



PENGARUH DRUG RELATED PROBLEMS (DRPS) TERHADAP PENURUNAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN KANKER YANG DI TERAPI DOKSORUBISIN RSUD Tgk. CHIK DITIRO SIGLI

THE EFFECT OF DRUG RELATED PROBLEMS (DRPS) ON REDUCING HEMOGLOBIN LEVELS IN PATIENT CANCER THAT IS IN DOXORUBICIN THERAPY RSUD Tgk. CHIK DITIRO

Kasrawati.,Ssi.,Msi¹ Eli Roslita² Nadya³Ramadhani⁴
*STIKes MEDIKA NURUL ISLAM
Kasrawati412@yahoo.com/ +85270656267

ABSTRAK

Menurut data WHO tahun 2013, insidens kanker meningkat dari 12,7 juta kasus tahun 2008 menjadi 14,1 juta kasus tahun 2012. Kanker menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia sebesar 13% setelah penyakit kardiovaskular. Diperkirakan pada 2030 insidens kanker dapat mencapai 26 juta orang dan 17 juta di antaranya meninggal akibat kanker. Tujuan penelitian Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan reaksi obat yang tak dikehendaki yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringnya. Metode penelitian rancangan studi cross-sectional prospektif analitik. Hasil Ada pengaruh DRPs terkait reaksi obat yang tak dikehendaki menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin dengan nilai signifikan ($p < 0,05$), sehingga reaksi obat tidak dikehendaki berpengaruh menurunkan kadar hemoglobin, dan terjadi pada 6 pasien. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait pemilihan obat yang salah menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait dosis obat kurang dan dosis obat berlebih menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait waktu pemberian obat yang tak sesuai menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin. Ada pengaruh DRPs terkait interaksi obat menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin dengan nilai signifikan ($p < 0,05$), sehingga interaksi obat berpengaruh menurunkan kadar hemoglobin, dan terjadi pada 7 pasien kanker. Saran tenaga kesehatan untuk memberikan pasien obat epoetin atau melakukan tindakan transfusi darah terkait masalah penurunan kadar hemoglobin yang pada akhirnya dapat meningkatkan citra RSUD Tgk. Chik Ditiro

Kata Kunci : Drug Related Problem, Hemoglobin, Doksorubisin

ABSTRACT

According to WHO data in 2013, the incidence of cancer increased from 12.7 million cases in 2008 to 14.1 million cases in 2012. Cancer is the second leading cause of death in the world by 13% after cardiovascular disease. It is estimated that in 2030 the incidence of cancer can reach 26 million people and 17 million of them will die from cancer. The aim of the study was to determine the effect of DRPs related to unwanted drug reactions that reduce hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin at Tgk Hospital. Chik Ditiro and his network. The research method is a prospective analytic cross-sectional study design. Results There was an effect of DRPs related to unwanted drug reactions in reducing hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin with a significant value

($p < 0.05$), so that unwanted drug reactions had an effect on reducing hemoglobin levels, and occurred in 6 patients. There were no cases of DRPs related to choosing the wrong drug to reduce hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin. There were no cases of DRPs related to under-dose and over-dose of lowering hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin. There were no cases of DRPs related to inappropriate timing of drug administration to reduce hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin. There was an effect of DRPs related to drug interactions in reducing hemoglobin levels in cancer patients treated with doxorubicin with a significant value ($p < 0.05$), so that drug interactions had an effect on reducing hemoglobin levels, and occurred in 7 cancer patients. Suggestions for health workers to give patients the drug epoetin or perform blood transfusions related to the problem of decreasing hemoglobin levels which in turn can improve the image of Tgk Hospital. Chik Ditiro

Keywords: Drug Related Problem, Hemoglobin, Doxorubicin

PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker kemudian menyerang dan merusak jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (*invasi*) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (*metastasis*) (ACS, 2016).

Saat ini penyakit kanker menjadi masalah kesehatan utama baik di dunia maupun di Indonesia. Menurut data WHO tahun 2013, insidens kanker meningkat dari 12,7 juta kasus tahun 2008 menjadi 14,1 juta kasus tahun 2012. Sedangkan jumlah kematian meningkat dari 7,6 juta orang tahun 2008 menjadi 8,2 juta pada tahun 2012. Kanker menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia sebesar 13% setelah penyakit kardiovaskular. Diperkirakan pada 2030 insidens kanker dapat mencapai 26 juta orang dan 17 juta di antaranya meninggal akibat kanker. Di Indonesia, prevalensi penyakit kanker juga cukup tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi tumor/kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk, atau sekitar 330.000 orang. Kanker tertinggi di Indonesia pada perempuan adalah kanker payudara dan kanker leher rahim. Sedangkan pada laki-laki adalah kanker paru dan kanker kolorektal. Berdasarkan estimasi *Globocan, International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, insiden kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan, kanker leher rahim 17 per 100.000 perempuan, kanker paru 26 per 100.000 laki-laki, kanker kolorektal 16 per 100.000 laki-laki (Riskesdas, 2013).

Kemoterapi merupakan salah satu penatalaksanaan penyakit kanker. Obat yang digunakan dalam terapi kanker berfungsi merusak, menekan, dan mencegah penyebaran sel kanker dengan cepat. Selain sel-sel kanker, sel normal lain yang cepat membelah seperti sel pertumbuhan rambut, epitel GI, *bone marrow*, dan sistem hemopoetik juga dipengaruhi (Aslam, et al., 2014).

Salah satu dampak dari kemoterapi adalah terbentuknya radikal bebas doksorubisin. Radikal bebas yang berlebihan bersifat toksik yang akan merusak sel-sel normal termasuk sel-sel sumsum tulang sehingga mengakibatkan penekanan sistem pembentukan sel darah merah yang memproduksi hemoglobin (Fan Lu, 2010).

Quinone akan mengalami reaksi reduksi oleh *flavin dependent reduktase* sehingga membentuk semiquinone radikal bebas. Bila terdapat oksigen, semiquinone akan memberikan elektron yang tidak berpasangan ke molekul oksigen sehingga terbentuklah superoxide anion O_2^- . Anion superoxide melalui proses enzimatik oleh superoxide dismutase akan membentuk molekul oksigen dan hidrogen peroksida (H_2O_2) sehingga menyebabkan apoptosis sel yang cepat membelah seperti sel sumsum tulang yang akibatnya terjadi depresi sel sumsum tulang yang pada akhirnya mengganggu produksi sel darah merah dan penurunan kadar hemoglobin (Fan Lu, 2010).

Antrasiklin juga dapat mengalami metabolisme oleh enzim aldoketoreduktase sehingga terbentuk doksorubisinol. Ciri khas antrasiklin adalah mengalami reaksi oksidasi dan reduksi secara reversibel. Doksorubisin akan membentuk khelat dengan besi,

yaitu melalui ikatan oksigen, jika Fe cukup banyak akan terjadi apoptosis pada sel kanker (Fan Lu, 2010).

Pengaruh kemoterapi terhadap sumsum tulang pada 274 penderita kanker ginekologi dan 503 penderita kanker payudara ternyata menurunkan produksi hemopoetik pada 28,8% pasien, penurunan ini terjadi sejak awal kemoterapi diberikan (Aminullah, dkk., 2012).

Tuntutan pasien dan masyarakat akan mutu pelayanan farmasi, mengharuskan adanya perubahan pelayanan dari paradigma lama (*drug oriented*) ke paradigma baru (*patient oriented*) dengan filosofi *Pharmaceutical Care*. *Pharmaceutical care* (asuhan kefarmasian) adalah tanggung jawab penyediaan asuhan terkait terapi obat dengan tujuan mencapai manfaat bagi peningkatan kualitas hidup pasien (ASHP, 1993). Adapun yang dilakukan dalam asuhan kefarmasian adalah mencegah dan mengatasi terjadinya masalah terkait obat (Drug Related Problems/ DRPs) (Cipole, et al., 1998).

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) mendefinisikan DRPs sebagai suatu peristiwa atau keadaan terkait terapi obat yang secara nyata atau berpotensi mengganggu hasil terapi yang diinginkan yaitu sembuh dari sakit, menghilangkan atau mengurangi gejala sakit, menghentikan atau memperlambat proses sakit, dan mencegah penyakit atau gejala penyakit. PCNE mengidentifikasi DRPs menjadi beberapa kriteria, yaitu reaksi obat tidak dikehendaki/ROTD, Pemilihan Obat, Dosis Obat, Waktu/Interval pemberian Obat, Interaksi obat, Masalah lainnya.

Penelitian tentang DRPs telah banyak dilakukan terhadap penggunaan obat pada berbagai kasus penyakit, antara lain pada pasien rawat inap pasca bedah ortopedi (Sudewi, dkk., 2013), pada pasien fraktur terbuka bedah ortopedi (Fitrah, 2011), pada pasien dispepsia (Wulandari, dkk., 2011), pada pengobatan dengue hemorragic fever (Yasin, dkk., 2006), dan pada pasien rawat inap stroke iskemik (Jerry, 2011).

Berdasarkan survey awal di RSUD Tgk. Chik Ditiro Sigli, diketahui bahwa penelitian pengaruh DRPs terhadap penurunan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro Sigli belum pernah dilakukan. Berdasarkan uraian di atas,

peneliti tertarik untuk meneliti kemungkinan adanya pengaruh DRPs terhadap penurunan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro Sigli.

Tujuan penelitian adalah sebagai berikut:

- Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan reaksi obat yang tak dikehendaki yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringsnya.
- Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan kasus pemilihan obat yang salah yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringsnya.
- Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan dosis obat kurang dan dosis obat berlebih yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringsnya.
- Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan waktu pemberian obat yang tak sesuai yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringsnya.
- Mengetahui pengaruh DRPs terkait dengan interaksi obat yang menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejaringsnya.

METODELOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian rancangan studi cross-sectional prospektif analitik. Sumber data penelitian adalah rekam medis pasien kanker yang memperoleh terapi doksorubisin, hasil laboratorium dan catatan perawat

HASIL PENELITIAN

Analisis Statistik Antara Variabel yang Saling Berpengaruh atau Diduga Saling Mempengaruhi

Analisis statistik dilakukan untuk menguji pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Variabel bebas terdiri kriteria DRPs yang terjadi pada pasien, yaitu ROTD, interaksi obat, serta karakteristik demografi pasien yaitu stadium penyakit kanker. Sebagai variabel terikat adalah penurunan kadar hemoglobin. Penurunan kadar hemoglobin

dalam analisis statistik ini dibagi dalam dua kelompok, yaitu penurunan kadar hemoglobin tingkat ringan sebesar 5 pasien (71,42%), dan penurunan kadar hemoglobin tingkat sedang sebesar 2 pasien (28,57%),

Tabel 4.3.1 Persentase yang ditemukan dalam penelitian

| Variabel Bebas Yang Bebas ROTD | Ringan | Sedang | Total Jumlah |
|--------------------------------|------------|------------|--------------|
| Mengalami ROTD | 4 (57,14%) | 2 (28,57%) | 6 |
| Tidak Mengalami ROTD | 1 (14,28%) | 0 | 1 |
| IO | | | |
| IO=1 | 2 (28,57%) | 1 (14,28%) | 3 |
| IO>1 | 3 (42,85%) | 1 (14,28%) | 4 |
| Stadium | | | |
| III | 3 (42,85%) | 1 (14,28%) | 4 |
| IV | 2 (28,57%) | 1 (14,28%) | 3 |

a. Pengaruh ROTD terhadap penurunan kadar hemoglobin

Gambaran pengaruh ROTD terhadap penurunan kadar hemoglobin, dapat dilihat pada Tabel 4.3.1 Berdasarkan tabel di atas, dapat dilihat bahwa penurunan kadar hemoglobin tingkat ringan dialami oleh 5 pasien (71,42%) dari 7 sampel yang diteliti; terdiri dari 4 pasien (57,14%) yang mengalami ROTD, dan 1 pasien (14,28%) yang tidak mengalami ROTD.

Penurunan kadar hemoglobin tingkat sedang, berdasarkan tabel 4.3.1 dialami oleh 2 pasien (28,57%) dari 7 sampel terdiri dari 2 pasien (28,57%) yang mengalami ROTD dan tidak ada satu pasien pun bebas ROTD. Jadi pasien yang

mengalami ROTD lebih banyak yaitu 2 pasien (28,57%) dibanding dengan pasien yang tidak mengalami ROTD yaitu 0.

Data pada Tabel 4.3.1 telah diuji secara statistik dan menghasilkan angka signifikansi sebesar 0,015 ($p < 0,05$), sehingga dapat dilihat berdasarkan DRPs terkait ROTD berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin.

Beberapa studi terkini menganalisis ROTD akibat doksorubisin dan kombinasinya. Pada penelitian Antony, dkk., kejadian ROTD 83,33%. Studi ini sebanding dengan studi yang dilakukan Prasad, dkk., di Rumah Sakit Pendidikan India Timur yaitu 86,53% kasus. Studi terkini menjelaskan bahwa ROTD terjadi pada sistem hematologi, karena obat bersifat non selektif, selain sel-sel kanker, sel normal sistem hematologi juga dipengaruhi sehingga terjadi anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Begitu juga dengan studi yang dilakukan oleh Khandelwal, dkk.

Penelitian yang dilakukan oleh Poddar, dkk., sistem gastrointestinal adalah yang paling sering terjadi, seperti mual dan muntah. Dalam penelitian ini tidak dibahas terlalu dalam karena biasanya pasien diberikan deksametason parenteral, ranitidin dan ondansetron sebelum dilakukan kemoterapi selama tiga hari berturut-turut untuk mencegah mual (Antony, et al., 2016).

Penelitian ini memberikan informasi terkait tentang ROTD. Kejadian ROTD terkait doksorubisin dan kombinasinya ditemukan lebih tinggi karena memiliki indeks terapeutik sempit. ROTD dapat diminimalkan dengan deteksi dini, mengurangi toksisitas obat, memodifikasi dosis. Apabila pasien dikemoterapi dengan doksorubisin dan rejimen kombinasi yang meliputi paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, dan vincristine maka ROTD pasien harus terus dipantau.

Hasil penelitian ini menyoroti pentingnya pemantauan pada pasien kemoterapi kanker untuk setiap tanda-tanda ROTD. Deteksi dini dan manajemen yang cepat terkait ROTD akan mengurangi efek penurunan kadar hemoglobin. Dalam banyak kasus anemia, lemah, letih, lesu, kehilangan nafsu makan menyebabkan banyak pasien frustrasi dan ketidakstabilan emosional antara pasien dan keluarga atau perawat yang menjaga pasien. Maka sebaiknya pasien dan anggota keluarga

perlu dilakukan konseling yang baik mengenai ROTD kemoterapi kanker.

b. Pengaruh interaksi obat terhadap penurunan kadar hemoglobin

Gambaran pengaruh interaksi obat terhadap penurunan kadar hemoglobin, dapat dilihat pada Tabel 4.3.1. Berdasarkan tabel di atas, penurunan kadar hemoglobin tingkat ringan kebanyakan dialami oleh 5 pasien (71,42%), dari 7 sampel yang diteliti, terdiri dari 2 pasien (28,57%) mengalami satu interaksi dan 3 pasien (42,85%) mengalami lebih dari satu interaksi obat. Penurunan kadar hemoglobin tingkat sedang, ditemukan sebanyak 2 pasien (28,57%) dari 7 sampel yang diteliti; terdiri dari 1 pasien (14,28%) mengalami satu interaksi dan 1 pasien (14,28%) mengalami interaksi obat lebih dari satu interaksi. Pada uji secara statistik menghasilkan angka signifikansi adalah sebesar 0,024 ($p < 0,05$), maka dinyatakan adanya DRPs terkait interaksi obat setiap pasien berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin.

Penggunaan doksorubisin bersama paclitaxel menyebabkan pembengkakan sekum (bagian dari usus besar). Interaksi ini merupakan interaksi moderate (Baker dan Dorr, 2010).

Penggunaan doksorubisin bersama docetaxel meningkatkan efek samping doksorubisin, terutama mempengaruhi fungsi sumsum tulang. Hal ini menyebabkan rendahnya jumlah berbagai jenis sel darah dan berpotensi menyebabkan anemia, masalah perdarahan, dan infeksi. Pemeriksaan klinis dan laboratorium yang ketat akan toksisitas hematologi direkomendasikan selama penggunaan bersamaan kedua obat. Interaksi ini merupakan interaksi moderate (Baker dan Dorr, 2010).

Penggunaan doksorubisin bersama dengan siklofosamid dapat meningkatkan risiko sistitis hemoragik. Sedangkan penggunaan vincristine dan doksorubisin secara bersamaan dapat menyebabkan onset lebih awal dan/atau peningkatan tingkat keparahan efek samping. Interaksi ini merupakan interaksi minor (Baker dan Dorr, 2010).

c. Pengaruh stadium terhadap penurunan kadar hemoglobin

Gambaran pengaruh stadium kanker terhadap penurunan kadar hemoglobin, dapat dilihat pada Tabel 4.3.1.. Berdasarkan tabel di atas, dapat dilihat bahwa penurunan kadar

hemoglobin tingkat ringan, dialami oleh 5 pasien (71,42%) dari 7 sampel yang diteliti; terdiri dari 3 pasien (42,85%) mengalami stadium III, dan 2 pasien (28,57%) mengalami stadium IV. Penurunan kadar hemoglobin tingkat sedang, dialami oleh 2 pasien (28,57%) dari 7 sampel yang diteliti; terdiri dari 1 pasien (14,28%) stadium III, dan 1 pasien (14,28%) stadium IV.

Berdasarkan Tabel 4.3.1 telah diuji secara statistik diperoleh angka signifikansi sebesar 0,039 ($p < 0,05$), sehingga dapat dinyatakan bahwa stadium pasien kanker berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin. Diketahui berdasarkan hasil uji t diperoleh angka signifikansi sebesar 0,048 ($p < 0,05$), maka terdapat perbedaan kadar hemoglobin yang signifikan antara stadium 3 dan stadium 4. Pertumbuhan keganasan sel kanker memiliki efek langsung merusak pada hemoglobin. Maka semakin tinggi stadium kanker tersebut semakin ganas pula sel kanker tersebut menyebabkan penurunan kadar hemoglobin

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Ada pengaruh DRPs terkait reaksi obat yang tak dikehendaki menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin dengan nilai signifikan ($p < 0,05$), sehingga reaksi obat tidak dikehendaki berpengaruh menurunkan kadar hemoglobin, dan terjadi pada 6 pasien.
- b. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait pemilihan obat yang salah menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejarungnya.
- c. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait dosis obat kurang dan dosis obat berlebih menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejarungnya.
- d. Tidak ditemukan kasus DRPs terkait waktu pemberian obat yang tak sesuai menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi doksorubisin di RSUD Tgk. Chik Ditiro dan jejarungnya.
- e. Ada pengaruh DRPs terkait interaksi obat menurunkan kadar hemoglobin pada pasien kanker yang diterapi

doksorubisin dengan nilai signifikan ($p < 0,05$), sehingga interaksi obat berpengaruh menurunkan kadar hemoglobin, dan terjadi pada 7 pasien kanker.

Saran

Berdasarkan kesimpulan dalam penelitian ini, peneliti memberikan saran sebagai berikut:

- a. Kepada para tenaga medis yang terlibat dalam penanganan pasien kanker, untuk memberikan pasien obat epoetin atau melakukan tindakan transfusi darah terkait masalah penurunan kadar hemoglobin yang pada akhirnya dapat meningkatkan citra RSUD Tgk. Chik Ditiro.
- b. Diharapkan kepada peneliti selanjutnya untuk meneliti perubahan hematologi lainnya seperti leukosit dan trombosit lebih mendalam lagi sehingga didapat hasil yang lebih lengkap mengenai hal tersebut..

DAFTAR PUSTAKA

1. ACS. (2016). Cancer Facts & Figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/documet/acspc-047079.pdf>. Diakses pada tanggal 7 September 2016
2. Riskesdas. (2013). Riset Kesehatan Dasar. <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>. Diakses pada tanggal 22 Oktober 2016
3. Aslam, M., Naveed, S., Ahmed, A., Abbas, Z., Gull, I., dan Athar, A. (2014). Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients and Evaluation of Patients Opinion about Starvation Based Differential Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*. 5 (1): 817-822
4. Fan, L. (2010). Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Pharmacogenetics Of Doxorubicin in Singaporean Breast Cancer Patients. <http://scholarbank.nus.edu.sg/bitstream/handle/10635/20402/FanL.pdf?sequence=1>. Diakses tanggal 30 September 2016
5. Aminullah, Y., Wiranto, dan Susilaningsih, N. (2012). Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E Dosis Tinggi terhadap Sistem Hemopoetik Penderita Kanker Kepala dan Leher yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin. *Jurnal Medica Hospitalia*. 1 (2): 89-94.
6. Cipole, R.J., Strand, L.M., dan Morley, P.C. (1998). *Pharmaceutical Care Practice*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc. Hal. 20.
7. Chorawala, MR., Oza, PM., dan Shah, GB. (2012). Mechanisms of Anticancer Drugs Resistance. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 4 (1): 01-09.
8. Dicato, M. (2003). Anemia in Cancer: Some Pathophysiological Aspects. *The Oncologist*. 8 (1):19-21
9. Jerry, M. (2011). Drug Related Problems Pada Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik Di Ruang Perawatan Neurologi RSSN Bukit tinggi. Tesis. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
10. Antony, A., Joel, J., Shetty, J., Umar, N. (2016). Identification And Analysis Of Adverse Drug Reactions Associated With Cancer Chemotherapy In Hospitalized Patients. *Int J Pharm Pharm Sci*. 8 (7): 448-451.