

**Artikel Penelitian****Korelasi Tingkat Keparahan Efek Samping Obat Regimen Leucovorin Calcium (Folinic Acid), Fluorouracil, dan Oxaliplatin dengan Kualitas Hidup Pasien Kanker Kolorektal**Rinto Susilo<sup>1,2</sup>, Ajeng Diantini<sup>2</sup>, Kiki Lukman<sup>3</sup>, Dyah Aryani Perwitasari<sup>4</sup>, Didi Rohadi<sup>1</sup>, Tomi<sup>1</sup><sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon, Cirebon, Indonesia<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Konsultan Bedah Digestif RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia<sup>4</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia**Abstrak**

Adanya kejadian efek samping obat (ESO) pada pasien kemoterapi dapat memberikan resiko pada penurunan kualitas hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi tingkat keparahan efek samping obat regimen leucovorin calcium (folinic acid), fluorouracil, dan oxaliplatin (FOLFOX) dengan kualitas hidup pasien kanker kolorektal. Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan studi cross sectional dan pengambilan data secara prospektif tahun 2020-2021 di 3 rumah sakit yaitu RSUP X, RSUD X dan RSUD Y Cirebon. Data yang diambil berupa kejadian efek samping obat baik jenis dan jumlahnya, tingkat keparahan efek samping serta tingkat kualitas hidup. Instrumen yang digunakan adalah Hartwigh et. al. dan kuesioner EORTC QLQ c-30 versi 3 dalam Bahasa Indonesia. Analisis korelasi dengan Pearson Correlation. Jumlah sampel yang didapatkan sebanyak 43 pasien. Jenis ESO yang paling banyak adalah mual, sedangkan yang paling parah stomatitis dan muntah. Skor kualitas hidup pasien yang mengalami ESO yaitu kualitas hidup global 66,26, kualitas hidup fungsional 71,98 dan kualitas hidup gejala 31,29. Korelasi antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup domain global sebesar -0,421, kualitas hidup domain fungsional sebesar -0,638, dan kualitas hidup domain gejala sebesar 0,722. Tingkat keparahan efek samping obat berkorelasi dengan kualitas hidup pasien. Identifikasi efek samping obat dan tingkat keparahannya sejak dini tentu dapat mencegah penurunan kualitas hidup pasien.

**Kata kunci:** ESO, Folfox, Kanker Kolorektal, Kualitas Hidup**Correlation of Severity of Adverse Drug Reaction of Leucovorin Calcium (Folinic Acid), Fluorouracil, and Oxaliplatin Drug with Quality of Life of Colorectal Cancer Patients****Abstract**

The occurrence of adverse drug reactions (ADRs) in chemotherapy patients can pose a risk of decreasing quality of life. This study aims to determine the correlation between the severity of the ADRs of the drug regimen leucovorin calcium (folinic acid), fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX) and the quality of life of colorectal cancer patients. The type of research used was observational with a cross-sectional study design and prospective data collection in 2020-2021 at 3 hospitals, namely RSUP X, RSUD X and RSUD Y Cirebon. The data taken consists of the incidence of ADRs in terms of type and number, severity of ADRs and level of quality of life. The instrument used was Hartwigh et. al. and the EORTC QLQ c-30 version 3 questionnaire in Indonesian. Correlation analysis with Pearson Correlation. The number of samples obtained was 43 patients. The most common type of ADRs is nausea, while the most severe are stomatitis and vomiting. The quality of life scores for patients who experienced ADRs were global quality of life 66.26, functional quality of life 71.98 and symptomatic quality of life 31.29. The correlation between the severity of ADRs and the global domain quality of life was -0.421, the functional domain quality of life was -0.638, and the symptom domain quality of life was 0.722. The severity of ADRs correlates with the patient's quality of life. Early identification of ADRs and their severity can certainly prevent a decrease in the patient's quality of life.

**Keywords:** ADR, Folfox, Colorectal Cancer, Quality of Life**Korespondensi:** Rinto Susilo, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, College of Pharmacy Muhammadiyah Cirebon, Cirebon, Indonesia, email: [rintosusilo88@gmail.com](mailto:rintosusilo88@gmail.com)

## Pendahuluan

Menurut American Cancer Society, kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian ketiga terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat.<sup>1</sup> Prevalensi kanker di Indonesia telah terjadi peningkatan dari tahun 2013 sebesar 1,4 permil menjadi 1,8 permil pada tahun 2018.<sup>2</sup> Berdasarkan data Globocan 2012, insiden kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker.<sup>3</sup>

Kanker kolorektal menempati urutan nomor 3 di Indonesia.<sup>3</sup> Kemoterapi menjadi pilihan terapi pada kanker kolorektal.<sup>3</sup> Kemoterapi pada kanker kolorektal pada umumnya menggunakan regimen FOLFOX, FOLFIRI dan XELOX, namun pada Penelitian ini menggunakan pasien yang mendapatkan regimen FOLFOX, karena umumnya regimen tersebut paling sering digunakan baik berdasarkan panduan dari Kementerian Kesehatan RI maupun panduan yang terdapat di rumah sakit. Regimen FOLFOX itu sendiri mengandung obat 5-Fu, Oxaliplatin dan Leucovorin. Kemoterapi regimen FOLFOX sebanyak 12 siklus, dengan jarak tiap siklus selama 2 minggu sehingga waktu kemoterapi selama 6 bulan. Regimen FOLFOX ini terdapat dalam beberapa panduan terapi yang ada, obat dalam regimen FOLFOX tersebut masuk dalam Formularium Nasional, hal ini merupakan syarat dalam klaim pembiayaan ke BPJS bahwa obat yang digunakan pada kemoterapi untuk pasien BPJS harus masuk dalam Formularium Nasional dan sesuai dengan restriksinya. Sebuah penelitian menyebutkan dari pemberian regimen FOLFOX menyebabkan neutropenia, mual/muntah dan toksisitas neurologis menunjukkan hasil hampir sama yaitu neutropenia 41,7%, mual/muntah 51,7%, toksisitas neurologis 18,2%, tetapi efek samping diare hanya 11,9%

sedangkan efek samping gangguan jantung untuk FOLFOX 1,4%.<sup>3</sup> Salah satu efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan 5-FU (5-Fluorourasil) adalah stomatitis dan esofagofaringitis, diare, anoreksia, mual dan muntah, tukak dan perdarahan gastrointestinal, leukopenia (leukosit <3500/ $\mu$ L), atau penurunan leukosit secara cepat, trombositopenia (trombosit <100.000/ $\mu$ L), dan efek yang jarang terjadi dapat berupa sindrom palmar-plantar erythrodysesthesia atau hand-foot syndrome, dan alopecia.<sup>3</sup> Hasil penelitian yang dilakukan dari 357 pasien kanker kolorektal di Seoul National University Hospital (SNUH), Seoul, Korea, terdapat 284 pasien (79,6 %) yang mengalami efek samping obat yang terjadi dalam regimen 5-Fu. Efek samping tersebut adalah neutropenia 57,7 %, alopecia 7,6 %, mual/muntah 28,3 %, diare 28,5 %, hand foot syndrome 3,9 %.<sup>4</sup>

Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa morbiditas dan mortalitas terkait penggunaan obat merupakan salah satu masalah kesehatan utama. Efek samping obat (ESO) mengakibatkan kematian pada beberapa ribu pasien setiap tahunnya. Sebagai gambaran, di beberapa negara persentase pasien yang ditangani di rumah sakit karena ESO lebih dari 10 % (Norwegia 11,5 %, Perancis 13,0 % dan Inggris 16,0%).<sup>5</sup> Pentingnya mengetahui gejala yang ditimbulkan telah dilaporkan dalam banyak penelitian karena hal tersebut mempengaruhi secara langsung dan tidak langsung terhadap kualitas hidup dan kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal, seperti contoh adanya diare, inkontinensia, kelelahan dan rasa sakit selain memiliki efek langsung pada kualitas hidup juga mempengaruhi aktivitas sehari-hari.<sup>6</sup> Efek negatif yang ditimbulkan selama menjalani kemoterapi menyebabkan penurunan kualitas hidup seseorang karena menjalani kemoterapi selama 6 bulan.<sup>7</sup> Sebuah studi kohort di

Jerman.<sup>8</sup> menyimpulkan bahwa berbagai kondisi klinis dan faktor sosiodemografi secara cross-sectional terkait dengan Health Related Quality of Life (HRQOL) pada penderita kanker kolorektal jangka panjang. Penelitian lainnya menyimpulkan bahwa aspek psikis merupakan komponen penting yang perlu diperhatikan dalam merawat pasien kanker kolorektal untuk mendapatkan kualitas hidup yang lebih baik.<sup>9</sup> Hasil penelitian menyebutkan bahwa emesis yang tertunda dari kemoterapi berpengaruh secara negatif pada kualitas hidup penderita kanker ginekologi di Indonesia.<sup>10</sup> Pencegahan yang tidak baik pada mual muntah pasien setelah kemoterapi mengganggu kualitas hidupnya di Indonesia.<sup>10</sup> Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa penurunan kualitas hidup berhubungan dengan kematian.<sup>8</sup> Penelitian terkait tingkat keparahan ESO di Indonesia

masih sangat jarang dilakukan atau bahkan belum pernah dilakukan, terutama yang mengkaji korelasi tingkat keparahan ESO dengan kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi tingkat keparahan efek samping obat regimen FOLFOX dengan kualitas hidup pasien kanker kolorektal.

## Metode

### Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan studi cross sectional dan pengambilan data secara prospektif. Data prospektif yang diambil berupa kejadian efek samping obat baik jenis dan jumlahnya, tingkat keparahan efek samping obat (diukur menggunakan kuesioner) yang terdokumentasikan dalam

Tabel 1. Karakteristik Pasien Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Lokasi Kanker dan Stadium Kanker

Karakteristik	Jumlah	Persentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	25	58
Perempuan	18	42
Total	43	100
<b>Usia (Tahun)</b>		
≤ 45	17	40
> 45	26	60
Total	43	100
<b>Lokasi Kanker</b>		
Kolon	13	30,2
Rektal	25	58,1
Sigmoid	3	7
Anus	2	4,7
Total	43	100
<b>Stadium Kanker</b>		
I High Risk	1	2,3
IIA	1	2,3
IIB	5	11,6
IIIA	14	32,6
IIIB	8	18,6
IIIC	2	4,7
IV	12	27,9
Total	43	100

Tabel 2. Insidensi ESO Kemoterapi Pasien Kanker Kolorektal Regimen Folfox Yang Diamati (Diambil Yang Paling Parah)

No	Jenis ESO	Jumlah Pasien Dengan ESO	Probabilitas (WHO Causality)	Probabilitas (Naranjo)	Tingkat Keparahan	
					Hartwig*	CTCAE*
1	Mual	19	Certain	10 (Highly Probable)	1	2-Jan
2	Muntah	8	Certain	10 (Highly Probable)	1/3/2004	3-Feb
3	Trombositopenia	2	Probable	7 (Probable)	3	2
4	Neuropati Sensory (Parestesia)	6	Certain	10 (Highly Probable)	1	2
5	Diare	4	Certain/ Probable	10 (Highly Probable)/7 (Probable)	1/2/2003	1/2/2003
6	Stomatitis	2	Certain	10 (Highly Probable)	¼	4-Feb
7	Hipokalemia	1	Probable	7 (Probable)	3	2
8	Abdominal Pain	1	Probable	7 (Probable)	3	2
	Jumlah Kejadian ESO	43				

\*: Instrumen Hartwig et al and Instrumen CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)<sup>13</sup>

rekam medis serta pemantauan langsung pada pasien serta tingkat kualitas hidup yang diukur menggunakan kuesioner.

#### Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di unit Kemoterapi RSUP X Bandung, RSUD X Cirebon dan RSUD Y Cirebon pada tahun 2020 dan 2021.

#### Etika Penelitian

Ethical clearance diajukan ke Komite Etik Penelitian (KEP) Universitas Padjadjaran dan KEPRSKotaCirebon. Etikapenelitianini telah ditinjau dan dinyatakan layak secara etik oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran (Nomor: 760/UN6. KEP/EC/2020) dan Komite Etik Penelitian Kesehatan di RS Kota Cirebon (Nomor :077/LAIKETIK/KEPKRSGJ/X/2020). Pedoman yang digariskan dalam Deklarasi Helsinki digunakan. Selain itu, setiap peserta menerima persetujuan.

#### Subyek Penelitian

Subyek pada penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosa kanker kolorektal sesuai dengan ICD-10 pada data rekam medis pasien yang menjalani kemoterapi regimen FOLFOX. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa kanker kolorektal sesuai dengan ICD-10 pada data rekam medis pasien yang menjalani kemoterapi regimen FOLFOX pada tahun 2020-2021 (selama 6 bulan). Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa kanker kolorektal sesuai dengan ICD-10 pada data rekam medis pasien yang menjalani kemoterapi regimen FOLFOX pada tahun 2020-2021 (selama 6 bulan) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa kanker kolorektal sesuai dengan ICD-10 pada data rekam medis pasien yang menjalani kemoterapi regimen FOLFOX pada tahun 2020-2021 dengan usia 20-70 tahun serta tidak menggunakan obat yang memiliki

Tabel 3. Skor Kualitas Hidup Berdasarkan Tingkat Keparahan ESO dan Korelasinya

EORTC QLQ-C30	Skor Kualitas Hidup berdasarkan Tingkat Keparahan ESO (Mean±SD)					Pearson Correlation	P-value
	1 (n=27)	2 (n=4)	3 (n=9)	4 (n=3)	Total (n=43)		
Global	70,96±1,57	66,67±1,36	58,33±1,77	47,22±1,73	66,26±1,72	-0,421**	0,005
Fungsional	78,43±10,08	73,25±7,40	61,74±14,77	42,89±27,70	71,98±15,96	-0,638**	0,000
Gejala	23,43±1,01	35,03±8,50	45,06±1,37	55,76±1,46	31,29±1,55	0,722**	0,000

Ket= EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, SD: standard deviation, \*\* korelasi signifikan pada level 0,01 (2 tailed), n: number of patients, P-value: significance 2-tailed at level 0,01

efek samping obat sama dengan regimen kemoterapi FOLFOX. Kejadian ESO yang diambil yang muncul di semua siklus kemoterapi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang putus pengobatan dan pasien yang tidak bersedia untuk dimasukkan dalam subyek penelitian. Variabel bebas pada penelitian ini adalah

kejadian efek samping obat (jenis, jumlah, dan tingkat keparahan efek samping obat sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah kualitas hidup pasien Pengumpulan Data Data primer meliputi karakteristik pasien, kemoterapi dan kejadian efek samping obat diperoleh secara prospektif dengan

Tabel 4. Uji Korelasi Variabel Tingkat Keparahan ESO Dengan Kualitas Hidup Pasien

Efek Samping Obat	EORTC QLQ-C30	Pearson Correlation	P-value	Kesimpulan
Global	Global	-.421**	0.005	Korelasi Sedang
	Fungsional	-.638**	0	Korelasi Kuat
	Fungsional Fisik	-.491**	0.001	Korelasi Sedang
	Fungsional Peran	-.609**	0	Korelasi Kuat
	Fungsional Emosional	-.442**	0.003	Korelasi Sedang
	Fungsional Kognitif	-.365*	0.016	Korelasi Rendah
	Fungsional Sosial	-.633**	0	Korelasi Kuat
Tingkat Keparahan ESO	Gejala	.722**	0	Korelasi Kuat
	Kelelahan	.542**	0	Korelasi Sedang
	Mual Muntah	.568**	0	Korelasi Sedang
	Nyeri	.345*	0.023	Korelasi Lemah
	Dispnoea	.513**	0	Korelasi Sedang
	Insomnia	.417**	0.005	Korelasi Sedang
	Kehilangan Nafsu Makan	.526**	0	Korelasi Sedang
	Sembelit	0.239	0.123	Tidak Korelasi
	Diare	.410**	0.006	Korelasi Sedang
	Kesulitan Finansial	.408**	0.007	Korelasi Sedang

Ket= EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, \*: korelasi signifikan pada level 0,01 (2 tailed), \*\*: korelasi signifikan pada level 0,01 (2 tailed), n: number of patients, P-value: significance 2-tailed at level 0,01

Tabel 5. Uji Korelasi Variabel Usia, Silus Kemoterapi, Stadium Kanker Dengan Kualitas Hidup Pasien

Karakteristik	EORTC QLQ-C30	Pearson Correlation	P-value	Kesimpulan
Usia	Global	-0,186	0,233	Tidak Korelasi
	Fungsional	-0,057	0,719	Tidak Korelasi
	Gejala	-0,093	0,551	Tidak Korelasi
Siklus Kemoterapi	Global	-0,15	0,336	Tidak Korelasi
	Fungsional	-0,466*	0,002	Korelasi Sedang
	Gejala	0,429*	0,004	Korelasi Sedang
Stadium Kanker	Global	-0,123	0,432	Tidak Korelasi
	Fungsional	-0,159	0,308	Tidak Korelasi
	Gejala	0,054	0,731	Tidak Korelasi

Ket= EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, \* korelasi signifikan pada level 0,01 (2 tailed), n: number of patients, P-value: significance 2-tailed at level 0,01

wawancara kepada pasien atau keluarga pasien dan tenaga kesehatan di rumah sakit. Data sekunder diperoleh dari data base rumah sakit berupa rekam medis pasien dan catatan pengobatan kemoterapi di Instalasi Farmasi Rumah Sakit.

Data kejadian efek samping obat didapatkan dari data rekam medis, formulir pemantauan efek samping obat pada pasien, serta wawancara pasien. Data yang didapatkan berupa jenis dan jumlah efek samping obat yang terjadi serta probabilitasnya yang dinilai dengan instrumen Algoritma Naranjo<sup>11</sup> dan WHO Causality<sup>11</sup> oleh tenaga kesehatan terdiri dari dokter, apoteker dan perawat. Data tingkat keparahan efek samping obat diukur menggunakan instrumen khusus yaitu instrumen tingkat keparahan ESO milik Hartwigh *et al* yang sebelumnya telah diterjemahkan terlebih dahulu ke dalam bahasa Indonesia dengan metode Forward Backward Translation dan dilakukan uji validitas dan reliabilitas terhadap instrumen tersebut oleh Susilo dkk dengan nilai validitas berupa content validity ratio (CVR) > 0,3 and content validity index (CVI) bergerak antara 0,8-1,0 sehingga instrumen dinyatakan valid, sedangkan nilai ICC 0.896 yang menunjukkan reliabilitas baik.<sup>12</sup> Instrument

untuk mengukur tingkat keparahan ESO juga dilakukan dengan CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) sebagai pembanding.<sup>13</sup> Kualitas hidup pasien diukur secara wawancara langsung menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 (versi 3) dalam Bahasa Indonesia yang sudah divalidasi dengan nilai internal consistency sebesar 0,70, perhitungan nilai kualitas hidup menggunakan manual skoring EORTC QLQ C-30.

#### Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan analisis statistic (bivariat, multivariat) yang dilakukan berupa analisis korelasi dan kausatif dalam bentuk regresi linier. Pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan dan korelasi antara variabel bebas dan terikat secara analisis korelasi dengan pearson correlation dan analisis regresi linier. Sedangkan analisis multivariat untuk mengetahui korelasi dari banyak variabel penelitian dengan regresi linier. Interpretasi derajat korelasi (nilai pearson korelasi) dan analisis regresi linier disesuaikan dengan literatur yang ada.<sup>14</sup>

#### Hasil

Tabel 6. Analisis Regresi Variabel Tingkat Keparahan ESO, Usia, Siklus Kemoterapi dan Stadium Kanker dengan Kualitas Hidup Pasien

EORTC QLQ-C30	Karakteristik	P-value	R Square	Koefisien Signifikansi	Kesimpulan karakteristik signifikan
KH Global	Tingkat Keparahan ESO	0.0150**	0.27	0.003*	Tingkat Keparahan ESO
	Usia			0.104	
	Siklus Kemoterapi			0.678	
	Stadium Kanker			0.203	
	Konstan			0	
KH Fungsional	Tingkat Keparahan ESO	0.000**	0.519	0.000*	Tingkat Keparahan ESO dan Stadium Kanker
	Usia			0.231	
	Siklus Kemoterapi			0.13	
	Stadium Kanker			0.046*	
	Konstan			0	
KH Gejala	Tingkat Keparahan ESO	0.000**	0.558	0.000*	Tingkat Keparahan ESO
	Usia			0.993	
	Siklus Kemoterapi			0.412	
	Stadium Kanker			0.155	
	Konstan			0.709	

Ket= EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, \*: nilai koefisien signifikansi < 0,05; \*\*: nilai Anova signifikansi < 0,05; P-value: significance 2-tailed at level 0,01, R Square : koefisien determinasi

**Karakteristik Pasien**

Hasil penelitian selama 6 bulan didapatkan jumlah subyek penelitian yang sesuai dengan kriteria penelitian dari 3 rumah sakit sebanyak 43 pasien, Adapun karakteristik pasiennya seperti tersaji pada Tabel 1.

**Insiden Efek Samping Obat**

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap kejadian efek samping obat pada pasien kanker kolorektal yang mendapatkan kemoterapi regimen FOLFOX dari 3 rumah sakit sebanyak 43 pasien. Paling banyak ESO adalah keluhan mual dan muntah sebanyak 19 pasien, diikuti dengan kejadian neuropati sensoris (parestesia), Diare, Trombositopenia,

Stomatitis, Hipokalemia dan Abdominal Pain. Efek samping mual muntah muncul pada beberapa pasien walaupun telah diberikan premedikasi seperti ondansentron. Penilaian probabilitas ESO menggunakan algoritma Naranjo dan WHO Causality yang menunjukkan hasil bahwa semua kejadian memiliki probabilitas tinggi hingga sangat tinggi diakibatkan karena efek samping obat. Kejadian efek samping obat pada pasien dapat lebih dari 1 macam. Namun karena terkait dengan analisis dan seting penelitian ini, untuk kejadian efek samping obat pada pasien yang terjadi lebih dari 1 macam maka yang diambil datanya adalah kejadian

ESO yang memiliki tingkatan paling parah. Berikut kejadian ESO tersaji pada Tabel 2.

Untuk penilaian tingkat keparahan ESO menggunakan kuesioner Hartwig<sup>15</sup> yang telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan divalidasi oleh<sup>12</sup>, hasil penilaian tingkat keparahan ESO menunjukkan terdapat tingkat keparahan 1,2, 3 dan 4 pada penelitian ini. Untuk tingkat keparahan 1 dialami pada ESO berupa mual, muntah, Neuropati sensory (parestesia), diare dan stomatitis. Untuk tingkat keparahan 2 dialami pada ESO berupa diare, Untuk tingkat keparahan 3 dialami pada ESO berupa muntah, trombositopenia, diare, hipokalemia dan abdominal pain. Untuk tingkat keparahan 4 dialami pada ESO berupa muntah dan stomatitis. Sebagai pembanding dalam penilaian tingkat keparahan ESO maka dilakukan penilaian juga menggunakan instrumen CTCAE, hasilnya memang terdapat perbedaan namun terdapat lebih banyak juga persamaannya dari tingkat keparahan ESO.

#### Kualitas Hidup Pasien

Skor kualitas hidup pasien kanker kolorektal yang mendapatkan kemoterapi regimen FOLFOX dan mengalami efek samping obat memiliki rentang skor 0-100. Secara keseluruhan untuk hasil kualitas hidup pasien global 66,26, kualitas hidup fungsional 71,98 dan kualitas hidup gejala 31,29 seperti tersaji pada Tabel 3.

#### Korelasi Variabel Tingkat Keparahannya ESO Dengan Kualitas Hidup Pasien

Selanjutnya untuk hasil analisis korelasi tingkat keparahan ESO dengan kualitas hidup pasien tersaji pada tabel 4.

#### Korelasi Variabel Usia, Siklus Kemoterapi, Stadium Kanker Dengan Kualitas Hidup Pasien

Untuk mengetahui apakah variabel lain mempengaruhi terhadap kualitas hidup pasien dilakukan uji korelasi antara variabel usia, siklus kemoterapi, stadium kanker dengan kualitas hidup pasien yang hasilnya

tersaji pada Tabel 5 yang menunjukkan bahwa siklus kemoterapi berkorelasi sedang terhadap kualitas hidup pasien kanker kolorektal domain fungsional dan gejala.

#### Analisis Regresi Variabel Tingkat Keparahannya ESO, Usia, Siklus Kemoterapi dan Stadium Kanker dengan Kualitas Hidup Pasien

Untuk mengetahui variabel mana yang berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien masing-masing domain maka dilakukan analisis regresi seperti tersaji pada Tabel 6 yang menunjukkan hanya tingkat keparahan dan stadium kanker yang berpengaruh terhadap kualitas hidup fungsional dan tingkat keparahan berpengaruh terhadap kualitas hidup semua domain yaitu global, fungsional dan gejala.

### Pembahasan

Hasil pengukuran tingkat keparahan efek samping obat dan juga kualitas hidup pasien menunjukkan nilai yang memang berkorelasi, walaupun ada faktor lain juga yang dapat berkontribusi pada kualitas hidup Pasien seperti siklus kemoterapi dan stadium kanker. Jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin, laki-laki mendominasi 58 %, hal ini sesuai dengan sebuah penelitian<sup>16</sup> di berbagai negara, insidensi kanker kolorektal terjadi dominasi pada laki-laki. Jika berdasarkan usia, semakin tinggi usia, angka kejadiannya juga cenderung semakin semakin tinggi.<sup>16</sup> Begitu juga dengan penelitian ini usia > 45 tahun sebesar 60 %.

Kanker kolorektal (CRC) adalah kanker yang paling sering urutan keempat yang didiagnosis dan penyebab utama kedua kematian akibat kanker di Amerika Serikat.<sup>17</sup> Distribusi pasien kanker kolorektal regimen FOLFOX berdasarkan lokasi kanker yang terbanyak pada penelitian ini adalah rektal 58,1 %, kolon 30,2%, Sigmoid 7,0 % dan Anus 4,7%, hal ini berbeda pada beberapa penelitian<sup>16,18,19</sup> dimana kanker kolon yang

paling banyak, hal ini bisa saja terjadi karena data ini hanya berfokus pada kanker kolorektal dengan regimen FOLFOX saja, tanpa mempertimbangkan pasien kanker kolorektal regimen lain. Akan tetapi ada data lain berdasarkan.<sup>20</sup> mayoritas pasien dengan kanker sporadis berusia >50 tahun yaitu 75% kanker rektum dan 80% pasien dengan kanker kolon berusia 60 tahun pada saat diagnosis. Distribusi pasien kanker kolorektal berdasarkan stadium yang paling tinggi ditemukan adalah stadium IIIA sebanyak 32,6%, diikuti stadium IV sebanyak 27,9 %, stadium IIIB sebanyak 18,6%, stadium IIB sebanyak 11,6 %, stadium IIIC sebanyak 4,7 %, serta stadium IIa dan I high risk masing-masing 2,3 %. Hal ini merupakan data yang sering ditemukan pada berbagai penelitian lain bahwa pasien terdiagnosa kanker kolorektal sudah stadium yang terlambat III-IV.<sup>21,19</sup>

Pada penelitian ini jenis efek samping paling banyak ditemukan adalah mual dan muntah, hal ini terjadi ditemukan pada pasien yang mendapatkan kemoterapi siklus awal. Berbeda dengan sebuah penelitian<sup>22</sup> dimana neutropenia dan trombositopenia merupakan yang paling banyak kejadian ESO pada regimen FOLFOX, hal ini bisa terjadi karena perbedaan jumlah sampel dan setting penelitian. Akan tetapi terdapat beberapa penelitian di antaranya<sup>23</sup> menunjukkan bahwa mual muntah mendominasi kejadian ESO grade 1, begitu juga pada penelitian<sup>24</sup> menunjukkan kejadian ESO mual muntah cukup tinggi dan mendominasi pada grade 1-2 ESO dan<sup>25</sup> juga menunjukkan mual dan muntah grade 1-2 merupakan ESO paling dominan pada FOLFOX, serta<sup>26</sup> mual dan muntah grade 2. Berdasarkan kajian terkait perbandingan insidensi ESO regimen FOLFOX dengan regimen lain pada kanker kolorektal, temuan yang didapatkan menunjukkan bahwa regimen FOLFOX lebih banyak jumlah ESO nya begitu pula lebih

tinggi tingkat keparahannya dibandingkan dengan regimen pembandingnya, seperti pada artikel Yamazaki K., et. al., tahun 2015 menunjukkan bahwa ESO hematologi jumlahnya lebih besar pada folfox dibandingkan SOL (S-1 (tegafur (FT), 5-chloro-2, 4-dihydropyridine (CDHP), and potassium oxonate (Oxo)), Leucovorin, Oxaliplatin)<sup>27</sup>, artikel kedua dengan penulis Sohn, K-H., et. al., tahun 2018 menunjukkan bahwa reaksi hipersensitif FOLFOX lebih banyak signifikan daripada XELOX (<0,001), tapi untuk onset reaksi hipersensitif lebih cepat pada XELOX daripada FOLFOX<sup>28</sup>, begitu juga pada artikel Yong Sang Hong, et. al., tahun 2014 menunjukkan bahwa jumlah ESO pada grup FOLFOX lebih besar signifikan dari group Fluorouracil plus leucovorin pada jenis ESO : neutropenia, trombositopenia, fatigue, nausea, sensory neuropathy (sig < 0,05)<sup>29</sup>.

Berdasarkan penilaian probabilitas ESO menggunakan Algoritma Naranjo semuanya memiliki skor probabilitas 7 dengan skala “probable” dan skor 10 dengan skala “Highly Probable” yang berarti semua kejadian kemungkinan besar adalah benar karena ESO. Penilaian kausalitas berdasarkan WHO Causality semuanya memiliki skala probable dan certain yang menunjukkan bahwa semua kejadian kemungkinan besar adalah benar karena ESO.

Dengan membandingkan hasil kualitas hidup pada penelitian ini dengan sistematik review<sup>30</sup> pasien kanker kolorektal fase paliatif skor kualitas hidup global 62,01, sedangkan pada penelitian<sup>31</sup> pasien kanker kolorektal non metastase yang mendapatkan regimen FOLFOX setelah pengobatan memiliki skor kualitas hidup global 69, kualitas hidup fungsional 93 dan kualitas hidup gejala 15. Nampak berbeda pada kualitas hidup fungsional lebih rendah dan gejala lebih tinggi pada penelitian ini, hal ini dimungkinkan bisa terjadi karena

perbedaan tingkat keparahan efek samping obat yang dialami, stadium kanker dan faktor lainnya, dan pada penelitian<sup>31</sup> menunjukkan terdapat penurunan kualitas hidup setelah pertengahan pengobatan. Selanjutnya skor kualitas hidup pasien diuraikan berdasarkan tingkat keparahan efek samping obat yang terjadi, yaitu terdapat 4 tingkatan (tingkat 1,2,3 dan 4) keparahan efek samping obat pada penelitian ini. Skor kualitas hidup global terlihat semakin tinggi tingkat keparahan maka semakin turun skor kualitas hidup global. Dari tingkat 1 sampai 4 berturut-turut 70,96; 66,67; 58,33; 47,22. Begitu juga untuk kualitas hidup fungsional semakin tinggi tingkat keparahan maka semakin turun skor kualitas hidup global, dari tingkat 1 sampai 4 berturut-turut 78,43; 73,25; 61,74; 42,89. Namun berbeda pada kualitas hidup domain gejala, dimana semakin tinggi tingkat keparahan ESO maka semakin tinggi pula skor kualitas hidup domain gejala. Hal ini karena gejala pada umumnya sangat berkaitan juga dengan gejala efek samping obat yang dialami pasien. Adapun skor kualitas hidup domain gejala dari tingkat 1 sampai 4 berturut-turut 23,43; 35,03; 45,06; 55,76.

Selanjutnya untuk mengetahui apakah terdapat korelasi yang bermakna secara statistik antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup pasien, dilanjutkan uji pearson correlation antar tingkat keparahan efek samping obat dengan masing-masing domain kualitas hidup. Berdasarkan hasil analisis statistik uji korelasi antara tingkat keparahan ESO dengan kualitas hidup menunjukkan bahwa tingkat keparahan ESO memiliki korelasi dengan kualitas hidup pasien kanker kolorektal yang mendapatkan kemoterapi regimen FOLFOX, derajat korelasi yang kuat ditunjukkan antara tingkat keparahan ESO dengan kualitas hidup domain gejala yaitu 0,722, arah korelasi bernilai positif yang berarti semakin tinggi tingkat keparahan

efek samping obat maka semakin tinggi juga kualitas hidup domain gejala. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian<sup>32,33</sup> yang menyatakan adanya perbedaan yang signifikan pada kualitas hidup yang mengalami gejala neuropati perifer lebih rendah dibandingkan pasien yang tanpa adanya gejala neuropati perifer. Namun berbeda untuk korelasi tingkat keparahan eso dengan kualitas hidup global dan fungsional memiliki arah korelasi nilai negatif, yang berarti semakin tinggi tingkat keparahan eso semakin rendah nilai kualitas hidup global dan fungsional. Interpretasi kekuatan korelasi antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup global sebesar -0,421 menunjukkan derajat korelasi sedang, derajat korelasi antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup fungsional sebesar -0,638 menunjukkan derajat korelasi kuat, derajat korelasi antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup domain gejala sebesar 0,722 menunjukkan derajat korelasi kuat.<sup>14</sup>

Untuk mengetahui lebih rinci korelasi tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup pasien dari masing-masing domain, maka dilakukan uji korelasi. Korelasi antara tingkat keparahan efek samping obat dengan kualitas hidup fungsional secara rinci menunjukkan semua berkorelasi (sig. <0,05), meliputi fungsi fisik, peran, emosional, kognitif dan sosial, walaupun kekuatan korelasinya berbeda-beda. Korelasi yang paling kuat adalah pada fungsi sosial dengan arah negatif, semakin tinggi tingkat keparahan eso, maka semakin rendah fungsi sosialnya. Untuk korelasi tingkat keparahan ESO dengan kualitas hidup domain gejala, semua berkorelasi (sig. < 0,05) kecuali domain gejala sembelit yang tidak berkorelasi (sig. 0,123 > 0,05).

Hasil uji korelasi selanjutnya dilakukan analisis secara detail tiap domain. Analisis korelasi antara stadium kanker dengan

kualitas hidup semua domain tidak menunjukkan korelasinya, hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh.<sup>34</sup> bahwa stadium kanker tidak berkorelasi dengan kualitas hidup pasien. Sedangkan untuk siklus kemoterapi memiliki korelasi dengan kualitas hidup secara signifikan dengan kekuatan korelasi sedang, semakin tinggi siklus kemoterapi maka semakin tinggi tingkat keparahan ESO, dan semakin tinggi tingkat keparahan ESO maka semakin menurunkan kualitas hidup secara global dan fungsional, hal ini memang sesuai logika dan teori bahwa semakin lama siklus kemoterapi pada kelompok individu tertentu maka dapat memungkinkan akumulasi obat dalam tubuh yang tentu meningkatkan peluang terjadinya efek samping obat yang lebih parah dan tentunya mempengaruhi kualitas hidup.

Selanjutnya dilakukan pula uji regresi untuk menilai ada atau tidaknya confounding factor yang mempengaruhi kualitas hidup pasien. Adapun hasil analisis regresinya antara variabel tingkat keparahan ESO, usia, siklus kemoterapi dan stadium kanker terhadap variabel Kualitas Hidup (KH) Global menunjukkan jenis variabel yang berpengaruh hanyalah tingkat keparahan ESO (koefisien sig. < 0,05), dengan nilai r<sup>2</sup> sebesar 0,27 yang menunjukkan bahwa KH Global dipengaruhi secara signifikan oleh tingkat keparahan ESO sebanyak 27 %. Sedangkan terhadap variabel KH Fungsional menunjukkan jenis variabel yang berpengaruh adalah tingkat keparahan ESO dan Stadium Kanker (koefisien sig. < 0,05), dengan nilai r<sup>2</sup> dominan pada variabel tingkat keparahan ESO sebesar 0,517 yang menunjukkan bahwa KH Fungsional dipengaruhi secara signifikan oleh tingkat keparahan ESO sebanyak 51,7 %. Variabel KH Gejala menunjukkan jenis variabel yang berpengaruh adalah tingkat keparahan ESO (koefisien sig. < 0,05), dengan nilai r<sup>2</sup> dominan pada variabel tingkat keparahan

ESO sebesar 0,558 yang menunjukkan bahwa KH Fungsional dipengaruhi secara signifikan oleh tingkat keparahan ESO sebanyak 55,8 %. Sedangkan pada penelitian Akhondi-Meybodi M tahun 2016 hasil analisis regresi linier multivariat menunjukkan bahwa faktor usia yang secara signifikan berpengaruh terhadap kualitas hidup (sig. 0,004<0,05).<sup>34</sup> Penelitian ini tentunya tidak luput dari kekurangan, pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan tidak terlalu banyak yaitu sebesar 43 subyek penelitian. Hal ini terjadi karena banyak subyek yang tidak dapat diambil sesuai kriteria penelitian, yaitu pasien menolak untuk menjadi subyek penelitian, pasien sulit dihubungi sehingga lost follow up. Selain itu kondisi penelitian dalam keadaan pandemi Covid-19 cukup menyulitkan, dimana hal ini berdampak pada menurunnya kunjungan pasien ke rumah sakit serta aturan pembatasan kunjungan pasien oleh pihak rumah sakit yang menyebabkan jumlah pasien menurun.

### **Simpulan**

Tingkat keparahan efek samping obat berkorelasi dengan kualitas hidup pasien, walaupun terdapat faktor lain seperti siklus kemoterapi dan stadium kanker yang mempengaruhi secara langsung terhadap kualitas hidup serta siklus kemoterapi mempengaruhi secara tidak langsung terhadap tingkat keparahan efek samping obat. Penemuan pada penelitian ini tentunya bisa menjadi pertimbangan dan masukkan dalam pengobatan pasien kanker kolorektal bahwa identifikasi efek samping obat dan tingkat keparahannya sejak dini tentu akan dapat dilakukan upaya penanganannya serta dapat mencegah penurunan kualitas hidup pasien.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas dukungan dananya. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada Perhimpunan Linguistik Terapan Indonesia (ALTI) Institut Agama Islam Negeri Syekh Nurjati Cirebon, Pusat Bahasa Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Gunung Jati (UGJ) Cirebon, Bapak Gary William Dobbs dan Bapak Timur Omarov atas bantuan mereka untuk menjadi penerjemah dalam penelitian kami.

### Pendanaan

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, Direktorat Riset dan Pengabdian pada Masyarakat (DRPM) Universitas Padjadjaran, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) STF Muhammadiyah Cirebon

### Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dari semua penulis mengenai isi naskah ini. Penelitian dan publikasi dilakukan semata-mata untuk pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan.

### Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. Am Cancer Soc. 2017;
2. Kemenkes RI. HASIL UTAMA RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
3. Kemenkes RI. KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/406/2018 TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER KOLOREKTAL. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018. 1–160 p.
4. Lim H, Kim SY, Lee E, Lee S, Oh S, Jung J, et al. Sex-dependent adverse drug reactions to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(4):594–600.
5. BPOM RI. FARMAKOVIGILANS (KEAMANAN OBAT) PANDUAN DETEKSI DAN PELAPORAN EFEK SAMPING OBAT UNTUK TENAGA KESEHATAN. Jakarta: Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2019.
6. Marventano S, Forjaz MJ, Grosso G, Mistretta A, Giorgianni G, Platania A, et al. Health related quality of life in colorectal cancer patients: State of the art. *BMC Surg* [Internet]. 2013;13(SUPPL.2):S15. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/13/S2/S15>
7. Polat U, Arpacı A, Demir S, Erdal S, Yalcin Ş. Evaluation of quality of life and anxiety and depression levels in patients receiving chemotherapy for colorectal cancer : impact of patient education before treatment initiation. 2014;5(4):270–5.
8. Ratjen I, Schafmayer C, Enderle J, Di Giuseppe R, Waniek S, Koch M, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of colorectal cancer and its association with all-cause mortality: A German cohort study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–15.
9. Saleh A, Kaelan C. DEPRESI BERHUBUNGAN DENGAN KUALITAS HIDUP PENDERITA Pendahuluan. 2019;22(October 2018):83–91.
10. Perwitasari DA. Development the Validation of Indonesian Version of Sf-36 Questionnaire in Cancer Disease. *Indones*

- J Pharm. 2012;23(4):248–53.
11. BPOM RIa. PHARMACOVIGILANCE MODULE FOR HEALTH PROFESSIONALS. Jakarta: BPOM RI; 2020.
  12. Susilo R. Translation and Validation of the Indonesian Version of the Adverse Drug Reaction Severity Level Instruments in Colorectal Cancer Patients. *J Multidiscip Healthc [Internet]*. 2022;(May):1153–61. Available from: <https://www.dovepress.com/translation-and-validation-of-the-indonesian-version-of-the-adverse-dr-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>
  13. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. *J Chem Soc Dalt Trans*. 2017;
  14. Sugiyono. *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung: Bandung: Alfabeta; 2010.
  15. Steven C Hartwig, Jerry Siegel APJS. Preventability and Severity Assessment in Reporting Adverse Drug Reactions. 2014;(October 1992).
  16. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Vol. 14, *Przegląd Gastroenterologiczny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2019. p. 89–103.
  17. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines(r) insights colorectal cancer screening, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. Vol. 16, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2018. p. 939–49.
  18. Provenzale D, Ness RM, Llor X, Weiss JM, Abbadessa B, Cooper G, et al. Colorectal cancer screening, version 2.2020 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2020 Oct 1;18(10):1312–20.
  19. He J, Cheng J, Guan Q, Yan H, Li Y, Zhao W, et al. Qualitative transcriptional signature for predicting pathological response of colorectal cancer to FOLFOX therapy. *Cancer Sci*. 2020 Jan 1;111(1):253–65.
  20. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Nov 5;1.
  21. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. Vol. 13, *Molecular Oncology*. John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 109–31.
  22. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol [Internet]*. 2018;36:3031–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018>.
  23. Machida N, Yoshizaki K, Boku N, Yamazaki K, Onozawa Y, Fukutomi A, et al. Feasibility of mFOLFOX6 as the adjuvant treatment after curative resection of metastases from colorectal cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(2):279–84.
  24. Malka D, François E, Penault-Llorca F, Castan F, Bouché O, Bennouna J, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer*. 2019;115:97–106.
  25. Salehifar E, Gheibi S, Janbabaei G, Mousavi K. Adverse Effects of

- Chemotherapy Regimens Used in Colorectal Cancer Patients in a Referral Cancer Center in North of Iran, 2008-2014. 2016.
26. Salehifar E, Avan R, Janbabaie G, Mousavi SK, Faramarzi F. Comparison the incidence and severity of side effects profile of folfox and dcf regimens in gastric cancer patients. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(2):1032–9.
  27. Yamazaki K. A randomized phase II study of combination therapy with S-1,. pdf. 2015. p. 569–577.
  28. Sohn K, Kang D, Kim J, Lee S. Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure : A Prospective Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.026>
  29. Hong YS, Nam B, Kim K, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin , fluorouracil , and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy ( ADORE ): an open-label , multicentre , phase 2 , randomised controlled trial. *Lancet Oncol [Internet].* 2014;15(11):1245–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70377-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70377-8)
  30. Flyum IR, Mahic S, Grov EK, Joranger P. Health-related quality of life in patients with colorectal cancer in the palliative phase: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care.* 2021 Dec 1;20(1).
  31. Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI, Barreda-Hernández D. Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in Folfox or Xelox therapy. *Farm Hosp.* 2019 Mar 1;43(2):56–60.
  32. Hsu HT, Wu LM, Lin PC, Juan CH, Huang YY, Chou PL, et al. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Med (United States).* 2020;99(6).
  33. Lee SH, Lee T-G, Baek MJ, Kim JJ, Park S-S, Lee S-J. Quality of life changes during adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer. *Korean J Clin Oncol.* 2016 Jun 30;12(1):60–6.
  34. Akhondi-Meybodi M, Akhondi-Meybodi S, Vakili M, Javaheri Z. Quality of life in patients with colorectal cancer in Iran. *Arab J Gastroenterol.* 2016 Sep 1;17(3):127–30.