

Perbandingan Kemoterapi Chop dan Rchop Terhadap Kejadian Anemia pada Pasien Kanker Limfoma Non-Hodgkin

Comparison of Chop and Rchop Chemotherapy on Anemia in Non-Hodgkin's Lymphoma Cancer Patients

Widya Leontin Susanti¹, Arief Nurrochmad^{2*}, Retno Murwanti²

¹ Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Arief Nurrochmad: Email: ariefnr@ugm.ac.id

Submitted: 04-10-2022

Revised: 22-12-2022

Accepted: 23-12-2022

ABSTRAK

Anemia merupakan kejadian efek samping obat akibat pemberian kemoterapi pada pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin (LNH). CHOP dan RCHOP merupakan kemoterapi lini pertama yang diberikan pada pasien kanker LNH. Anemia dapat digunakan sebagai salah satu prediktor kematian pada pasien kanker LNH. Perbandingan efek kemoterapi lini pertama berupa anemia belum pernah dilakukan, sehingga tujuan penelitian ini membandingkan kemoterapi CHOP dan RCHOP terhadap kejadian anemia pada pasien. Desain penelitian adalah Kohort retrospektif pada pasien kanker LNH yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 2017-April 2022. Subjek penelitian adalah pasien kanker LNH yang memenuhi kriteria inklusi dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu CHOP dan RCHOP. Anemia didefinisikan sebagai penurunan nilai Hemoglobin <14 g/dL pada pria dan <12g/dL pada wanita. Analisis statistik yang digunakan dalam penelitian adalah analisis non parametrik berupa Chi-Square. Pasien CHOP mempunyai risiko 0,943 kali mengalami kejadian anemia dibandingkan dengan pasien RCHOP (p-value=0,132, RR 0,943, IK 95%=0,879-1,012). Kesimpulannya, tidak ada perbedaan kemoterapi CHOP dan RCHOP terhadap kejadian anemia pada pasien kanker LNH.

Kata kunci: Anemia; Kemoterapi; Limfoma Non-Hodgkin.

ABSTRACT

Anemia is a side effect of drugs due to chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) cancer patients. CHOP and RCHOP are the first-line chemotherapy given to patients with NHL cancer. Anemia can be used as a predictor of death in NHL cancer patients. The effect of two chemotherapy on anemia has not been analyzed. So, the purpose of this study was to compare CHOP and RCHOP to the event of anemia in patients. The study design was a retrospective cohort of NHL cancer patients treated at RSUP Dr. Kariadi Semarang during the period of January 2017-April 2022. The research subjects were LNH cancer patients who met the inclusion criteria and were divided into two groups, namely CHOP and RCHOP. Anemia was defined as a decrease in hemoglobin values <14 g/dL in men and <12g/dL in women. Statistical analysis used in this research is non-parametric analysis in the form of a Chi-Square. CHOP patients had a 0.943 times risk of developing anemia compared to RCHOP patients (p-value = 0.132, RR 0.943, 95% CI = 0.879-1.012). In conclusion, there is no difference between CHOP and RCHOP chemotherapy in the incidence of anemia in LNH cancer patients.

Keywords: Anemia; Chemotherapy; Non-Hodgkin's Lymphoma; Anemia.

PENDAHULUAN

Limfoma Non-Hodgkin merupakan salah satu bentuk keganasan pada kelenjar getah bening yang berasal dari limfosit B, limfosit T dan Sel Natural Killer (NK). Kemoterapi dilakukan sebagai salah satu penanganan kanker Limfoma Non-Hodgkin (LNH) dengan atau tanpa radiasi (Komite Penanggulangan

Kanker Nasional, 2015). Kemoterapi pada pasien kanker LNH yang paling banyak digunakan adalah kemoterapi CHOP dengan atau tanpa Rituksimab sebesar 58,7% (Cannavale et al., 2019). RCHOP merupakan kemoterapi yang terdiri dari *Rituximab* (Rituksimab), *Cyclophosphamide* (Siklofosamid), *Hydroxydaunorubicin*

(Doksorubisin), *Oncovin* (Vinkristin) dan Prednison (National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) merupakan salah satu penyakit kanker yang masih ditemukan dan menduduki urutan ke 13 di dunia. Prevalensi kasus baru ditemukan sebesar 2,8% dengan kematian sebesar 2,6%(Bray et al., 2018). Jumlah penderita limfoma ditemukan di Indonesia sebesar 14.905 pada tahun 2013. Daerah dengan prevalensi penderita limfoma tertinggi di Indonesia yaitu Provinsi DI Yogyakarta 0,25%. Penderita Limfoma di Jawa Tengah memiliki prevalensi yang lebih rendah dari Provinsi DI Yogyakarta sebesar 0,06% (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Pada tahun 2017 diketahui terdapat 36 pasien LNH yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr Kariadi Semarang dengan karakteristik 52,80% berusia lebih dari 50 tahun dan 58,30% masih bertahan hidup dalam waktu 3 tahun (Istiadi et al., 2021). Pada tahun 2020 terdapat 34 pasien LNH yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan karakteristik 64,70% menggunakan CHOP dan 25,30% menggunakan RCHOP (Kusulistyo et al., 2021).

RCHOP sendiri merupakan standar pengobatan untuk penderita LNH di negara-negara dengan pendapatan tinggi tetapi perlu dilakukan penelitian mengenai efektifitas biaya pada negara-negara yang tidak memiliki pendapatan yang tinggi. Penelitian CEA (*Cost Effective Analysis*) yang dilakukan di Malawi, Afrika menyebutkan bahwa biaya yang diperlukan untuk pengobatan Limfoma Non-Hodgkin lebih besar dengan RCHOP daripada CHOP. Penelitian menyebutkan bahwa biaya pengobatan setiap pasien dengan terapi CHOP sebesar 1776 USD (Rp.± 25.408.610,40) dan RCHOP 5100 USD (Rp±72.963.915,00). ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) yang ditemukan sebesar 1204 USD (Rp±17.202.330,60) untuk setiap DALY. DALY atau *disability adjusted life year* merupakan jumlah tahun yang hilang untuk hidup sehat karena kematian dini, penyakit atau disabilitas (Painschab et al., 2021).

Salah satu efek samping pemberian kemoterapi pada pasien adalah anemia. Penelitian sistematik review menyebutkan adanya keterbatasan penelitian yang membandingkan pemberian kemoterapi RCHOP

dan CHOP terhadap kejadian anemia. Hasil penelitian menjelaskan bahwa pasien kanker LNH yang menerima kemoterapi RCHOP mengalami anemia dengan OR 1,10 dibandingkan pasien dengan kemoterapi CHOP ($p\text{-value}=0,42$, IK95%=0,87-1,40) (Gao et al., 2010). Penelitian di Indonesia, pasien yang mengalami anemia dengan terapi CHOP sebesar 15,49% dan dengan terapi RCHOP sebesar 56,34%(Parastuti & Rena, 2019). Penelitian Fadhlia et al., (2020) menunjukkan bahwa pasien LNH yang mengalami anemia sebanyak 93,75% dengan kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah CHOP (56,25%) dan RCHOP (34,37%). Anemia didefinisikan sebagai penurunan nilai hemoglobin dalam darah dengan nilai yang berbeda antara pria dan wanita. Pria mengalami anemia bila nilai hemoglobin dalam darah kurang dari 14 g/dL dan wanita mengalami anemia bila nilai hemoglobin kurang dari 12 g/dL(National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018). Penelitian Cannavale et al., (2019) menyebutkan bahwa pasien kanker LNH yang mendapatkan kemoterapi CHOP dengan atau tanpa Rituksimab kurang lebih 90% mengalami CIA (*Chemotherapy-induced Anemia*). Pasien dengan nilai hemoglobin kurang dari 10 g/dL memiliki rerata waktu survival lebih pendek daripada nilai hemoglobin lebih dari sama dengan 10 g/dL (Winarto et al., 2018).

Jadi, Limfoma Non-Hodgkin masih merupakan beban penyakit di Jawa Tengah dan masih membutuhkan penanganan berupa kemoterapi yang dapat dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan biaya yang tidak sedikit. Apabila terjadi efek samping obat berupa anemia maka biaya yang dikeluarkan tidak hanya untuk kebutuhan kemoterapi tetapi juga untuk perawatan kondisi anemia yang dapat berupa farmakoterapi ataupun tranfusi. Penelitian Gao dkk; Parastuti dan Rena; Fadhlia dkk; Cannavale dkk. yang telah dijelaskan telah memberikan gambaran terkait efek samping kemoterapi dari kemoterapi CHOP dan RCHOP (Cannavale et al., 2019; Fadhlia et al., 2020; Gao et al., 2010; Parastuti & Rena, 2019).Efek samping berupa anemia dapat dialami oleh pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin tetapi belum ada penelitian yang menyajikan analisis statistik perbandingan CHOP dan RCHOP terhadap kejadian anemia pada pasien kanker LNH di Indonesia secara signifikan.

Tabel I. Deskripsi Subjek Penelitian Anemia berdasarkan Siklus Kemoterapi

Siklus	Jenis Kemoterapi				Chi-Square p-value
	CHOP		RCHOP		
	n	(%)	n	(%)	
1	71	24,6%	59	23,4%	0,911 Tidak ada perbedaan bermakna
2	63	21,8%	51	20,2%	
3	53	18,3%	44	17,5%	
4	45	15,6%	36	14,3%	
5	34	11,8%	32	12,7%	
6	18	6,2%	23	9,1%	
7	3	1,0%	4	1,6%	
8	2	0,7%	3	1,2%	
Total	289	100,0%	252	100,0%	

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah Kohort Retrospektif pada pasien kanker LNH yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret-Juli 2022. Periode pengambilan data rekam medik adalah pasien yang menerima kemoterapi CHOP dan RCHOP selama periode Januari 2017-April 2022. Subjek penelitian adalah pasien kanker LNH yang mendapat kemoterapi CHOP dan RCHOP di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 2017 – April 2022. Kriteria Inklusi: 1) Pasien kanker LNH yang dirawat dan menerima kemoterapi CHOP dan RCHOP di RSUP Dr. Kariadi Semarang. 2) Pasien dengan data rekam medik lengkap meliputi : identitas pasien (nama, usia, jenis kelamin, stadium, komorbid), protokol kemoterapi, daftar pemberian obat, hasil penunjang berupa pemeriksaan laboratorium patologi anatomi, hemoglobin dan radiologi. 3) Pasien yang dilakukan pemeriksaan hemoglobin dalam rentang waktu 7-10 hari paska kemoterapi. Kriteria Eksklusi : 1) Pasien menderita kanker LNH tetapi tidak mendapatkan kemoterapi. 2) Pasien menderita kekambuhan (*relaps*) dan telah mendapat kemoterapi CHOP dan RCHOP selama satu seri kemoterapi CHOP atau RCHOP (6-8 siklus). 3) Pasien menjalani kemoterapi CHOP atau RCHOP bersamaan dengan radioterapi. 4) Pemeriksaan hemoglobin dilaksanakan lebih dari 10 hari paska kemoterapi CHOP dan atau RCHOP. 5) Pasien mendapatkan terapi yang dapat meningkatkan kadar hemoglobin selama

kemoterapi dan atau setelah kemoterapi. Penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu mengambil data penelitian dengan cara memilih subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditetapkan oleh peneliti. Data tersebut dianalisis deskriptif untuk karakteristik sampel kemudian dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Data pemeriksaan Hb setelah pemberian kemoterapi dianalisis dengan uji *Chi-square* (non parametrik). Semua uji analisis dalam penelitian menggunakan software SPSS dengan signifikansi statistik pada nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian anemia dideskripsikan dalam bentuk tabel yang memuat siklus kemoterapi, kejadian anemia dan tingkat anemia. Analisis proporsi subyek penelitian dikatakan berbeda signifikan jika nilai $p < 0,05$. Data subjek penelitian anemia yang masuk kriteria inklusi adalah 289 (53,4%) untuk kelompok CHOP dan 252 (46,6%) untuk kelompok RCHOP. Pemberian protokol kemoterapi CHOP dan RCHOP dalam satu seri adalah 6-8 siklus kemoterapi (National Comprehensive Cancer Network, 2021). Obat-obat yang dapat mengakibatkan anemia adalah Rituximab, Siklofosamid, Doksorubisin dan Vinkristin. Adapun onset kejadian efek samping berupa anemia untuk setiap obat adalah 7 hari untuk Siklofosamid, Doksorubisin dan Vinkristin. Prednison tidak menimbulkan efek samping berupa anemia (Aberg et al., 2009).

Pemeriksaan Hb dalam rentang waktu 7-10 hari paska kemoterapi paling banyak

Tabel II. Deskripsi Subjek Penelitian Anemia berdasarkan Kejadian Anemia dan Tingkat Anemia

	Jenis Kemoterapi				Chi-Square <i>p-Value</i>
	CHOP		RCHOP		
Kejadian Anemia	n	(%)	n	(%)	
Anemia	239	82,7%	221	87,7%	0,132
Tidak Anemia	50	17,3%	31	12,3%	Tidak ada perbedaan bermakna
Total	289	100,0%	252	100,0%	
Tingkat Anemia	n	(%)	n	(%)	
Normal	45	15,6%	31	12,3%	
Ringan	175	60,6%	177	70,2%	0,139
Sedang	60	20,8%	41	16,3%	Tidak ada perbedaan bermakna
Berat	8	2,8%	3	1,2%	
Mengancam Nyawa	1	0,3%	0	0	
Total	289	100,0%	252	100,0%	

dilakukan pada siklus 1 pada kedua kelompok. Tabel I menjelaskan bahwa tidak semua pasien diperiksa nilai Hb paska kemoterapi dalam rentang waktu 7-10 hari. Pada kelompok CHOP terdapat 2 pasien (0,7%) dan pada kelompok RCHOP terdapat 3 pasien (1,2%) yang dilakukan pemeriksaan Hb paska kemoterapi siklus 8. Hal ini dikarenakan tidak adanya program pemeriksaan Hb paska kemoterapi dalam rentang waktu yang ditentukan atau pasien mendapat terapi yang dapat meningkatkan nilai Hb atau rekam medik tidak lengkap.

Penelitian Cannavale et al., (2019) menjelaskan bahwa anemia akibat kemoterapi CHOP dengan atau tanpa Rituximab sudah terjadi setelah pemberian siklus 1 (13%) dan meningkat sampai siklus ke 5 (21%) dan berkurang pada siklus ke 6 (14%). Pada penelitian ini, pasien juga telah mengalami kejadian anemia setelah siklus 1, yaitu 24,6 pada kelompok CHOP dan 23,4% pada kelompok RCHOP. Pada siklus 8, ada pasien yang mengalami kejadian anemia tetapi keterbatasan penelitian ini adalah tidak dapat menjelaskan kejadian anemia setiap siklus kemoterapi dikarenakan keterbatasan data tindakan kemoterapi dan hasil pemeriksaan hemoglobin setiap siklusnya. Adapun beberapa patogenesis anemia dijelaskan sebagai akibat dari hipoplasia eritroid di sumsum tulang, ketahanan hidup sel darah merah yang memendek, penurunan produksi eritropoietin dan peningkatan produksi sitokin inflamasi oleh sel limfoma (Yasmeen et al., 2018).

Pada tabel II dijelaskan bahwa kedua kelompok mengalami kejadian anemia paska pemberian kemoterapi. Pada kelompok CHOP 82,7% mengalami anemia dan 16,3% tidak mengalami anemia. Pada kelompok RCHOP 87,7% mengalami anemia dan 12,3% tidak mengalami anemia. Berdasarkan tingkat anemia, kedua kelompok paling banyak mengalami anemia ringan yaitu 60,6% pada kelompok CHOP dan 70,2% pada kelompok RCHOP. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin paling banyak mengalami anemia tingkat sedang sebesar 30,4%. Hal ini dikarenakan subjek penelitian 42,30% merupakan pasien kanker stadium IV (Yasmeen et al., 2018) sedangkan jumlah subjek penelitian ini hanya 14 pasien (9,86%) yang terdiagnosa stadium IV.

Penelitian Gao et al., (2010) menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan kejadian anemia antara pasien kanker LNH yang menerima kemoterapi RCHOP dan CHOP ($p\text{-value}=0,42$). Hasil penelitian tersebut memiliki hasil yang sama dengan penelitian ini bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok kemoterapi CHOP dan RCHOP terhadap kejadian anemia ($p\text{-value}=0,132$). Tidak adanya perbedaan kejadian anemia antara kedua protokol dikarenakan obat Rituximab dapat menimbulkan anemia sebesar 8% dengan grade 3 atau 4 sebesar 3% kurang dari 48 jam (Aberg et al., 2009) sedangkan pemeriksaan Hb paska kemoterapi dalam penelitian paling cepat dilaksanakan dalam waktu 7 hari.

Tabel III. Perbandingan Kejadian Anemia berdasarkan Kemoterapi

Kemoterapi	Kejadian Anemia		P-value	RR	IK 95%	
	Anemia	Tidak Anemia			Bawah	Atas
CHOP	82,7%	17,3%	0,132	0,943*	0,879	1,012
RCHOP	87,7%	12,3%				

Perbandingan Kejadian Anemia

Analisis yang digunakan untuk membandingkan kejadian anemia dari kedua jenis kemoterapi adalah analisis *Chi-Square*. Hasil analisis (Tabel III) menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami anemia, 82,7% untuk kelompok CHOP dan 87,7% untuk kelompok RCHOP. Hasil analisis hipotesis (p -value=0,132) adalah tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara jenis kemoterapi dengan kejadian anemia. Parameter kekuatan yang digunakan pada penelitian desain kohort adalah Risk Ratio (RR) sebesar 0,943 dengan IK 95% (0,879-1,012). Kesimpulan, pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin yang menerima kemoterapi CHOP mempunyai probabilitas 0,943 kali mengalami kejadian anemia dibandingkan dengan pasien yang menerima kemoterapi RCHOP.

Analisis regresi logistik bertujuan untuk mengetahui pengaruh variabel pengganggu yaitu usia, jenis kelamin, stadium dan komorbid terhadap variabel terikat (kejadian anemia). Analisis *Chi-Square* perlu dilakukan pada variabel pengganggu terlebih dahulu untuk menilai variabel pengganggu yang perlu dilakukan analisis regresi logistik. Interpretasi hasil analisis *Chi-Square* pada subjek penelitian anemia dengan nilai p -value<0,025 adalah variabel yang dapat dilakukan analisis regresi logistik. Hasil analisis (Tabel IV) menunjukkan bahwa usia dan komorbid tidak mempengaruhi kejadian anemia. Variabel pengganggu yang mempengaruhi kejadian anemia adalah jenis kelamin dan stadium.

Hasil penelitian berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana terdapat perbedaan kejadian anemia pada pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin yang memiliki komorbid (p -value<0,05). Penelitian Cannavale et al., (2019) mendeskripsikan bahwa ada perbedaan kejadian anemia pada pasien dengan komorbid kardiovaskular termasuk hipertensi dan jantung (p -value=0,01) maupun komorbid diabetes (p -value=0,03). Kardiovaskular dan

diabetes merupakan komorbid yang banyak dimiliki oleh pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin. Presentase komorbid kardiovaskular sebesar 46,4% dan diabetes sebesar 22,6%.

Penelitian Wieringa et al., (2014) menjelaskan bahwa tidak semua komorbid dapat memperburuk kondisi pasien. Beberapa pasien diketahui memiliki komorbid seperti penyakit jantung, diabetes, penyakit ginjal dan penyakit hati. Penyakit jantung dan diabetes tanpa komplikasi yang dimiliki pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin memiliki *survival* yang lebih baik daripada pasien dengan penyakit ginjal dan hati tingkat sedang-berat. Pasien dengan skor komorbid ≥ 2 memang berkaitan dengan luaran klinik yang buruk tetapi dengan menerapkan RDI dapat meningkatkan luaran klinik pasien. RDI (Relative Dose Intensity) merupakan rasio intensitas dosis yang diberikan dengan intensitas dosis standar referensi untuk rejimen kemoterapi (Yamamoto, 2020). Pada penelitian diketahui bahwa komorbid tidak mempengaruhi anemia atau *survival* pasien dikarenakan komorbid terkontrol dengan pemberian obat dan dosis yang diberikan juga sudah disesuaikan dengan kondisi atau komorbid pasien.

Parameter RR (Tabel IV) jenis kelamin adalah 1,182 artinya pasien yang berjenis kelamin pria memiliki probabilitas 1,182 kali mengalami anemia daripada pasien yang berjenis kelamin perempuan. Perhitungan RR (Tabel IV) untuk stadium tidak dapat dilakukan dikarenakan tabel analisis stadium terhadap kejadian anemia adalah tabel 4x2 sehingga perlu dilakukan konversi ke dalam bentuk tabel 2x2. Stadium I dan II dikelompokkan menjadi stadium local (awal) dan stadium III dan IV dikelompokkan menjadi stadium advanced (lanjut). Hasil pengelompokan stadium, menunjukkan bahwa pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin pada stadium local mempunyai probabilitas 1,131 kali dapat mengalami kejadian anemia dibandingkan dengan pasien dengan stadium *advanced*.

Tabel IV. Hasil Analisis Bivariat Variabel Pengganggu terhadap Kejadian Anemia

Variabel Pengganggu	Kejadian Anemia		P-Value	RR	IK 95%		
	Anemia	Tidak Anemia			Bawah	Atas	
Usia	≤ 60 Tahun	83,2%	0,025	0,900	0,840	0,964	
	> 60 Tahun	92,5%					7,5%
Jenis Kelamin	Pria	91,1%	0,000*	1,182	1,093	1,278	
	Wanita	77,1%					22,9%
Stadium	I	90,0%	0,000*	1,131	0,981	1,305	
	II	76,8%					10,0%
	III	66,7%					23,2%
	IV	78,4%					33,3%
Komorbid	Dengan Komorbid	87,5%	0,382	1,041	0,967	1,121	
	Tanpa Komorbid	84,1%					12,5%

*p<0,025

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa jenis kelamin dan stadium memiliki pengaruh terhadap kejadian anemia pada pasien kanker Limfoma Non-Hodgkin ($P < 0,05$). Besar nilai OR (Tabel V) menunjukkan bahwa jenis kelamin lebih mempengaruhi kejadian anemia daripada stadium kanker. Pasien berjenis kelamin pria memiliki probabilitas 3,429 kali lebih besar mengalami anemia daripada pasien berjenis kelamin perempuan. Berbeda dengan penelitian sebelumnya (Dhyanti, 2020), pria mengalami kejadian anemia lebih sedikit daripada wanita ($OR = 0,47$, $p\text{-value} = 0,002$, $IK95\% = 0,29-0,76$). Perbedaan ini dikaitkan dengan tingginya kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pria yang merupakan salah satu faktor penyebab kejadian anemia ($p\text{-value} = 0,002$) (Tisi et al., 2014). Penelitian Carella et al., (2013) menyebutkan bahwa pria merupakan salah satu variabel yang tidak berkaitan dengan umur, stadium kanker, serum LDH, status performa dan keterlibatan ekstranodal dalam International Prognostic Index (IPI). Sehingga, pada penelitian ini jenis kelamin pria mempengaruhi kejadian anemia tetapi belum tentu mempengaruhi survival.

Berdasarkan stadium pasien diketahui bahwa pasien dengan stadium III dan IV memiliki risiko 2,616 kali mengalami kejadian anemia dibandingkan pasien dengan stadium I dan II ($p\text{-value} = 0,000$, $IK\ 95\% = 1,336-5,125$). Hasil penelitian tidak berbeda dengan

penelitian Dhyanti (2020) yang menjelaskan bahwa stadium III dan IV memiliki risiko 2,28 kali mengalami kejadian anemia daripada stadium I dan II ($p\text{-value} = 0,000$, $IK\ 95\% = 1,43-3,60$). Frekuensi kejadian anemia pada stadium III dan IV lebih tinggi daripada stadium I dan II, terutama pada kasus yang melibatkan sumsum tulang. Tingkat stadium berkaitan dengan produksi mediator inflamasi pada pasien kanker (Yasmeen et al., 2018). Penelitian Tisi et al., (2014) menyelidiki peran eritropoietin, hepsidin dan interleukin-6 (IL-6) pada pasien DLBCL. Diantara ketiganya, peningkatan IL-6 yang paling berpotensi terhadap kejadian anemia. Selain IL-6, mediator lain yang menyebabkan anemia adalah tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α). Peningkatan produksi TNF- α berkaitan dengan kejadian anemia pada pasien LNH stadium awal (Asmara, I Gede Yasa, 2018). Interleukin 1, interferon gama dan TNF bekerja secara sinergis menghambat eritropoiesis (pembentukan eritrosit). Adanya mediator inflamasi tersebut menyebabkan abnormalitas penggunaan besi, rendahnya serum eritropoietin dan berkurangnya kemampuan sumsum tulang terhadap respon eritropoietin pada pasien LNH (Yasmeen et al., 2018). Adapun perbedaan tempat penelitian diperkirakan mempengaruhi kepatuhan pasien terhadap penyakit dan pengobatannya, ketersediaan obat kemoterapi, dan higienitas dari pasien (Suryadiarsa et al., 2019).

Tabel V. Hasil Regresi Logistik Variabel Pengganggu terhadap Kejadian Anemia

Variabel Pengganggu	df	Nilai	OR	IK 95%	
				Bawah	Atas
Jenis Kelamin	1	0,000	3,429	2,049	5,739
Stadium	1	0,005	2,616	1,336	5,125

KESIMPULAN

Pasien kanker LNH yang menerima kemoterapi CHOP mempunyai probabilitas 0,943 kali mengalami kejadian anemia dibandingkan dengan pasien yang menerima kemoterapi RCHOP.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Program Studi Pascasarjana Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan pihak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah menolong sehingga penelitian terlaksana dengan baik. Penulis tidak memiliki konflik *interest* terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A., Lacy, C. F., Armstrong, L., Goldman, M. P., Lance, L. L., Alvarez, W., Bachmann, K. A., Baughman, V. L., Beizer, J. L., Bonfiglio, M. F., & Bragalone, D. L. (2009). *Drug Information Handbook* (17th ed.). Lexi-Comp for The American Pharmacists.
- Asmara, I Gede Yasa. (2018). Penanda Biologis Limfoma Maligna. *Jurnal Kedokteran Universitas Mataram*, 7 (4), 40–48.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Cannavale, K., Xu, Hairong, Xu, Lanfang, Sattayapiwat, Olivia, Rodriguez, Roberto, Bohac, Chet, Page, John, & Chao, Chun. (2019). Epidemiology of Chemotherapy-Induced Anemia in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *The Permanente Journal*.
- Carella, A. M., de Souza, C. A., Luminari, S., Marcheselli, L., Chiappella, A., di Rocco, A., Cesaretti, M., Rossi, A., Rigacci, L., Gaidano, G., Merli, F., Spina, M., Stelitano, C., Hohaus, S., Barbui, A., Puccini, B., Miranda, E. C., Guida, A., & Federico, M. (2013). Prognostic role of gender in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab containing regimens: A Fondazione Italiana Linfomi/Grupo de Estudios em Moléstias Onco-Hematológicas retrospective study. *Leukemia & Lymphoma*, 54(1), 53–57.
- Dhyanti, A. L. (2020). Anemia Among B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Patients in Dr. Sardjito Hospital: Correlation with International Prognostic Index (IPI) Score Components. *Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat Dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta*.
- Fadhli, F., Kurnia, B., Setiani, L., Karnita, Y., Juniar, J., & Berliananda, I. (2020). Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma Patients in Otorhinolaryngology-HNS Department Zainoel Abidin General Hospital Banda Aceh. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 50(1), 46.
- Gao, G., Liang, X., Jiang, J., Zhou, X., Huang, R., Chu, Z., & Zhan, Q. (2010). A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica*, 49(1), 3–12.
- Istiadi, H., Sadhana, U., Puspasari, D., Miranti, I. P., Karlowee, V., Listiana, D. E., & Prasetyo, A. (2021). Role of Cell-Origin Profiling Using Immunohistochemistry to Predict the Survival of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Indonesia. *Yonago Acta Medica*, 64(2), 200–206.
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). Data dan Kondisi Penyakit Limfoma di Indonesia. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 1–6.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. (2015). Panduan Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.

- <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKLimfoma.pdf>.
- Kusulistyo, F., Suprihati, S., Yasmawan, W., Antono, D., Budiarti, R., Farokah, F., & Widodo, P. (2021). Pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kadar Laktat Dehidrogenasi Penderita Limfoma Non Hodgkin yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 207–212.
- National Comprehensive Cancer Network. (2021). NCCN Clinical Practice Guidelines B-Cell Lymphomas. *NCCN*.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2018). NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. *NCCN*.
- Painschab, M. S., Kohler, R., Kimani, S., Mhango, W., Kaimila, B., Zuze, T., Mithi, V., Kasonkanji, E., Mumba, N., Nyasosela, R., Wheeler, S., & Gopal, S. (2021). Comparison of Best Supportive Care, CHOP, or R-CHOP for Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in Malawi: A Cost-Effectiveness Analysis. *The Lancet Global Health*, 9(9), e1305–e1313.
- Parastuti, N. P. Y. R., & Rena, N. M. R. A. (2019). Gambaran Klinis Efek Samping Kemoterapi pada Pasien Limfoma Maligna yang Dirawat di RSUP Sanglah Denpasar Periode Januari 2015-Agustus 2016. *Jurnal Medika Udayana*, 9 (1), 27–32.
- Suryadiarsa, I. P. D. P., Rena, N. M. R. A., & Dharmayuda, T. G. (2019). Tingkat Harapan Hidup Pasien Limfoma Non-Hodgkin Berdasarkan Skor IPI yang Mendapatkan Kemoterapi Lini Pertama di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014. *E-Journal Medika*, 8(5), 1–6.
- Tisi, M. C., Bozzoli, V., Giachelia, M., Massini, G., Ricerca, B. M., Maiolo, E., D’Alo’, F., Larocca, L. M., Piciocchi, A., Tjalsma, H., Swinkels, D. W., Voso, M. T., Leone, G., & Hohaus, S. (2014). Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: The role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leukemia & Lymphoma*, 55(2), 270–275.
- Wieringa, A., Boslooper, K., Hoogendoorn, M., Joosten, P., Beerden, T., Storm, H., Kibbelaar, R. E., Veldhuis, G. J., van Kamp, H., van Rees, B., Kluin-Nelemans, H. C., Veeger, N. J. G. M., & van Roon, E. N. (2014). Comorbidity is an Independent Prognostic Factor in Patients with Advanced-Stage Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated with R-CHOP: A Population-Based cohort study. *British Journal of Haematology*, 165(4), 489–496.
- Winarto, D., Rena, N. M. R. A., Adnyana, W. L., Dharmayuda, T. G., Suega, K., & Bakta, I. M. (2018). Kadar Hemoglobin Awal sebagai Faktor Prognostik Penderita Limfoma Non-Hodgkin (LNH) yang Menjalani Kemoterapi. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, 2(2), 38–43.
- Yamamoto, M. (2020). Impact of Comorbidity and Relative Dose Intensity on Outcomes in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients treated with R-CHOP. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 8.
- Yasmeen, T., Ali, J., Khan, K., & Siddiqui, N. (2018). Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(1).