



## Gambaran Fungsi Kognitif pada Pasien Keganasan Payudara yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Zakiya Ifana Putri <sup>1</sup>, Restu Susanti <sup>2</sup>, Selfi Renita Rusdji <sup>3</sup>

<sup>1</sup> S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>3</sup> Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Kemoterapi pada pasien keganasan payudara dapat menyebabkan gangguan kognitif. Sebuah studi menjelaskan bahwa terdapat 65% pasien dengan keganasan payudara mengalami gangguan kognitif akut dan 60% dari mereka mengalami penurunan kognitif terlambat

**Objektif:** Mengetahui gambaran fungsi kognitif pada penderita keganasan payudara yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling* sebanyak 44 orang. Penelitian ini berlangsung dari Maret 2020-Januari 2021.

**Hasil:** Sebanyak 75% subjek penelitian mengalami gangguan kognitif. Gangguan kognitif paling banyak ditemukan pada kelompok usia pertengahan dan pada tingkat pendidikan rendah, yaitu 100%. Gangguan kognitif mulai ditemukan pada kemoterapi kedua, paling banyak ditemukan pada kemoterapi ketiga dan keempat (18,2 %). Gangguan kognitif terjadi pada semua obat kemoterapi dan paling banyak ditemukan pada penggunaan obat kombinasi CAF.

**Kesimpulan:** Gangguan kognitif terbanyak ditemukan pada usia pertengahan dengan tingkat pendidikan yang rendah, pada subjek yang menjalani kemoterapi yang ketiga dan keempat, serta pada pemberian terapi kombinasi 5-Fluorouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide

**Kata kunci:** Keganasan payudara, kemoterapi, gangguan kognitif

#### Abstract

**Background:** Chemotherapy is a therapy on patients with breast malignancies can causes impaired cognitive function. A study explains that there are 65% of patients with breast malignancy experiencing acute cognitive impairment and 60% of them experiencing delayed cognitive decline.

**Objective:** to description of cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy at Dr. M. Djamil General Hospital, Padang.

**Methods:** This study was a descriptive study with a cross sectional study design and used simple random sampling. Total sample is 44 patients. This research was conducted on March 2020-January 2021.

**Results:** This study shows that 75% of subjects had cognitive impairment. Cognitive disorders mostly found in middle age and low education levels, namely 100%. It found since the second chemotherapy and mostly found in third and fourth chemotherapy (18,2%). Cognitive disorders found in all regiment patients, but mostly CAF combination.

**Conclusion:** Most cognitive impairment was found in middle age with a low level of education, in subjects who underwent the third and fourth chemotherapy, and in the administration of 5-Fluorouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide combination therapy.

**Keywords:** breast malignancy, chemotherapy, cognitive impairment

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Pemakaian obat kemoterapi dapat menyebabkan gangguan kognitif karena obat kemoterapi bersifat toksik terhadap sistem saraf

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Sebanyak 75% subjek penelitian yang sedang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang mengalami gangguan kognitif

## CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285375520818

E-mail: zakiyaifanaputri97@gmail.com

## ARTICLE INFORMATION

Received: April 29<sup>th</sup>, 2021Revised: June 11<sup>th</sup>, 2022Available online: August 28<sup>th</sup>, 2022

## Pendahuluan

Kemoterapi merupakan terapi yang dilakukan pada pasien dengan keganasan dengan menggunakan obat-obatan sitotoksik untuk menghambat pertumbuhan keganasan.<sup>1</sup> Pemberian terapi kemoterapi dapat menggunakan obat-obatan tunggal maupun kombinasi. Kemoterapi berbeda dengan terapi lainnya seperti pembedahan dan radioterapi yang sifatnya lokal. Kemoterapi bersifat sistemik.<sup>2</sup> Obat-obatan kemoterapi dapat menyebar keseluruh tubuh melalui aliran darah sehingga dapat memengaruhi sel-sel tubuh lain yang normal. Akibatnya sel-sel normal juga terganggu pertumbuhannya. Salah satu sel yang bisa terganggu adalah sel di *hippocampus*. Gangguan di *hippocampus* dapat menyebabkan terjadinya gangguan kognitif.<sup>3,4,5</sup>

Gangguan kognitif terjadi akibat efek toksik obat-obat kemoterapi. Kemoterapi dapat mengganggu proliferasi sel-sel tubuh yang normal sehingga menyebabkan gangguan pada sel. Efek toksik kemoterapi tersebut berupa depresi sumsum tulang, reaksi gastrointestinal (mual, muntah, ulserasi mukosa mulut, diare), gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, kardiotoxikitas, neurotoksisitas, reaksi alergi, dan infertilitas<sup>1</sup>. Salah satu efek kemoterapi yang berdampak bagi penderita adalah neurotoksisitas. Efek neurotoksisitas kemoterapi dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi kognitif.<sup>6,7</sup>

Pada penelitian *cross sectional* yang dilakukan pada wanita dengan keganasan payudara, gangguan kognitif ditemukan pada 75% pasien yang mendapat kemoterapi<sup>8,9</sup>. Penelitian lain menerangkan keganasan payudara merupakan keganasan dengan persentase tingkat kesembuhan terbanyak. Pasien keganasan payudara mengalami gangguan kognitif selama dan setelah perawatan memiliki prevalensi 35%-70%. Kasus keganasan pada anak didapatkan sepertiga mengalami gangguan kognitif. Studi *cross sectional* yang dilakukan pada peserta yang memiliki riwayat keganasan payudara didapatkan terjadi penurunan memori 40% lebih banyak dari

mereka yang tidak mengalami keganasan payudara.<sup>10</sup>

Sebuah studi lain menjelaskan bahwa terdapat 65% pasien dengan keganasan payudara mengalami gangguan kognitif akut dan 60% dari mereka mengalami penurunan kognitif terlambat. Dua puluh satu persen pasien keganasan payudara mengalami gangguan kognitif sebelum dilakukan kemoterapi. Studi *case control* dilakukan pada peserta dengan riwayat keganasan ditemukan gangguan kognitif dapat bertahan hingga 20 tahun setelah menjalani kemoterapi. Namun, penelitian lain menjelaskan bahwa gangguan kognitif pada pasien keganasan sebelum dan sesudah kemoterapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna.<sup>10</sup>

Dari penelitian sebelumnya yang dilakukan pada hewan, ditemukan bahwa penggunaan agen kemoterapi seperti *methotrexate* dalam dosis tinggi secara intravena menyebabkan terjadinya pengurangan aktivitas spontan dan menghambat respon suara dan getaran.<sup>8</sup> Penggunaan obat kemoterapi dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan pada *central nervous system*.<sup>11</sup> Penelitian lain menjelaskan bahwa agen kemoterapi yang digunakan dalam tatalaksana keganasan payudara seperti *cyclophosphamide*, *methotrexate*, and *5-fluorouracil* dapat mengganggu proliferasi sel *hippocampus* yang berfungsi untuk pembelajaran dan memori.<sup>12</sup> Gangguan kognitif pasca kemoterapi terjadi karena agen kemoterapi menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif akan memengaruhi *barrier* pembuluh darah, regulasi sitokin, DNA, serta hormon. Gangguan tersebut akan berpengaruh terhadap sel-sel otak.

Pada penderita keganasan yang menjalani kemoterapi terjadi apoptosis neuron di otak, perubahan struktur otak, penurunan plastisitas saraf, dan pemendekan telomer DNA. Adanya interaksi antara hal tersebut menyebabkan terjadinya disfungsi kognitif jangka panjang. Faktor lain yang juga berpengaruh terhadap gangguan kognitif adalah perubahan hormon dan polimorfisme gen.<sup>10</sup>

Saat ini belum ada penelitian tentang gambaran fungsi kognitif pada pasien keganasan yang menjalani kemoterapi di RSUP. DR. M. Djamil Padang. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai gambaran fungsi kognitif pada pasien keganasan payudara yang menjalani kemoterapi di RSUP. DR. M. Djamil Padang

## Metode

Jenis penelitian ini adalah deskriptif. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang sedang menjalani kemoterapi di unit kemoterapi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang sedang menjalani kemoterapi di unit kemoterapi RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi: pasien keganasan payudara yang ditatalaksana dengan kemoterapi dan pasien yang mampu membaca dan menulis. Kriteria eksklusi: usia lebih atau sama dengan 60 tahun, aphasia, metastasis otak, pertama kali melakukan kemoterapi, mendapat terapi radioterapi, tidak kooperatif menggunakan smartphone. Teknik pengambilan sampling adalah *simple random sampling*. Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan nomor surat: 160/KEPK/2020.

## Hasil

### Karakteristik Pasien

Pada tabel 1. didapatkan subjek penelitian sebanyak 44 orang. Usia subjek penelitian berdasarkan pengelompokan usia menurut Kemenkes RI adalah remaja 1 orang (2,2%), dewasa awal 7 orang (16%), dewasa akhir 22 orang (50%), dan usia pertengahan 14 orang (31,5%). Tingkat pendidikan subjek penelitian terbanyak adalah SLTA/ sederajat sebanyak 23 orang (52,3 %). Subjek penelitian terbanyak adalah subjek penelitian yang sedang menjalani kemoterapi keempat sebanyak 12 orang (27,3%).

Jenis kemoterapi terbanyak adalah kemoterapi dengan terapi kombinasi menggunakan 5-*Flourouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide* sebanyak 20 orang (55,6%).

Tabel 1. Karakteristik Pasien

| Karakteristik responden                            | n  | %    |
|----------------------------------------------------|----|------|
| Usia                                               |    |      |
| Remaja (12-25)                                     | 1  | 2,2  |
| Dewasa awal (26-35)                                | 7  | 16   |
| Dewasa akhir (36-45)                               | 22 | 50   |
| Usia pertengahan (46-59)                           | 14 | 31,8 |
| Tingkat pendidikan                                 |    |      |
| SD/Sederajat                                       | 5  | 11,4 |
| SLTP/Sederajat                                     | 2  | 4,5  |
| SLTA/Sederajat                                     | 23 | 52,3 |
| Perguruan tinggi                                   | 14 | 31,8 |
| Kemoterapi yang telah dilakukan                    |    |      |
| Kemoterapi ke-2                                    | 6  | 13,6 |
| Kemoterapi ke-3                                    | 10 | 22,7 |
| Kemoterapi ke-4                                    | 12 | 27,3 |
| Kemoterapi ke-5                                    | 5  | 11,4 |
| Kemoterapi ke-6                                    | 6  | 13,6 |
| Kemoterapi > 6                                     | 5  | 11,4 |
| Jenis kemoterapi                                   |    |      |
| Tunggal                                            | 8  | 18,2 |
| <i>Docetaxel</i>                                   | 8  | 100  |
| Kombinasi                                          | 36 | 81,8 |
| <i>5-Flourouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide</i> | 20 | 55,6 |
| <i>Paclitaxel-Cisplatin</i>                        | 8  | 22,2 |
| <i>Paclitaxel-Doxorubicin</i>                      | 3  | 8,3  |
| <i>Docetaxel-Doxorubicin</i>                       | 5  | 13,9 |
| Total                                              | 44 | 100  |

Tabel 2. Fungsi Kognitif Pasien Keganasan Payudara yang Menjalani Kemoterapi berdasarkan skor MoCA-INA

| Skor MoCA | n  | %   |
|-----------|----|-----|
| Normal    | 11 | 25  |
| Terganggu | 33 | 75  |
| Total     | 44 | 100 |

### Fungsi Kognitif Pasien Keganasan Payudara yang Menjalani Kemoterapi

Pada tabel 2. didapatkan subjek penelitian dengan fungsi kognitif normal sebanyak 11 orang (25%) dan mengalami gangguan kognitif sebanyak 33 orang (75%).

Tabel 3. Fungsi Kognitif Pasien Berdasarkan Tingkat Usia

| Tingkat Usia     | Derajat Fungsi Kognitif |      |           |      |
|------------------|-------------------------|------|-----------|------|
|                  | Normal                  |      | Terganggu |      |
|                  | n                       | %    | n         | %    |
| Remaja           | 1                       | 100  | 0         | 0    |
| Dewasa Awal      | 6                       | 85,7 | 1         | 14,3 |
| Dewasa Akhir     | 4                       | 18,2 | 18        | 81,8 |
| Usia Pertengahan | 0                       | 0    | 14        | 100  |
| Total            | 11                      | 25   | 33        | 75   |

Pada tabel 3. didapatkan subjek penelitian yang mengalami gangguan fungsi kognitif merupakan subjek penelitian yang berusia mulai dari dewasa awal sampai dewasa akhir. Gangguan kognitif terbanyak dialami subjek penelitian adalah pada usia pertengahan. Tidak ditemukan gangguan kognitif pada subjek penelitian dalam rentang usia remaja. Pada rentang usia dewasa awal sebanyak 6 orang (85,7%) subjek penelitian memiliki fungsi kognitif normal dan 1 orang (14,3%) mengalami gangguan kognitif. Pada rentang usia dewasa akhir sebanyak 4 orang (18,2%) memiliki fungsi kognitif normal dan 18 orang (81,8%) mengalami gangguan kognitif. Pada rentang usia pertengahan didapatkan sebanyak 14 orang (100%) mengalami gangguan kognitif.

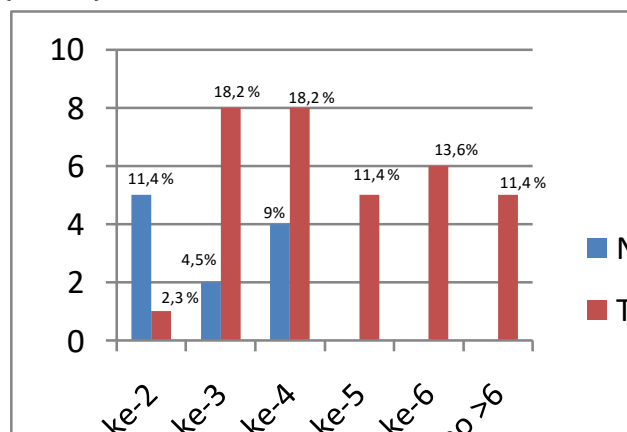
Tabel 4. Fungsi Kognitif Pasien Berdasarkan Tingkat pendidikan

| Tingkat Pendidikan | Derajat Fungsi Kognitif |      |           |      |
|--------------------|-------------------------|------|-----------|------|
|                    | Normal                  |      | Terganggu |      |
|                    | n                       | %    | n         | %    |
| SD/Sederajat       | 0                       | 0    | 5         | 100  |
| SLTP/Sederajat     | 0                       | 0    | 2         | 100  |
| SLTA/Sederajat     | 5                       | 21,7 | 18        | 78,3 |
| Perguruan Tinggi   | 6                       | 42,7 | 8         | 57,1 |
| Total              | 11                      | 25   | 33        | 75   |

Pada tabel di atas didapatkan bahwa pada tingkat pendidikan yang rendah (SD dan SLTP) semua subjek penelitian mengalami gangguan kognitif. Subjek penelitian dengan tingkat pendidikan SD/ sederajat mengalami gangguan. Subjek penelitian dengan tingkat pendidikan SLTA/ sederajat memiliki fungsi kognitif normal 5 orang (21,7%) dan mengalami gangguan kognitif 18 Orang (78,3%). Subjek penelitian dengan tingkat pendidikan setara perguruan tinggi memiliki fungsi kognitif normal 6 orang (42,9%) dan gangguan kognitif 8 orang (57,1%).

### Fungsi Kognitif Penderita Keganasan Payudara berdasarkan Jumlah Kemoterapi

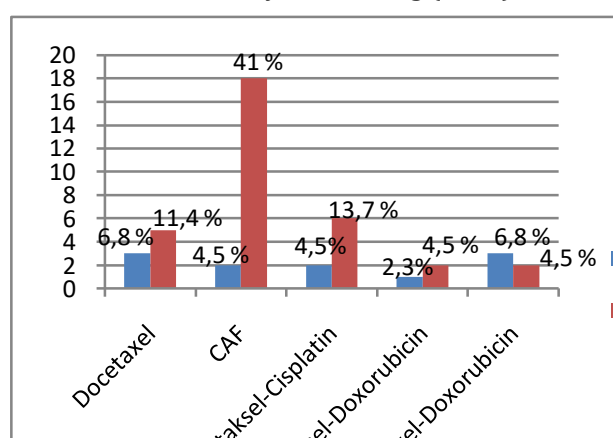
Pada grafik 1. didapatkan subjek penelitian mengalami gangguan kognitif sejak kemoterapi kedua.. Subjek penelitian yang menjalani kemoterapi kelima hingga lebih dari enam tidak ditemukan adanya fungsi kognitif normal. Fungsi kognitif normal paling banyak ditemukan pada kemoterapi kedua yaitu 5 orang (11,4 %). Gangguan kognitif paling banyak ditemukan pada kemoterapi ketiga dan keempat yaitu 8 orang (18,2 %).



Grafik 1. Grafik Fungsi Kognitif Pasien Keganasan Payudara Berdasarkan Jumlah Kemoterapi

### Fungsi Kognitif Pasien Berdasarkan Obat Kemoterapi yang digunakan

Pada grafik 2. didapatkan pasien mengalami gangguan kognitif pada pemberian semua obat kemoterapi. Gangguan kognitif paling banyak ditemukan pada pemberian 5-fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide (CAF) sebanyak 18 orang (41 %). Fungsi kognitif normal terbanyak ditemukan pada pemberian obat kemoterapi dosis tunggal docetaxel dan pemberian obat kombinasi docetaxel-doxorubicin yaitu 3 orang (4,5%).



Grafik 2. Grafik fungsi kognitif penderita keganasan payudara berdasarkan obat kemoterapi yang digunakan

## Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dan sesuai dengan kriteria sampel adalah 44 orang. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 33 orang (75%) subjek penelitian mengalami gangguan kognitif. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Deprez (2012) yang menjelaskan bahwa gangguan kognitif ringan (*mild cognitive disorder*) merupakan gangguan kognitif yang sering terjadi pada pasien yang menjalani kemoterapi<sup>11</sup>. Obat kemoterapi dapat menembus sawar otak, merusak neuron otak, merusak DNA sehingga akan menginduksi terjadinya stres oksidatif yang akan mengakibatkan terganggunya fungsi kognitif.<sup>12</sup> Briones (2011) menjelaskan dalam penelitiannya bahwa agen kemoterapi dapat menyebabkan penurunan proliferasi sel *hippocampus* dan perubahan pada histon di *hippocampus*.<sup>8</sup> Asher (2015) juga menjelaskan dalam penelitiannya bahwa agen kemoterapi akan merangsang terbentuknya *neurostimulant* (*methylphenidate* dan *modafinil*) yang dapat menyebabkan berkurangnya fungsi atensi dan memori.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa subjek penelitian mengalami gangguan kognitif pada kelompok usia dewasa awal, dewasa akhir, dan usia pertengahan. Tidak ditemukan gangguan kognitif pada kelompok usia remaja. Gangguan kognitif terbanyak dialami pada usia dewasa akhir. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fadhia (2014). Dalam penelitiannya dijelaskan bahwa pada usia lanjut terjadi penurunan pasokan glukosa serta oksigen yang merupakan sumber nutrisi utama metabolisme otak karena berkurangnya berbagai cadangan homeostatik. Hal inilah yang dapat mengganggu jalur metabolik otak sehingga terjadi gangguan fungsi kognitif.<sup>14</sup> Mongsidi (2012) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa usia memiliki pengaruh terhadap gangguan kognitif. Hal ini dikarenakan oleh semakin bertambahnya usia akan terjadi perubahan dan penurunan fungsi anatomi, seperti semakin menyusutnya otak, serta terjadi perubahan biokimiawi pada sistem saraf pusat sehingga menyebabkan penurunan fungsi kognitif.<sup>15</sup> Liu (2018) melakukan penelitian pada pasien dengan keganasan payudara menggunakan kuesioner MMSE (*mini-mental state examination*), RM (*retrospektif memory*), dan PM (*prospektif*

*memory*). Dalam penelitiannya dijelaskan bahwa pada kuesioner MMSE didapatkan pasien dengan usia lebih tua memiliki fungsi kognitif lebih rendah daripada pasien berusia lebih muda. Pada kuesioner RM dan PM didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan tingkat fungsi kognitif yang bermakna pada pasien usia tua dan muda.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa subjek penelitian dengan gangguan kognitif terbanyak ditemukan pada tingkat pendidikan rendah (SD dan SLTP). Pada tingkat pendidikan ini tidak ditemukan subjek penelitian dengan fungsi kognitif normal. Pada tingkat pendidikan tinggi (SLTA dan PT) ditemukan subjek penelitian yang memiliki fungsi kognitif normal. Fungsi kognitif normal terbanyak ditemukan pada tingkat pendidikan perguruan tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaur (2014), yaitu penurunan fungsi kognitif berhubungan dengan tingkat pendidikan dengan  $p \leq 0,005$ .<sup>17</sup> Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mongsidi (2012), yang menjelaskan bahwa responden dengan tingkat pendidikan lebih dari sembilan tahun, memiliki hasil MMSE yang tergolong normal. Tingkat pendidikan yang lebih tinggi menyebabkan seseorang lebih cenderung melakukan pemeliharaan kesehatan yang lebih baik sehingga akan mampu mempertahankan hidupnya lebih lama.<sup>14</sup> Allen (2017) juga menjelaskan dalam penelitiannya bahwa pasien dengan tingkat pendidikan lebih tinggi memiliki risiko lebih kecil mengalami gangguan kognitif karena orang dengan pendidikan tinggi lebih banyak belajar dan berpikir daripada orang dengan pendidikan rendah.<sup>18</sup> Wazqor (2019) menjelaskan bahwa tingkat pendidikan merupakan prediktor dari gangguan kognitif. Tingkat pendidikan berhubungan dengan neurodegeneratif dan dapat memengaruhi berat otak. Orang yang berpendidikan lebih tinggi memiliki berat otak yang lebih dan lebih mampu untuk memperbaiki dan meregenerasi neuron di otak dibandingkan dengan orang yang berpendidikan rendah sehingga fungsi kognitifnya cenderung lebih baik.<sup>19</sup>

Pada penelitian didapatkan subjek penelitian mengalami gangguan kognitif sejak kemoterapi kedua dilakukan. Pada kemoterapi kedua hingga keempat ditemukan adanya fungsi kognitif yang normal. Pada kemoterapi kelima hingga lebih dari



enam tidak ditemukan adanya fungsi kognitif normal pada subjek penelitian. Hal tersebut menjelaskan bahwa semakin sering terpapar obat-obat kemoterapi semakin berat gangguan fungsi kognitif yang diderita. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa domain fungsi kognitif yang terganggu paling banyak adalah memori dan bahasa pada kemoterapi kedua hingga keenam. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Helleday (2017) mengatakan bahwa zat-zat kimia yang diberikan untuk terapi keganasan tersebut bersifat toksik terhadap sistem saraf atau disebut juga dengan neurotoksik. Paparan terus menerus dari zat yang bersifat neurotoksik dapat menyebabkan gangguan kognitif.<sup>20</sup> Hodgson (2013) menjelaskan dalam penelitiannya bahwa pasien yang mendapat agen kemoterapi lebih banyak cenderung akan mengalami penurunan pada fungsi memori, atensi, dan fungsi bahasa karena agen kemoterapi dapat mengganggu sel di *hippocampus* yang berperan dalam pengaturan memori, perilaku, dan emosi.<sup>21</sup> Bukowski (2020) juga menjelaskan bahwa agen kemoterapi dapat memengaruhi sel normal di otak. Agen kemoterapi dapat menginduksi terjadinya apoptosis sel. Jika terpapar agen kemoterapi lebih banyak akan terjadi kerusakan DNA di otak sehingga proses DNA-repair pada jaringan otak akan terganggu.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian memiliki fungsi kognitif dengan tingkat yang berbeda dilihat dari obat kemoterapi yang digunakan. Tidak ditemukan subjek penelitian yang mengalami gangguan kognitif berat. Fungsi kognitif normal dan gangguan kognitif ringan dialami oleh subjek penelitian diterapi dengan *docetaxel*, *paclitaxel-doxorubicin*, *docetaxel-doxorubicin*, dan *paclitaxel-cisplatin*. Fungsi kognitif ringan dan gangguan kognitif ringan-sedang dialami oleh subjek penelitian yang mendapatkan terapi kombinasi *5-flourouracil-doxorubicin-cyclophosphamide*.

Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa pada penggunaan obat kemoterapi satu jenis terjadi gangguan pada domain bahasa, memori, dan berpikir abstrak. Pada penggunaan obat kemoterapi dua jenis terjadi gangguan pada domain bahasa, memori, dan atensi. Pada penggunaan obat kemoterapi tiga jenis terjadi gangguan pada domain visuospasial, bahasa, memori, dan atensi. Hal ini sesuai dengan

penelitian yang dilakukan oleh Cerulla (2017) bahwa pemberian *5-flourouracil*, *epirubicin*, and *cyclophosphamide* (FEC) dapat mengganggu fungsi kognitif karena dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan terganggunya proliferasi sel di girus dentate. Obat golongan taxanes (*docetaxel* dan *paclitaxel*) juga dapat melewati sawar darah otak dalam jumlah yang sedikit dan jika dikombinasikan dengan salah satu atau lebih obat *5-flourouracil*, *epirubicin*, and *cyclophosphamide* (FEC) dapat menyebabkan fungsi kognitif yang lebih berat.<sup>23</sup>

Lyon (2011) menjelaskan dalam penelitiannya bahwa *cyclophosphamide* dapat menyebabkan berkurangnya proliferasi *neural progenitors* pada girus dentate di *hippocampus*. *Neural progenitors* berfungsi dalam pembentukan neuron-neuron baru yang berperan dalam proses belajar dan memori sehingga dapat terjadi gangguan pada fungsi memori, bahasa, dan atensi.<sup>24</sup> Long (2011) juga melakukan penelitian pada tikus dengan memberikan kombinasi obat *5-flourouracil-cyclophosphamide* memiliki tingkat memory yang lebih rendah dari tikus lain yang diberikan salah satu agen kemoterapi.<sup>25</sup> El-Agamy (2019) menjelaskan bahwa *doxorubicin* dapat meningkatkan stress oksidatif, neuroinflamasi, dan apoptosis, serta menurunkan neurogenesis dan *neurotransmitters levels*. *Doxorubicin* akan mengganggu ikatan guanin dan sitosin pada DNA sehingga terjadi kerusakan DNA.<sup>26</sup>

## Simpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan Subjek penelitian terbanyak mengalami gangguan kognitif paling banyak ditemukan pada usia pertengahan dan tingkat pendidikan rendah serta pada kemoterapi ketiga dan keempat. Gangguan kognitif terbanyak ditemukan pada pemberian terapi kombinasi 5-Flourouracil-Doxorubicin-Cyclophosphamide.

## Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. Anwar AD, Harsono AB, Sasotya RMS, Amarullah MN, Hidayat D, editors. Prinsip dasar kemoterapi BCCOG. Bandung: Sagung Seto; 2013. p. 260.
2. Palumbo MO, Kavan P, Jr WHM, Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy:

- achievements and challenges that lie ahead. *Frontiers in Pharmacology*. 2013; 57(4): 1-8. doi: 10.3389/fphar.2013.00057.
3. Bagnall-Moreau C, Chaudhry S, Salas-Ramirez K, Ahles T, Hubbard K. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Increased Inflammation and Oxidative Damage in the Hippocampus. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7159-72. doi: 10.1007/s12035-019-1589-z.
  4. Elbeltagy M, Mustafa S, Umka. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent. 2012;208(1):112-117. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.017.
  5. Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain MC. Chemotherapy-Related Neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(9):81. doi: 10.1007/s11910-016-0686-x.
  6. Gokal K, Munir F, Ahmed S, Kancherla K, Wallis D. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial. *PLoS One*. 2018;13(11):1-23. doi: 10.1371/journal.pone.0206874
  7. Anita dan Sukamti T. Pengaruh pemberian booklet kemoterapi terhadap kemampuan perawatan diri penderita keganasan payudara pasca kemoterapi di ruang bedah Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal kesehatan*. 2016; 7(1): 26-33. doi: 10.26630/jk.v7i1.115
  8. Briones TL, Woods J. Chemotherapy-induced cognitive impairment is associated with decreases in cell proliferation and histone modifications. *BMC Neurosci*. 2011; 12(1) :124. doi: 10.1186/1471-2202-12-124
  9. Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, Clair DKS, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment ("chemobrain"), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *BBA - Molecular Basis of Disease*. 2019; 1865: 1088-1097. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.02.007
  10. Muniyandi DK, Ganesan RM, Meenakshisundaram M, Palanichamy S. Effect of cancer chemotherapy on cognitive function. *Int J Cancer Res*. 2018;14(2):52-7. doi: 10.3923/ijcr.2018.52.57
  11. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Hecke WV, et al. Longitudinal Assessment of chemotherapy induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive function. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(3): 274-281. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8571.
  12. Asher A, Myers JS. The effect of cancer treatment on cognitive function. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2015; 13(7):441-50. <https://www.hematologyandoncology.net/archives/july-2015/the-effect-of-cancer-treatment-on-cognitive-function/>
  13. Fadhia N, Ulfiana E, Ismono S. hubungan fungsi kognitif dengan kemandirian dalam melakukan activities of daily living (ADL) pada lansia di UPT PSLU Pasuruan. *Indonesian Journal of Community Health Nursing*, 1(1). doi: 10.20473/ijchn.v1i1.11888
  14. Mongsidi R, Tumewah R, Kembuan M. profil penurunan fungsi kognitif pada lansia di yayasan-yayasan manula di Kecamatan Kawangkoan. *E-Clinic*. 2013; 1(1). doi: 10.35790/eci.v1i1.3297
  15. Liu Z, Han X, Tian C, Chen J, Lei L, Liang Q, et al. A study on the relationship between chemotherapy-induced cognitive impairment and age patient with breast cancer. *JBUN*. 2018; 23(6): 1601-1605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610783/>
  16. Kaur J, Sidhu B, Sibia R, Kaur B. prevalence of mild cognitive impairment among hospital patients aged 65 and above. *Delhi Psychiatry Journal*. 2014; 17(1) :60-64.
  17. Allen DH, Myers S, Jansen CE, Ah DV. Assessment and management of cancer-and cancer treatment-related cognitive impairment. *J Nurse Pract*. 2018; 14(4): 217-224. doi: 10.1016/j.nurpra.2017.11.026
  18. Hodgson K, Hutchinson A, Wilson C, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effect of chemotherapy on cognition in patient with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(3): 297-304. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001.
  19. Wazqar DY. Cognitive Dysfunction and Its Predictors in Adult Patients with Cancer Receiving Chemotherapy: A Cross-Sectional Correlational Study. *J Nurs Res*. 2019;27(6):1-8. doi: 10.1097/jnr.0000000000000340.
  20. Helleday, T. Chemotherapy induced toxicity-a secondary effect cause by releasing DNA. *Annals of Oncology*. 2017; 28(9): 2054-2055. doi: 10.1093/annonc/mdx349.
  21. Hodgson K, Hutchinson A, Wilson C, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effect of chemotherapy on cognition in patient with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(3): 297-304. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.001.
  22. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3233. doi: 10.3390/ijms21093233
  23. Cerulla N, Arcusa A, Navarro JB, Garolera M, Enero C, Chico G, Morales LF. Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(1):179-187. doi: 10.1007/s10549-017-4240-6.
  24. Lyons L, ElBeltagy M, Bennett G, Wigmore P. The effects of cyclophosphamide on hippocampal cell proliferation and spatial working memory in rat. *PLoS One*. 2011;6(6):1-5. doi: 10.1371/journal.pone.0021445
  25. Long MJ, Lee GD, Bell BK, Spangler EL, Perez EJ, Longo DL, et al. Preserved learning and memory following 5-fluorouracil and cyclophosphamide treatment in rats. *NIH Public Access*. 2011; 100(1): 205-211. doi: 10.1016/j.pbb.2011.08.012
  26. El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Esmat A, Azab SS. Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 84(1): 1-14. doi: 10.1007/s00280-019-03827-0.