	(2)
Interaksi obat	Tdk ada interaksi	1092	-.333	-.333
	Interaksi menghambat metabolisme	53	.667	-.333
	Interaksi menginduksi metabolisme	19	-.333	.667
Umur	< 60 thn	1002	-.500	
	>= 60 thn	96	.500	
Stadium	Tidak Beresiko	1039	-.500	
	Beresiko	126	.500	
Nilai SGOT/PT	Normal	1139	-.500	
	Di atas normal	26	.500	
Riwayat Kemoterapi	Tdk ada	1129	-.500	
	Ada	36	.500	
Jenis Kemo	FAC	1074	-.500	
	TAC	66	.500	

**HEMOGLOBIN
Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	1311,823(a)	,032	,046
2	1312,472(a)	,031	,046
3	1313,191(a)	,031	,045
4	1314,314(a)	,030	,043
5	1319,052(b)	,026	,038

HEMOGLOBIN Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)		
								Lower	Upper	
Step 1(a)	Jenis kemo	,897	,358	6,267	1	,012	2,452	1,215	4,948	
	Umur	-,211	,235	,808	1	,369	,810	,511	1,283	
	Riwayat kemo	-,349	,404	,746	1	,388	,706	,320	1,557	
	Stadium	1,269	,306	17,171	1	,000	3,556	1,951	6,479	
	Nilai SGOT/PT	-,368	,449	,674	1	,412	,692	,287	1,667	
	Int. Obat			3,216	2	,200				
	Int. obat hambat	,348	,363	,919	1	,338	1,417	,695	2,889	
	Int. obat induksi	1,589	1,039	2,340	1	,126	4,897	,640	37,499	
	Constant	,871	,075	133,416	1	,000	2,389			
Step 2(a)	Jenis kemo	,857	,354	5,866	1	,015	2,356	1,178	4,716	
	Umur	-,218	,235	,864	1	,353	,804	,508	1,273	
	Riwayat kemo	-,348	,403	,746	1	,388	,706	,321	1,555	
	Stadium	1,267	,306	17,126	1	,000	3,549	1,948	6,467	
	Int. Obat			3,267	2	,195				
	Int. obat hambat	,359	,363	,975	1	,323	1,431	,702	2,916	
	Int. obat induksi	1,588	1,039	2,336	1	,126	4,893	,639	37,486	
		Constant	,865	,075	133,084	1	,000	2,375		
Step 3(a)	Jenis kemo	,828	,352	5,542	1	,019	2,288	1,149	4,559	
	Umur	-,249	,232	1,151	1	,283	,780	,495	1,228	
	Stadium	1,233	,303	16,587	1	,000	3,430	1,895	6,208	
	Int. Obat			3,334	2	,189				
	Int. obat hambat	,367	,363	1,024	1	,311	1,444	,709	2,941	
	Int. obat induksi	1,594	1,039	2,354	1	,125	4,924	,643	37,725	
		Constant	,860	,075	132,377	1	,000	2,364		
	Step 4(a)	Jenis kemo	,827	,352	5,530	1	,019	2,286	1,148	4,552
Stadium		1,241	,302	16,833	1	,000	3,459	1,912	6,259	
Int. Obat				3,350	2	,187				
Int. obat hambat		,370	,363	1,042	1	,307	1,448	,711	2,950	
Int. obat induksi		1,593	1,038	2,354	1	,125	4,920	,643	37,662	
		Constant	,838	,071	137,399	1	,000	2,311		
Step 5(a)	Jenis kemo	,862	,350	6,053	1	,014	2,368	1,192	4,707	
	Stadium	1,302	,301	18,683	1	,000	3,676	2,037	6,634	
		Constant	,861	,070	149,906	1	,000	2,365		

a Variable(s) entered on step 1: Jenis kemo, umur, riwayat kemoterapi, stadium, Nilai SGOT/PT, Int. obat.

LEUKOSIT
Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	931,317(a)	,021	,038
2	938,321(b)	,015	,027
3	938,356(b)	,015	,027
4	938,737(b)	,015	,027
5	939,385(b)	,015	,026

LEUKOSIT **Variables in the Equation(c)**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)		
								Lower	Upper	
Step 1(a)	Jenis kemo	1,636	,728	5,046	1	,025	5,136	1,232	21,411	
	Umur	,175	,328	,285	1	,593	1,191	,627	2,264	
	Riwayat kemo	,099	,557	,032	1	,859	1,104	,371	3,288	
	Stadium	,214	,291	,542	1	,461	1,239	,701	2,189	
	Nilai SGOT/PT	,101	,744	,075	1	,879	1,926	,448	8,281	
	Int. Obat			5,122	2	,077				
	Int. obat hambat	1,446	,728	3,951	1	,047	4,248	1,020	17,686	
	Int. obat induksi	-,608	,586	1,074	1	,300	,545	,173	1,718	
	Constant	1,642	,094	306,381	1	,000	5,168			
Step 2(a)	Jenis kemo	1,733	,726	5,699	1	,017	5,659	1,364	23,485	
	Umur	,184	,327	,317	1	,573	1,203	,633	2,285	
	Riwayat kemo	,102	,556	,034	1	,854	1,108	,373	3,294	
	Stadium	,226	,290	,606	1	,436	1,254	,709	2,215	
	Int. Obat			4,852	2	,088				
	Int. obat hambat	1,422	,728	3,820	1	,051	4,147	,996	17,267	
	Int. obat induksi	-,565	,583	,940	1	,332	,568	,181	1,782	
	Constant	1,661	,094	314,758	1	,000	5,267			
	Step 3(a)	Jenis kemo	1,741	,725	5,769	1	,016	5,704	1,378	23,616
Umur		,195	,322	,367	1	,545	1,216	,646	2,287	
Stadium		,233	,288	,658	1	,417	1,263	,719	2,220	
Int. Obat				4,845	2	,089				
Int. obat hambat		1,421	,728	3,814	1	,051	4,142	,995	17,245	
Int. obat induksi		-,565	,583	,939	1	,333	,568	,181	1,782	
Constant		1,662	,093	316,266	1	,000	5,272			
Step 4(a)		Jenis kemo	1,738	,725	5,750	1	,016	5,686	1,374	23,540
		Stadium	,227	,287	,621	1	,431	1,254	,714	2,203
	Int. Obat			4,822	2	,090				
	Int. obat hambat	1,416	,728	3,785	1	,052	4,119	,990	17,144	
	Int. obat induksi	-,567	,583	,946	1	,331	,567	,181	1,778	
	Constant	1,679	,090	347,526	1	,000	5,358			
Step 5(a)	Jenis kemo	1,711	,724	5,587	1	,018	5,536	1,339	22,882	
	Int. Obat			4,693	2	,096				
	Int. obat hambat	1,437	,727	3,908	1	,048	4,210	1,012	17,504	
	Int. obat induksi	-,488	,574	,723	1	,395	,614	,199	1,892	
	Constant	1,701	,086	389,672	1	,000	5,478			

TROMBOSIT
Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	784,083(a)	,039	,077
2	784,098(a)	,039	,077
3	785,328(a)	,038	,075
4	785,934(a)	,038	,074

TROMBOSIT**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)		
									Lower	Upper
Step 1(a)	Jenis kemo	1,168	,324	12,975	1	,000	3,215	1,703	6,069	
	Umur	-,322	,415	,600	1	,438	,725	,321	1,635	
	Riwayat kemo	-1,293	,756	2,929	1	,087	,274	,062	1,207	
	Stadium	1,427	,237	36,257	1	,000	4,167	2,619	6,631	
	Nilai SGOT/PT	,073	,580	,016	1	,900	1,075	,345	3,349	
	Int. Obat			1,319	2	,517				
	Int. obat hambat	,417	,379	1,211	1	,271	1,518	,722	3,191	
	Int. obat induksi	,231	,600	,148	1	,700	1,260	,388	4,087	
	Constant	-2,339	,120	382,720	1	,000	,096			
Step 2(a)	Jenis kemo	1,175	,320	13,511	1	,000	3,237	1,730	6,055	
	Umur	-,319	,414	,592	1	,442	,727	,323	1,638	
	Riwayat kemo	-1,297	,755	2,946	1	,086	,273	,062	1,202	
	Stadium	1,428	,237	36,336	1	,000	4,171	2,621	6,635	
	Int. Obat			1,309	2	,520				
	Int. obat hambat	,415	,379	1,199	1	,273	1,514	,721	3,179	
	Int. obat induksi	,234	,600	,153	1	,696	1,264	,390	4,093	
	Constant	-2,338	,119	384,619	1	,000	,097			
	Step 3(a)	Jenis kemo	1,203	,318	14,315	1	,000	3,331	1,786	6,213
Umur		-,310	,413	,564	1	,453	,733	,326	1,648	
Riwayat kemo		-1,306	,755	2,995	1	,084	,271	,062	1,189	
Stadium		1,458	,234	38,958	1	,000	4,297	2,719	6,793	
Constant		-2,317	,117	389,900	1	,000	,099			
Step 4(a)	Jenis kemo	1,201	,318	14,290	1	,000	3,325	1,783	6,199	
	Umur	-1,394	,747	3,480	1	,062	,248	,057	1,073	
	Stadium	1,478	,232	40,434	1	,000	4,385	2,780	6,916	
	Constant	-2,340	,114	419,061	1	,000	,096			

a Variable(s) entered on step 1: Jenis kemo, umur, riwayat, stadium, nilai SGOT/PT, int. obat.

LAMPIRAN-8. Analisa Statistik Multivariat Dengan Regresi Linier

Statistics

		Del_Hb	Del_Leu	Del_Trom
N	Valid	1140	1140	1140
	Missing	0	0	0
Mean		,6658	2,9752	106,7254
Median		,6000	2,4000	98,0000
Mode		1,00	2,00	78,00
Std. Deviation		3,03068	4,85402	106,69113
Variance		9,185	23,562	11382,997
Minimum		-5,10	-36,00	-423,00
Maximum		98,80	104,00	1084,00

HEMOGLOBIN Coefficients(a)

HEMOGLOBIN

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1	(Constant)	-,050	,982		-,051	,959		
	Jenis Kemo	,012	,396	,001	,031	,975	,961	1,041
	Riwayat Kemoterapi	,082	,530	,005	,155	,877	,966	1,035
	Stadium	,001	,294	,000	,005	,996	,951	1,052
	hambat_metabolisme	,102	,429	,007	,238	,812	,989	1,011
	Induksi_metabolisme	-,385	,710	-,016	-,542	,588	,979	1,021
	Nilai SGOT/SGPT	,194	,610	,009	,318	,751	,975	1,026
	umur	,009	,009	,029	,980	,327	,984	1,017
2	(Constant)	-,049	,937		-,052	,958		
	Jenis Kemo	,012	,393	,001	,030	,976	,971	1,030
	Riwayat Kemoterapi	,083	,525	,005	,157	,875	,986	1,014
	hambat_metabolisme	,102	,428	,007	,239	,812	,994	1,006
	Induksi_metabolisme	-,385	,704	-,016	-,547	,585	,996	1,004
	Nilai SGOT/SGPT	,194	,610	,009	,318	,751	,975	1,025
	umur	,009	,009	,029	,981	,327	,985	1,015
	(Constant)	-,040	,887		-,045	,964		
3	Riwayat Kemoterapi	,084	,523	,005	,160	,873	,991	1,009
	hambat_metabolisme	,103	,427	,007	,241	,810	,998	1,002
	Induksi_metabolisme	-,384	,703	-,016	-,546	,585	,997	1,003
	Nilai SGOT/SGPT	,197	,603	,010	,326	,745	,995	1,005
	umur	,009	,009	,029	,981	,327	,986	1,014
4	(Constant)	,040	,732		,055	,956		
	hambat_metabolisme	,102	,427	,007	,238	,812	,998	1,002
	Induksi_metabolisme	-,382	,703	-,016	-,543	,587	,997	1,003
	Nilai SGOT/SGPT	,197	,603	,010	,326	,744	,995	1,005
	umur	,009	,009	,029	1,000	,318	,994	1,006
5	(Constant)	,042	,732		,058	,954		
	Induksi_metabolisme	-,386	,702	-,016	-,550	,582	,998	1,002
	Nilai SGOT/SGPT	,196	,603	,010	,325	,746	,995	1,005
	umur	,009	,009	,030	1,009	,313	,995	1,005
6	(Constant)	,234	,434		,539	,590		
	Induksi_metabolisme	-,380	,702	-,016	-,541	,588	,999	1,001

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
7	umur	,009	,009	,030	1,031	,303	,999	1,001
	(Constant)	,220	,433		,509	,611		
8	umur	,010	,009	,031	1,050	,294	1,000	1,000
	(Constant)	,665	,089		7,483	,000		

a Dependent Variable: Del_Hb

LEUKOSIT Coefficients(a)

LEUKOSIT

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1	(Constant)	-4,365	1,143		-3,820	,000		
	Jenis Kemo	4,416	,460	,276	9,594	,000	,961	1,041
	Riwayat Kemoterapi	,679	,617	,032	1,101	,271	,966	1,035
	Stadium	,703	,342	,059	2,054	,040	,951	1,052
	hambat_metabolisme	,369	,500	,021	,739	,460	,989	1,011
	Induksi_metabolisme	-,730	,826	-,025	-,883	,377	,979	1,021
	Nilai SGOT/SGPT	-,596	,710	-,024	-,839	,402	,975	1,026
	umur	,035	,011	,093	3,281	,001	,983	1,017
2	(Constant)	-4,382	1,142		-3,837	,000		
	Jenis Kemo	4,438	,459	,277	9,665	,000	,965	1,037
	Riwayat Kemoterapi	,665	,617	,031	1,079	,281	,967	1,034
	Stadium	,720	,341	,061	2,112	,035	,955	1,047
	Induksi_metabolisme	-,752	,825	-,026	-,911	,362	,980	1,020
	Nilai SGOT/SGPT	-,604	,710	-,024	-,851	,395	,975	1,025
	umur	,036	,011	,094	3,312	,001	,985	1,015
	(Constant)	-4,913	,956		-5,137	,000		
3	Jenis Kemo	4,383	,455	,273	9,643	,000	,985	1,016
	Riwayat Kemoterapi	,671	,616	,031	1,088	,277	,967	1,034
	Stadium	,716	,341	,060	2,100	,036	,956	1,046
	Induksi_metabolisme	-,768	,825	-,026	-,931	,352	,981	1,019
	umur	,035	,011	,092	3,263	,001	,989	1,011
	(Constant)	-4,876	,955		-5,103	,000		
	Jenis Kemo	4,366	,454	,272	9,615	,000	,986	1,014
	Riwayat Kemoterapi	,671	,616	,031	1,089	,276	,967	1,034
4	Stadium	,674	,338	,057	1,995	,046	,972	1,029
	umur	,035	,011	,093	3,291	,001	,990	1,010
	(Constant)	-4,336	,817		-5,308	,000		
	Jenis Kemo	4,406	,453	,275	9,734	,000	,993	1,008
	Stadium	,727	,335	,061	2,172	,030	,992	1,008
	umur	,036	,011	,096	3,411	,001	,999	1,001

a Dependent Variable: Del_Leu

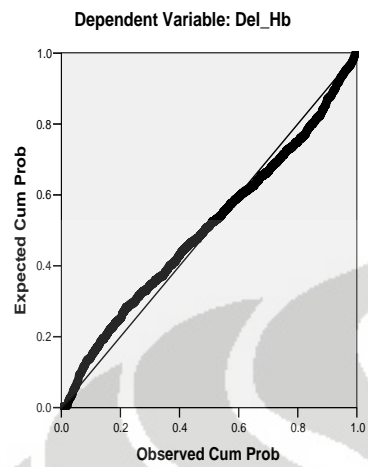
TROMBOSIT
Coefficients(a)

TROMBOSIT

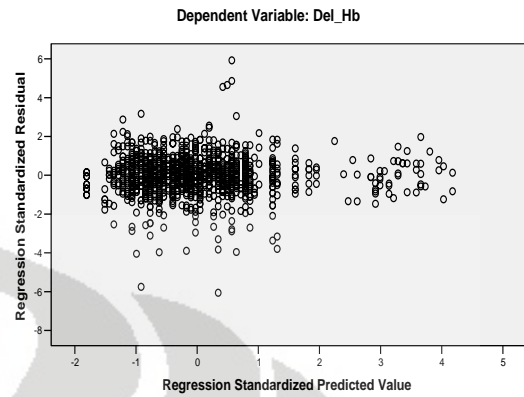
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics		
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF	
1	(Constant)	82,755	34,399		2,406	,016			
	Jenis Kemo	45,574	13,854	,098	3,290	,001	,961	1,041	
	Riwayat Kemoterapi	-20,140	18,575	-,032	-1,084	,278	,966	1,035	
	Stadium	4,264	10,332	,012	,413	,680	,950	1,053	
	hambat_metabolisme	-2,033	15,036	-,004	-,135	,892	,989	1,011	
	Induksi_metabolisme	19,164	24,869	,023	,771	,441	,979	1,022	
	Nilai SGOT/SGPT umur	-16,140	21,366	-,022	-,755	,450	,975	1,026	
2	(Constant)	82,851	34,377		2,410	,016			
	Jenis Kemo	45,452	13,818	,098	3,289	,001	,965	1,036	
	Riwayat Kemoterapi	-20,063	18,558	-,032	-1,081	,280	,967	1,034	
	Stadium	4,164	10,302	,012	,404	,686	,955	1,047	
	Induksi_metabolisme	19,289	24,841	,023	,777	,438	,980	1,020	
	Nilai SGOT/SGPT	-16,094	21,354	-,022	-,754	,451	,975	1,025	
	umur	,172	,323	,016	,532	,595	,985	1,015	
3	(Constant)	87,013	32,787		2,654	,008			
	Jenis Kemo	44,889	13,743	,097	3,266	,001	,975	1,026	
	Riwayat Kemoterapi	-18,996	18,363	-,030	-1,034	,301	,987	1,013	
	Induksi_metabolisme	20,604	24,618	,025	,837	,403	,997	1,003	
	Nilai SGOT/SGPT	-15,958	21,344	-,022	-,748	,455	,975	1,025	
	umur	,167	,322	,015	,518	,604	,986	1,014	
	4	(Constant)	93,338	30,420		3,068	,002		
Jenis Kemo		44,688	13,733	,096	3,254	,001	,975	1,025	
Riwayat Kemoterapi		-18,119	18,279	-,029	-,991	,322	,995	1,005	
Induksi_metabolisme		20,161	24,595	,024	,820	,413	,998	1,002	
Nilai SGOT/SGPT		-15,227	21,291	-,021	-,715	,475	,980	1,021	
5		(Constant)	79,193	23,109		3,427	,001		
		Jenis Kemo	43,316	13,596	,093	3,186	,001	,995	1,005
	Riwayat Kemoterapi	-18,088	18,275	-,029	-,990	,322	,995	1,005	
	Induksi_metabolisme	19,761	24,584	,024	,804	,422	,999	1,001	
6	(Constant)	78,979	23,104		3,418	,001			
	Jenis Kemo	43,607	13,589	,094	3,209	,001	,996	1,004	
	Riwayat Kemoterapi	-17,865	18,270	-,029	-,978	,328	,996	1,004	
7	(Constant)	61,511	14,652		4,198	,000			
	Jenis Kemo	42,721	13,558	,092	3,151	,002	1,000	1,000	

a Dependent Variable: Del_Trom

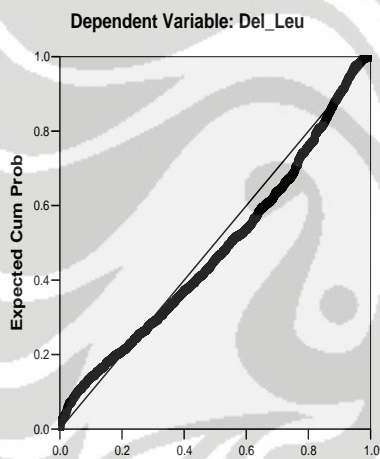
Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



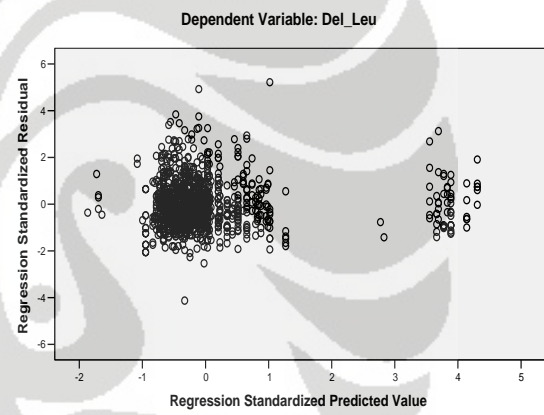
Scatterplot



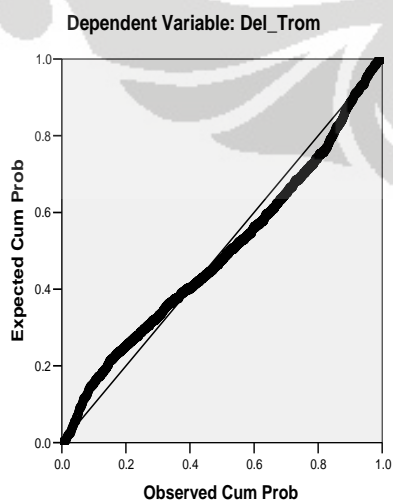
Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



Scatterplot



Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



Scatterplot

