

Reaksi Merugikan Obat Kanker Berbasis Antrasiklin pada Pasien Kanker Payudara di RS Kanker Dharmais

Dian Fitri Chairunnisa^{1*}, Yahdiana Harahap¹, Nadia Farhanah Syafhan¹,
Denni Joko Purwanto²

Artikel Penelitian

Abstract: Breast cancer is the type of cancer that most often affects women worldwide. Doxorubicin is an anthracycline class, a first-line anticancer therapy with clinical activity in breast cancer. Doxorubicin can cause cardiotoxic effects due to the formation of doxorubicinol as its primary metabolite. Adverse drug reactions also vary depending on the chemotherapy regimen. This study aimed to determine the adverse reactions to anthracycline-based drugs that breast cancer patients often experience. This observational descriptive study was conducted from April to July 2022 at the Dharmais Cancer Hospital, Jakarta. The sample in this study was breast cancer patients undergoing chemotherapy with anthracycline-based regimens. Data were collected through interviews and observation of medical records, which were analyzed by univariate analysis. The results showed that the most frequent drug reaction was alopecia, with a percentage of 97.1%. They were followed by nausea at 85.7%, vomiting at 71.4% and pain at 65.7%. The fastest time for nausea to appear is within 18-24 hours (peak days 2 to 3) after chemotherapy. Did not experience a decrease in left ventricular ejection fraction by 34.3%, and 65.7% experienced a reduction in left ventricular ejection fraction after doxorubicin chemotherapy. Patients who underwent a reduction in left ventricular ejection fraction after doxorubicin chemotherapy had a decrease in ejection fraction <10%, and no patients experienced a decline in left ventricular ejection fraction >10%. Breast cancer patients who receive anthracycline-based treatment can experience adverse drug reactions, including nausea, vomiting, alopecia, pain and decreased left ventricular ejection fraction.

Keywords: breast cancer, doxorubicin, chemotherapy, adverse drug reactions

¹ Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, Indonesia 16424

² Departemen Penelitian dan Pengembangan, Rumah Sakit Kanker "Dharmais", Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Yahdiana Harahap
yahdiana03@yahoo.com



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Abstrak: Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering menyerang wanita di dunia. Doksorubisin merupakan golongan antrasiklin, terapi antikanker lini pertama yang memiliki aktivitas klinis pada penyakit kanker payudara. Doksorubisin dapat menimbulkan efek kardi toksik akibat pembentukan doksorubisinol sebagai metabolit utamanya. Reaksi obat merugikan juga bervariasi tergantung regimen kemoterapinya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui reaksi obat merugikan berbasis antrasiklin yang sering dialami pasien kanker payudara. Penelitian deskriptif observasional ini dilakukan pada bulan April sampai Juli 2022 di RS Kanker Dharmais, Jakarta. Sampel pada penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dengan regimen berbasis antrasiklin. Data dikumpulkan melalui wawancara dan observasi rekam medik yang dianalisis dengan analisis univariat. Hasil penelitian menunjukkan dari reaksi obat yang paling banyak yaitu alopecia dengan persentase sebesar 97,1%. Diikuti dengan mual sebesar 85,7%, muntah sebesar 71,4% dan nyeri sebesar 65,7%. Waktu muncul tercepat reaksi mual dalam rentang waktu 18-24 jam (puncak hari ke 2 sampai 3) setelah kemoterapi. tidak mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar 34,3% dan 65,7% mengalami penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin. Pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin terdiri dari penurunan fraksi ejeksi <10% dan tidak ada pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri >10%. Penderita kanker payudara yang

mendapatkan pengobatan berbasis antrasiklin berpotensi mengalami reaksi obat merugikan meliputi mual, muntah, alopesia, nyeri dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Kata kunci: kanker payudara, doksorubisin, kemoterapi, reaksi obat merugikan

Pendahuluan

Tahun 2020, Kanker dinyatakan sebagai salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia (1). Data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) menyebutkan jumlah penderita kanker di dunia pada tahun 2020 mencapai 19,3 juta kasus dengan angka kematian sampai 10 juta jiwa. Angka ini meningkat dibanding tahun 2018 yang tercatat ada 18,1 juta kasus dengan jumlah kematian 9,6 juta jiwa. *International Agency for Research on Cancer* (IARC), memperkirakan jumlah penderita kanker di dunia akan terus naik hingga 30,2 juta kasus pada tahun 2040. Dari 19,3 juta kasus kanker di dunia, jenis kanker yang paling banyak diderita adalah kanker payudara sebanyak 11,7%. Di Indonesia, kanker payudara terbanyak kedua sebanyak 9,6% dari jenis kanker lainnya yang menyebabkan kematian (2).

Kemoterapi adalah pengobatan kanker melalui pemberian obat sitostatika yang tujuannya membunuh sel kanker. Terapi ini memiliki sifat sistemik baik pada respons obat maupun reaksi yang merugikan (3). Ada beberapa reaksi yang muncul sangat cepat dan dapat mengancam jiwa, seperti reaksi alergi dan hipersensitivitas, serta ekstrasvasi obat kemoterapi. Pada jangka panjang harus diperhatikan respon terhadap jantung, saraf, ginjal, dan sistem hematopoetik untuk menghindari reaksi obat merugikan (*adverse effect*) (4,5). Dalam penelitian presentase pasien yang melakukan kemoterapi berbasis antrasiklin (adriamisin / doksorubisin) mengalami alopesia 94,1%, mual 84,3%, muntah 58,8%, nyeri 31,4% (6).

Doksorubisin, obat kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker. Doksorubisin akan memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan menghalangi enzim topo isomerase 2. enzim topo isomerase 2 dibutuhkan sel kanker untuk tumbuh dan membelah diri (7). Doksorubisin

golongan antibiotik glikosida merupakan salah satu agen antikanker untuk pengobatan kanker payudara, kanker ovarium, sarkoma, leukemia dan limfoma, direkomendasikan sebagai terapi dengan rejimen berbasis antrasiklin untuk pengobatan awal pasien dengan kanker payudara (8). Doksorubisin digunakan dalam dosis regimen kemoterapi yang biasanya dikombinasikan dengan siklofosfamida, vinkristin, atau bleomisin (9). Penggunaan jangka panjang doksorubisin dapat berakibat pada kardi toksik yang disebabkan oleh metabolit utamanya yaitu doksorubisinol. Doksorubisinol merupakan metabolit alkohol yang berasal dari hasil reduksi dari doksorubisin, untuk katalisator dibantu oleh enzim karbonil reduktase-1 (CBR 1) dan karbonil reduktase-3 (CBR 3). Doksorubisinol bekerja pada pompa ion natrium-kalium pada cardiac sarcolemma sehingga mengganggu homeostasis ion kalsium yang dapat menyebabkan efek kardi toksik. Efek kardi toksik bergantung pada terbentuknya kadar doksorubisinol (10).

Reaksi obat yang merugikan dapat didefinisikan sebagai reaksi yang tidak diinginkan dan berbahaya dari obat yang diberikan dalam dosis standar oleh rute yang tepat untuk tujuan pencegahan, perawatan atau diagnosis dan pengobatan (11). Reaksi obat merugikan dapat terjadi tiap terapi dilakukan dan dapat menjadi penyebab kesakitan dan kematian yang signifikan. Karena hal tersebut, penelitian mengenai reaksi obat merugikan pada pasien kanker dilakukan walau telah banyak dilakukan hal yang serupa namun hasil yang didapatkan berbeda di setiap tempat. Menanggapi situasi ini, penulis tertarik melakukan penelitian mengenai reaksi obat merugikan kemoterapi berbasis doksorubisin pada RS Kanker Dharmais dengan harapan dapat dijadikan salah satu acuan pelayanan kesehatan kanker payudara di masa depan.

Metode

Rancangan penelitian menggunakan desain studi *cross sectional*. Subjek penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta Barat. Cara pengambilan sampel melalui metode *non-probability consecutive sampling* dengan kriteria inklusi penelitian, pasien wanita yang didiagnosis kanker payudara, mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin, atau kombinasi selama periode penelitian dan status rekam medis yang lengkap. Jumlah subjek yang dilibatkan sebagai sampel dihitung dengan menggunakan rumus proporsi binomunal, sebagai berikut:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)N}{d^2(N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal

N = Jumlah populasi

p = Proporsi dari sampel (0,04)

d = Tingkat ketepatan absolut yang ditetapkan 0,05

Z $1-\alpha/2$ = Derivat baku

α = 1.96 (tingkat kepercayaan 95%)

Maka didapatkan nilai n:

$$\frac{(1,96)^2 0,04 (1 - 0,04)70}{(0,05)^2(70 - 1) + (1,96)^2 0,04(1 - 0,04)}$$

= 32,26 ~ 35 sampel

Besar sampel didapat sebanyak 35 sampel. Data penelitian merupakan data primer yang didapat dengan wawancara dan pemeriksaan data rekam medis. Kemudian analisis dengan memakai program SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) dengan analisis univariat.

Hasil dan Diskusi

Karakteristik Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Usia

Dari 35 pasien kanker payudara yang datang untuk menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta. Didapatkan kelompok usia pasien yang berusia ≥ 40 berjumlah lebih banyak dibanding yang berusia < 40 tahun yaitu sebesar 29 orang (82,9%).

Tabel 1. Distribusi frekuensi pasien kanker payudara berdasarkan usia

Usia	N	%
≥ 40 tahun	29	82,9
< 40 tahun	6	17,1
Jumlah	35	100

Karakteristik Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara

Hasil data menunjukkan bahwa yang menjalani kemoterapi, mayoritas pasien yang datang adalah pasien dengan kanker stadium II dan III masing-masing sebanyak 15 orang (42,9%), diikuti stadium IV sebanyak 4 orang (11,4%), dan yang paling sedikit dijumpai adalah stadium I yaitu sebanyak 1 orang (2,9%).

Tabel 2. Distribusi frekuensi pasien kanker payudara berdasarkan stadium klinis

Stadium Kanker	N	%
I	1	2,9
II	15	42,9
III	15	42,9
IV	4	11,4
Jumlah	35	100

Karakteristik jenis kombinasi regimen berbasis antrasiklin

Berdasarkan jenis regimen kemoterapi yang menjalani pengobatan, regimen yang banyak digunakan adalah FAC (5-flourourasil, Adriamisin, Siklofosfamid) yaitu sebanyak 19 orang (54,3%), dan diikuti dengan AC (Adriamisin, Siklofosfamid) sebanyak 16 orang (45,7%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi pasien kanker payudara berdasarkan jenis regimen kemoterapi

Jenis Regimen Kemoterapi	N	%
FAC	19	54,3
AC	16	45,7
Jumlah	35	100

Keterangan: FAC (5-flourourasil, Adriamisin, Siklofosamid); AC (Adriamisin - Cyclophosphamide)

Karakteristik jenis reaksi obat merugikan

Reaksi obat merugikan salah satunya alopecia yang paling banyak dialami yaitu sebanyak 34 orang (97,1%) dari 35 pasien. Reaksi mual menempati urutan kedua dengan 30 orang (85,7%) dari 35 pasien. Reaksi muntah yang dialami 25 orang (71,4%), kemudian pasien nyeri dirasakan oleh 23 orang (65,7%) dari 35 pasien yang diwawancara kombinasi antrasiklin

Tabel 4. Distribusi frekuensi pasien jenis reaksi obat merugikan

Reaksi Obat Merugikan	N	%
Alopecia	34	97,1
Mual	30	85,7
Muntah	25	71,4
Nyeri	23	65,7

Karakteristik waktu kemunculan reaksi obat merugikan pertama kali

Berdasarkan data, reaksi obat merugikan pasien merasakan mual di hari kedua ada 22 pasien. Sebanyak 24 pasien (68,6%) merasa mual pada kemoterapi siklus pertama dan 6 pasien (22,9%) baru merasakan di siklus kedua. Kemudian reaksi obat merugikan pasien yang merasakan muntah di hari kedua ada 23 pasien. Sebanyak 20 pasien (57,1%) merasa muntah pada kemoterapi siklus pertama dan 5 pasien (14,3%) baru merasakan di siklus kedua. Sedangkan pada reaksi nyeri pada hari ketiga

ada 20 pasien yang mengalami pada siklus pertama sebanyak 21 orang (60,0%), siklus kedua 2 orang (5,7%). Alopecia dirasakan pasien muncul di hari ketujuh pada 32 pasien yang mengalaminya dengan siklus pertama sebanyak 30 orang (85,7%), siklus kedua 4 orang (11,4%).

Tabel 5. Distribusi frekuensi pasien berdasarkan waktu kemunculan reaksi obat merugikan pertama kali

Reaksi Obat Merugikan	Jumlah Pasien	Hari Kemunculan
Alopecia	34 (97,1%)	3 (5,7%)
		7 (91,4%)
Mual	30 (85,7%)	2 (62,9%)
		3 (22,9%)
Muntah	25 (71,4%)	2 (65,7%)
		3 (5,7%)
Nyeri	23 (65,7%)	2 (8,6%)
		3 (57,1%)

Tabel 6. Distribusi frekuensi pasien berdasarkan siklus kemunculan reaksi obat merugikan pertama kali

Reaksi Obat Merugikan	Jumlah Pasien	Siklus Kemunculan
Alopecia	34 (97,1%)	I (85,7%)
		II (11,4%)
Mual	30 (85,7%)	I (68,6%)
		II (17,1%)
Muntah	25 (71,4%)	I (57,1%)
		II (14,3%)
Nyeri	23 (65,7%)	I (60,0%)
		II (5,7%)

Karakteristik fraksi ejeksi ventrikel kiri

Sebanyak 12 sampel (34,3%) tidak mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan 23 sampel (65,7%) mengalami penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin. Pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri

setelah kemoterapi doksorubisin terdiri dari penurunan fraksi ejeksi <10% pada 23 pasien dan tidak ada pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri >10%.

Tabel 7. Distribusi frekuensi pasien berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri

Fraksi ejeksi ventrikel kiri	N	%
Tidak mengalami penurunan	12	(34,3%)
Mengalami penurunan <10%	23	(65,7%)
Mengalami penurunan >10%	0	0

Diskusi

Dari hasil analisis 35 sampel pasien terdapat dua jenis rejimen terapi yang menggunakan doksorubisin untuk kemoterapi pasien kanker payudara di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Rejimen tersebut yaitu 5-Fluorourasil – Adriamisin – Cyclophosphamide (FAC) dan Adriamisin – Cyclophosphamide (AC). Jenis kelamin dari seluruh pasien adalah wanita berusia 26 – 64 tahun. Jenis kelamin wanita memiliki faktor risiko yang paling signifikan terhadap terjadinya kanker payudara. Adanya aktifitas hormon estrogen dan progesterone meningkatkan risiko kanker payudara karena mempengaruhi perkembangan sel-sel payudara yang konstan. Tapi terdapat kejadian kurang dari 1% kanker payudara yang menyerang laki-laki (12).

Dari pasien kanker payudara yang datang untuk menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta. Didapatkan kelompok usia pasien yang berusia ≥ 40 berjumlah lebih banyak dibanding yang berusia < 40 tahun. Sebuah studi serupa menemukan bahwa hanya sekitar 31,1% wanita di <40 tahun menderita kanker payudara, dan hanya 68,9% dari mereka yang berusia >40 tahun (13). studi lain menunjukkan bahwa penderita kanker payudara yang berada pada usia ≥ 40 tahun memiliki persentase sebesar 78,3% lebih banyak daripada yang < 40 tahun (14). Hasil Riskesdas tahun

2018, menyatakan bahwa kelompok umur 55-64 tahun memiliki prevalensi kanker payudara tertinggi. Kanker lebih banyak menyerang orang diatas usia 50 tahun karena terkait dengan gangguan kekebalan tubuh. Pertambahan usia berkaitan dengan melemahnya sistem imun tubuh yang semakin menurun. Dapat disimpulkan bahwa kelompok usia lanjut lebih rentan terkena kanker dibandingkan kelompok usia yang lebih muda (15).

Berdasarkan jenis kombinasi regimen berbasis antrasiklin, regimen yang banyak digunakan adalah FAC (5-fluorourasil, Adriamisin, Siklofosfamid), dalam penelitian lain menunjukkan bahwa pasien kanker payudara yang diberikan FAC memiliki HRQOL (*Health Related Quality of Life*) lebih baik dari pasien yang diberikan TAC (16).

Data menunjukkan bahwa yang menjalani kemoterapi, mayoritas pasien yang datang adalah pasien dengan kanker stadium II dan III, diikuti stadium IV kemudian stadium I. Penelitian lain menyatakan tingginya insidensi kanker payudara yang dideteksi pada stadium lanjut karena kurangnya edukasi dan pengetahuan pasien mengenai tanda-tanda dan gejala awal dari kanker payudara dan juga riwayat pendidikan pasien yang rendah (17).

Hasil penelitian didapatkan respon fisik yang paling banyak dialami pasien adalah alopecia. Studi penelitian di Bandung memberikan reaksi yang sejalan sebesar 81% (18). Studi penelitian lain di daerah Pontianak juga menunjukkan hasil yang sejalan sebesar 94,1% (6). Alopecia muncul karena obat kemoterapi bereaksi dengan menekan proses mitosis matriks rambut. Sehingga berakibat pertumbuhan rambut menjadi terganggu dan menghasilkan kualitas rambut menjadi tipis, rapuh dan mudah putus. Proses kerontokan terjadi 2 sampai 3 minggu setelah kemoterapi diberikan. Kerontokan rambut dapat terjadi bertahap dan perlahan. Pertama, rambut rontok sedikit, namun secara bertahap akan bertambah banyak hingga terjadi kebotakan. Tapi ada beberapa kasus yang menyatakan kerontokan dapat terjadi dengan sangat cepat (19).

Reaksi mual menempati urutan kedua, Secara Mekanisme sentral doksorubisin, merangsang

neurotransmitter yang termasuk dopamine, serotonin, histamin, substansi P, dan asetilkolin. *chemoreceptor trigger zone* di otak adalah bagian otak yang terlibat dalam merespon obat, pengobatan dan hormon. Sebagai koneksi ke pusat muntah obat yang bekerja pada neurotransmitter memicu sensasi mual dan muntah. Secara perifer obat kemoterapi dapat menyebabkan iritasi pada lapisan gastrointestinal di lambung menghasilkan lepasnya neurotransmitter. Hal ini mengirim sinyal ke pusat muntah di otak, serta mengalami nyeri atau mual. Mual muntah dapat muncul 18-24 jam sesudah kemoterapi (puncak hari ke 2 sampai 3) dan dapat muncul pada hari ke 6 sampai ke 7 sesudah kemoterapi (20,21).

Sedangkan pada reaksi nyeri paling banyak muncul di hari ketiga. Studi lain di daerah Pontianak neuropati dialami 31,4% pasien(6). Nyeri merupakan ketidaknyamanan baik sensoria atau emosional yang berkaitan dengan resiko atau timbulnya kerusakan pada jaringan tubuh. Gangguan jaringan tersebut diawali dengan rasa nyeri. Neuropati merupakan kerusakan sel saraf tepi pada bagian kulit, otot, sendi tulang dan kaki serta bagian tubuh lainnya. Obat doksorubisin akan menyebar ke bagian tubuh dan sel kanker otomatis hancur. Tetapi karena hal tersebut sel normal lain yang sedang tumbuh dan berkembang ikut rusak karena sifat obat tersebut (22).

Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada penelitian ini yaitu jumlah nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien yang mendapatkan kemoterapi doksorubisin. Jumlah penurunan dihitung berdasarkan selisih nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum dan setelah melalui siklus kemoterapi terakhir. Batas normal nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri menurut *National Cancer Institute* (NCI) adalah 50%, menetapkan bahwa penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ dari nilai fraksi ejeksi awal atau nilai fraksi ejeksi $\leq 50\%$ setelah kemoterapi sebagai salah satu parameter terjadinya toksisitas terhadap jantung. Pada penelitian lain sebanyak 56,5% pasien mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin. Presentase ini kemungkinan disebabkan banyaknya faktor, seperti perbedaan dosis kumulatif, kombinasi kemoterapi, dan kondisi

pasien (23). Pada penelitian lainnya sebanyak 27% pasien mengalami disfungsi jantung setelah penggunaan doksorubisin 300-450 mg/m² (24). Insiden kardiotoxikitas selama kemoterapi berbasis doksorubisin bergantung pada dosis dengan dosis kumulatif yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko kardiotoxikitas yang lebih tinggi belum dapat diprediksi. Pentingnya membatasi dosis untuk meminimalkan kardiotoxikitas dan mortalitas jantung, karena setiap individu merespon secara berbeda terhadap dosis kumulatif (25).

Kesimpulan

Data berdasarkan usia pasien kanker payudara paling banyak berusia ≥ 40 tahun dengan persentase 82,9%. Pasien kanker payudara mayoritas pasien adalah pasien dengan kanker stadium II dan III masing-masing (42,9%). Regimen kemoterapi paling banyak digunakan adalah FAC (5-fluorourasil, Adriamisin, Siklofosamid) dengan persentase sebesar 54,3%. Reaksi obat merugikan yang paling banyak di rasakan yaitu alopesia dengan persentase sebesar 97,1%. Diikuti dengan mual sebesar 85,7%, muntah sebesar 71,4%, nyeri sebesar 65,7%. Tidak mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar 34,3% dan 65,7% mengalami penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin. Pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin terdiri dari penurunan fraksi ejeksi $< 10\%$ dan tidak ada pasien yang mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 10\%$. Penderita kanker payudara yang mendapatkan pengobatan berbasis antrasiklin berpotensi mengalami reaksi obat merugikan meliputi mual, muntah, alopesia, nyeri dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada para pasien kanker payudara dan staf di ruang anyelir RS Kanker Dharmais, Jakarta, yang bersedia meluangkan waktu untuk membantu dalam penelitian ini.

Referensi

1. WHO in International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory of

- Breast Cancer 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Globocan. Breast. Int Agency Res Cancer. 2020.
 - Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. Vol. 86(8), Br J Cancer. 1297–302 p.
 - World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 2021; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>
 - Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
 - Faisel CTW. Gambaran Efek Samping Kemoterapi Berbasis Antraksiklin Pada Pasien Kanker Payudaradi RSUD DR Soedarso Pontianak. Fak Kedokt Univ Tanjungpura Pontianak. 2012;
 - Drug approved for cervical cancer. 2020; Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drug/cervical>
 - (NCCN) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines for Patients in Oncology: Breast Cancer. Ver. 2020. Fort Washing. 2020;104.
 - Dheeraj Kaushik GB. four new degradation products of doxorubicin: An application of forced degradation study and hyphenated chromatographic techniques. J Pharm Anal. 2015;5(5):285–95.
 - Schaupp CM, White CC, Merrill GF, Kavanagh TJ. Metabolism of doxorubicin to the cardiotoxic metabolite doxorubicinol is increased in a mouse model of chronic glutathione deficiency: A potential role for carbonyl reductase 3. Chem Biol Interact [Internet]. 2015;234:154–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2014.11.010>
 - Siregar C. Farmasi klinik teori dan penerapan. EGC, editor. jakarta; 2005. 238–74 p.
 - Society AC. Cancer Facts & Figures 2021. Am Cancer Soc. 2021;
 - Sihombing, Marice dan ANS. Faktor Risiko Tumor Payudara Pada Perempuan Umur 25-65 Tahun Di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. J Kesehat Reproduksi [Internet]. 2015;(p-ISSN: 2087-703X, e-ISSN: 2354-8762) 5 No 3. Available from: <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/kespro/article/view/3895/3740>
 - Rahmatya A. Hubungan Usia Dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker Payudara Di Bagian Bedah RSUD Dr. M. Djamil Padang. J Kesehat Andalas 4 No 2 [Internet]. 2015; Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/277/264>.
 - Budiarto, E & Anggraeni D. Epidemiologi. 2001. edition 2.
 - Ahmad Kiadaliri A, Bastani P, Ibrahimipour H. Health related quality of life of breast cancer patients in Iran:pooled analysis using generalized estimating equations. Asian Pac J cancer Prev. 2012;13(3):941.
 - Ade Tzarina Prisella Purnamasari W sulistiadi. meningkatkan deteksi dini kanker payudara di negara berpendapatan menengah ke bawah. J Kaji dan Pengemb Kesehat Masy [Internet]. 2020;01:19–32. Available from: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/AN-NUR>
 - Sukandar EY. Evaluasi Reaksi Obat Merugikan Pada Pasien Kemoterapi Kanker Payudara Di Salah Satu Rumah Sakit Di Bandung (Evaluation of Adverse Effects in Patient with Breast Cancer Chemotherapy at A Hospital in Bandung. J Ilmu Kefarmasian Indones 12(2). 2014;183–92.
 - UK CR. Hair Loss, Hair Thinning and Cancr Drugs. Natl Heal Serv Found Trust UK. 2020;
 - Ramesh. Toxicities Of Anticancer Drugs And Its Management. Int J Basic Clin Pharmacol. 2012;
 - Rifatunnisa, Rachmawaty R, Sinrang A W. Faktor Risiko Terjadinya Mual Muntah Lambat Akibat Kemoterapi pada Pasien Kanker Payudara. J Ilm Kesehat Diagnosis

- [Internet]. 2017;11:No 4: 388-92. Available from:
<http://ejournal.stikesnh.ac.id/index%0A.php/jikd/article/view/242>
22. Sampson S. Does Neuropathy from chemo Go away? 2019; Available from: <https://www.healthline.com/health/cancer/neuropathy-from-chemo>
 23. Perez, EA. Effect of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Breast Cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J clin Oncol*. 2005;22(18).
 24. Khattry, N. Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Adult Indian Patients On Chemotherapy. *Indian J Med Oncol*. 2009;30(1).
 25. Planek MIC, Manshad A, Hein K. Prediction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Early Detection of Subclinical Right Ventricular Dysfunction. *Cardio Oncol* 6. 2020;10.