

KARYA ILMIAH PARIPURNA

**PERBANDINGAN PENGARUH BUAH BIT (*Beta vulgaris*) DENGAN IKAN
BELANAK (*Mugil sp*) TERHADAP JUMLAH LEKOSIT DARAH PADA
PENDERITA LEKOPENI AKIBAT KEMOTERAPI**



Oleh

dr. Edi Santoso Suryawan

Pembimbing :

dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk

BAGIAN BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

RUMAH SAKIT DR. KARIADI

SEMARANG

2006

UPT-PUSTAK-UNDIP

No. Daft: 4213/7/FR/c.

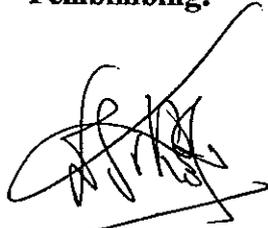
Tgl. : 3 - 10 - 06

HALAMAN PENGESAHAN

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

Semarang, April 2006

Pembimbing:



dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBOnk

NIP: 130 675 341

Menyetujui,

Ketua Program Studi Laboratorium Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Semarang



Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU

NIP: 131 757 921

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan rahmat dan restu-Nya kami mampu menyelesaikan tugas Karya Ilmiah Paripurna sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna walaupun kami telah berusaha menyusunnya semaksimal mungkin. Hal ini semata-mata karena ketidakmampuan dan keterbatasan kami. Namun berkat dorongan, bimbingan dan bantuan guru-guru, keluarga, dan teman-teman kami maka tulisan ini dapat terwujud dan terselesaikan.

Oleh karena ini, perkenankanlah kami pada kesempatan ini mengucapkan rasa hormat dan terima kasih kami kepada:

1. dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBOnk, baik selaku pembimbing penulisan KIP ini maupun sebagai Kepala Bagian Ilmu Bedah FK-UNDIP Semarang yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyusunan karya ilmiah ini maupun petunjuk dan arahan selama kami menempuh pendidikan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti program pendidikan spesialisasi.
3. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan dan kerjasama yang baik selama masa pendidikan kami.
4. Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, selaku Ketua Program Studi PPDS-I Ilmu Bedah FK-UNDIP yang telah membimbing dan mendidik kami.
5. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Bedah FK-UNDIP Semarang yang sangat kami hormati: Dr. Darsito, SpB-KBD; DR.Dr. Rudy Yuwana, SpB, SpU; DR.Dr. Rifki Muslim, SpB, SpU; Dr.H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS; Prof. DR.Dr. H.A.Faik Heyder, SpB,SpBTV; Prof. DR.Dr. I. Riwanto, SpB-

KBD; Dr. Karsono Mertowidjojo, SpB,SpBP; Dr. Yulianto Suwardi, SpB, SpBA; Dr. H.Soebianto, SpB-KONK; Dr. Johnny Sjooeib, SpB-KBD; Dr. Bambang Sutedja, SpB,SpBO,FICS; Dr. Ardy Santosa, SpU; Dr. M.Mulyono, SpB-KBD; Dr. Sahal Fatah, SpB,SpBTV; Dr. Benny Issakh, SpB-KONK; Dr. M. Adi Soedarso, SpU; Dr. Nadjatullah, SpBP; Dr. Darwito,SH, SpB,SpBONK; Dr.Gunadi K, SpBS; DR.Dr. Zaenal Muttaqien, SpBS; Dr. Erie BPS Andar, SpBS atas semua didikan ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama masa pendidikan.

6. Ayah dan Ibu kami tercinta yang selalu membantu dengan doa dan nasihat serta semangat baik kepada kami maupun keluarga kami.
7. dr. Maryani, atas segala doa, kesetiaan, pengorbanan, pengertian dan dukungannya.
8. Ian, Kiki dan Andi tercinta yang selalu menjadi cahaya mata dan cahaya hati, yang senantiasa mendoakan ayahnya.
9. Rekan-rekan residen PPDS-I Ilmu Bedah FK-UNDIP, atas kerjasamanya dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
10. Dr. Emerson B Masli, Dr. Hery Unggul, Dr. Rizki Diposarosa, Dr. Cahyo Handaru, Dr. Yunada, Dr. Imam K, rekan kami yang selalu terbuka membantu dan menolong kami saat dibutuhkan, serta memberi dukungan yang sangat berarti bagi kami.

Akhirnya penulis berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan rahmatNya kepada semua pihak yang telah membantu kami selama masa pendidikan dan penyelesaian karya ilmiah ini. Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi dunia pendidikan dan ilmu kedokteran, serta dapat menambah pengetahuan bagi yang membutuhkan.

Semarang, April 2006

Edi Santoso Suryawan

Daftar Isi

Halaman judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar isi	v
Daftar Gambar	vii
Daftar Tabel	vii
Daftar Grafik	viii
Bab I	
Pendahuluan	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Perumusan masalah	2
C. Tujuan penelitian	2
D. Manfaat penelitian	3
Bab II	
Tinjauan pustaka	4
A. TERAPI KANKER DAN KEMOTERAPI	4
B. GRANULOPOEISIS DAN LEKOPENI	4
B.a. Fisiologi granulopoeisis	4
B.b. Fungsi Sel-sel Darah Putih (Leukosit)	6
B.c. Faktor-faktor pengaruh pada granulopoeisis	7
C. Mekanisme dan efek samping kemoterapi	9
D. Lekopeni	12
E. Ikan Belanak (<i>Mugil sp</i>)	14
F. Buah Bit (<i>Beta vulgaris</i>)	16
G. Granulopoesis, Ikan Belanak dan Buah Bit	17
H. Kerangka Konsep	19
Bab III	
Hipotesis penelitian	20
Bab IV	
Metodologi penelitian	21
A. Desain penelitian	21
B. Tempat dan waktu	21

	C. Subyek penelitian	21
	D. Tehnik sampling	21
	E. Identifikasi variabel	22
	F. Definisi operasional variabel	22
	G. Alur penelitian	23
	H. Pengumpulan dan analisis data	23
Bab V	Hasil Penelitian	24
	A. Deskripsi Sampel	24
	B. Hasil Analisa Statistik	27
Bab VI	Pembahasan	31
Bab VII	Simpulan dan Saran	34
	A. Simpulan	34
	B. Saran	34
	Daftar pustaka	35
	Lampiran	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 1	Diagram Granulopoeisis	6
Gambar 2	Beta vulgaris (<i>common beet, sugar beet</i>)	18
Gambar 3	Mugil sp (<i>greenback mullet dan squaretail mullet</i>)	18

DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel 1	Kandungan zat gizi ikan belanak per 100 gram	14
Tabel 2	Kandungan vitamin, mineral dan asam amino ikan belanak per 100 gram	15
Tabel 3	Sebaran responden berdasar jenis kelamin	24
Tabel 4	Sebaran responden berdasar usia	24
Tabel 5	Sebaran jenis regimen khemoterapi yang diberikan kepada responden	26
Tabel 6	Sebaran responden berdasar siklus khemoterapi terakhir	26
Tabel 7	Keluhan akibat perlakuan	27
Tabel 8	Independent sample test untuk kadar leukosit pada kedua perlakuan	27
Tabel 9 :	Paired Samples Test untuk kadar leukosit sebelum dan sesudah pemberian buah bit	28
Tabel 10 :	Paired Samples Test untuk kadar leukosit sebelum dan sesudah pemberian Ikan belanak	28
Tabel 11 :	Peningkatan leukosit pada perlakuan 1 (konsumsi buah bit)	29
Tabel 12 :	Peningkatan leukosit pada perlakuan 2 (konsumsi ikan belanak)	29
Tabel 13 :	Independent Samples Test untuk Peningkatan leukosit pada kedua perlakuan	30

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1	Sebaran responden berdasar pekerjaan 25
Grafik 2	Sebaran responden berdasar diagnosa klinis 25
Grafik 3	Perbandingan kadar leukosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua perlakuan 31
Grafik 4	Perbandingan 'mean' angka peningkatan leukosit pada kedua perlakuan 31

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penanganan terhadap penyakit kanker tergantung bentuk malignitas (tipe histopatologi) dan luasnya proses (stadium) dapat terdiri atas bedah, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, imunoterapi atau kemungkinan kombinasi dari terapi-terapi tersebut.¹

Kemoterapi, yang merupakan salah satu modalitas terapi dalam penanganan kanker, sering menimbulkan efek samping berupa lekopeni/ netropeni.² Data mengenai terjadinya netropenia dalam pengobatan kanker secara keseluruhan belum tersedia. Namun suatu penelitian mengungkapkan terjadinya efek samping ini sebesar 64,4% pada terapi limfoma Non-Hodgkin dengan menggunakan regimen CHOP/ MACOP-B dan 56,6% pada terapi karsinoma mammae stadium dini dengan menggunakan regimen CAF/CMF.³

Terjadinya lekopeni ditengah-tengah jadwal pemberian kemoterapi akan menjadikan tidak terpenuhinya syarat pemberian kemoterapi sehingga mengakibatkan ditundanya pemberian kemoterapi lanjutan. Penundaan pemberian kemoterapi lanjutan akan berdampak pada kualitas hasil kemoterapi dan kondisi lekopeni ini harus segera ditanggulangi karena dapat menyebabkan terjadinya *febrile neutropenia*.⁴

Penanganan lekopeni yang diakibatkan pemberian obat-obat kemoterapi biasanya dengan pemberian G-CSF/ GM-CSF yang harganya cukup mahal.⁵

Suatu penelitian dengan memberikan ikan belanak (*mugil sp*) dikombinasi dengan buah bit (*beta vulgaris*) diketahui dapat meningkatkan jumlah lekosit (700-5800/mm³) pada penderita lekopeni akibat pemberian obat-obat kemoterapi. Hasil ini sangat menguntungkan dikarenakan baik ikan belanak maupun buah bit merupakan bahan yang murah, mudah di dapat dan dengan cara pemberian yang mudah diterima.⁶

Dari latar belakang diatas ingin diketahui pengaruh dari buah bit (*Beta vulgaris*) dan ikan belanak (*Mugil sp*) yang diberikan secara tunggal pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.

B. RUMUSAN MASALAH

- Adakah pengaruh pemberian ikan belanak (*Mugil sp*) terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
- Adakah pengaruh pemberian buah bit (*Beta vulgaris*) terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
- Bagaimana perbandingan pengaruh ikan belanak dengan buah bit terhadap jumlah lekosit penderita lekopeni akibat kemoterapi.

C. TUJUAN

Umum :

- Menggali potensi sumber daya alam dan cara tradisional dalam upaya meningkatkan pelayanan kesehatan.
- Mendapatkan informasi tentang alternatif baru dalam menanggulangi lekopeni akibat kemoterapi.

Khusus :

- Mengetahui pengaruh pemberian ikan belanak (*Mugil sp*) terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
- Mengetahui pengaruh pemberian buah bit (*Beta vulgaris*) terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
- Mengetahui perbandingan pengaruh ikan belanak dengan buah bit terhadap jumlah lekosit penderita lekopeni akibat kemoterapi

D. MANFAAT PENELITIAN

- Sebagai masukan tentang alternatif baru penanganan lekopeni akibat kemoterapi.
- Sebagai masukan kepada pembuat kebijakan/ protokol penatalaksanaan pengobatan dengan kemoterapi.
- Sebagai masukan terhadap penelitian-penelitian lanjutan yang akan dilakukan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TERAPI KANKER DAN KEMOTERAPI

Terapi kanker pada umumnya mempunyai tujuan kuratif, yang dimaksudkan untuk membebaskan penderita dari penyakit kanker, dan paliatif, yang bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup, mengatasi komplikasi yang terjadi dan mengurangi atau meringankan keluhan. Terapi utama meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, hormonalterapi, immunoterapi atau merupakan kombinasi diantara pilihan-pilihan terapi tersebut. Biasanya diberikan secara sekuensial, karena baik secara bedah, radioterapi maupun kemoterapi akan berakibat menurunnya immunitas penderita.^{1, 7-10}

Pada penyakit-penyakit keganasan yang sifatnya lokal dapat diupayakan terkontrol dengan tindakan bedah dan radioterapi, namun kapasitas terapeutiknya terbatas dengan telah adanya mikrometastasis. Untuk itu peranan khemoterapi menjadi sangat penting untuk menanggulangi adanya metastasis.^{8,9}

Kemoterapi merupakan salah satu pilihan dalam pengobatan kanker yang menggunakan obat-obat anti kanker atau sitostatika yaitu golongan obat yang dapat menghambat pertumbuhan kanker bahkan dapat membunuh sel kanker. Umumnya obat sitostatika sangat toksik, sehingga penggunaannya harus hati-hati dan atas indikasi yang tepat. Pemberian obat sitostatika dapat diberikan sebagai terapi utama maupun sebagai terapi ajuvan atau neo-ajuvan.^{7,9,10}

Toksisitas obat sitostatika pada jaringan normal tergantung pada dosis dan frekwensi pemberian obat.¹⁻⁴

B. GRANULOPOEISIS DAN LEKOPENI

a. Fisiologi granulopoeisis

Didalam tubuh manusia, sel darah putih (SDP) bersama sel darah merah (SDM) dan trombosit sebagian besar diproduksi didalam sumsum tulang. Sel darah

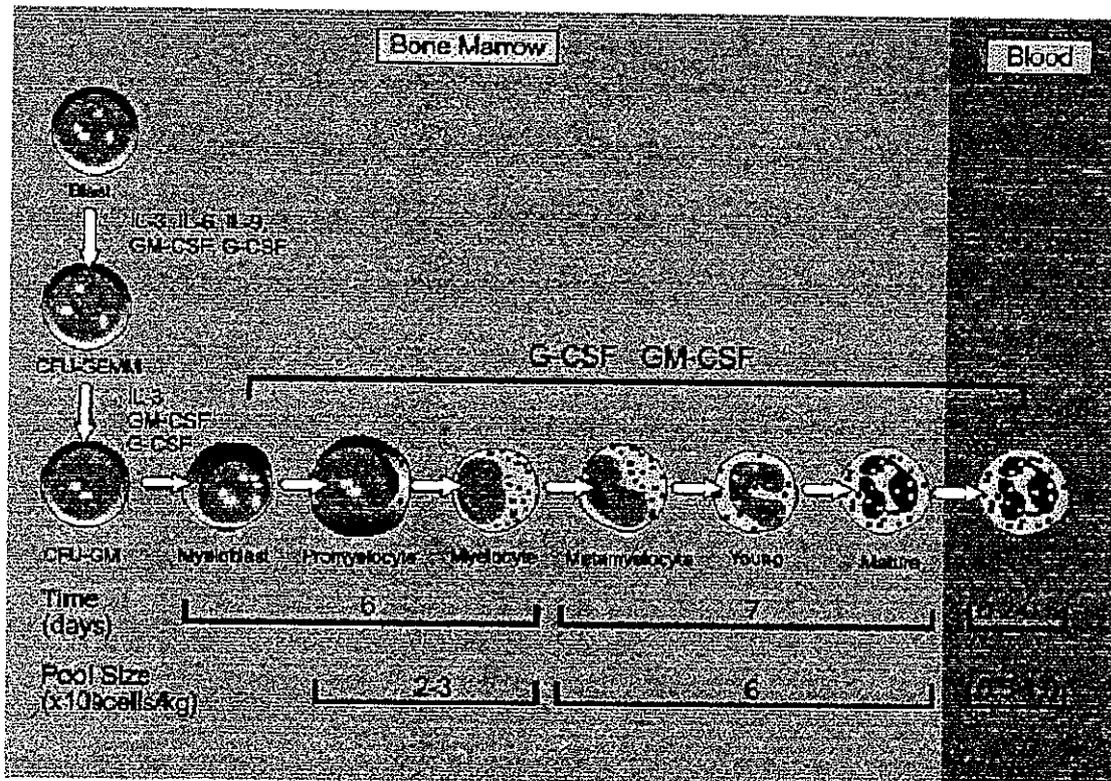
putih/ leukosit berasal dari stem cell yang akan terdiferensiasi menjadi sel-sel yg bersifat pluripoten (*uncommitted stem cell*) dan sel-sel unipoten (*committed stem cell*) melalui proses yang disebut granulopoiesis. Stem sel yang pluripoten selanjutnya akan membentuk pula stem sel unipoten monoblast (diferensiasi akhir disebut monosit/ makrophag), mieloblast (sel-sel PMN/ granulosit), limfoblast (limfosit), eritroblast (eritrosit) dan megakarioblast (trombosit)¹¹⁻¹³.

Sumsum tulang akan bereaksi terhadap rangsang eksternal spesifik antara lain adanya hipoksia akan meningkatkan produksi SDM, adanya infeksi bakteri akan meningkatkan jumlah granulosit dalam sirkulasi dan adanya invasi parasit akan meningkatkan pelepasan eosinofil, monosit dsb. Respon tersebut diperantarai oleh sejumlah sitokine, yang bekerja sendiri-sendiri atau bersama-sama, dan berfungsi pada perkembangan sel dalam berbagai tahapan.¹³

Dalam kondisi fisiologis, terdapat keseimbangan antara jumlah granulosit yang diproduksi sumsum tulang dengan yang terdapat dalam sirkulasi dan jaringan. Proliferasi prekursor dan pelepasan sel netrofil matang kedalam sirkulasi dapat meningkat secara signifikan bila terjadi stress baik yang fisiologis maupun patologis.¹³

Prekursor netrofil dalam sumsum tulang dibagi dalam kelompok mitotik (proliferasi) dan kelompok pasca mitotik (non proliferasi). Kelompok mitotik terdiri dari mieloblast, promielosit dan mielosit. Kelompok pasca mitotik terdiri dari metamielosit, netrofil muda (*band*) dan netrofil matang. Siklus basal normal dalam kelompok mitotik adalah 6 hari, dalam pool pasca mitotik 6-7 hari baru kemudian masuk ke sirkulasi darah. Dalam sirkulasi 6-12 jam untuk kemudian migrasi ke ekstravaskuler. 1-2 hari kemudian mengalami apoptosis.¹³

Karena itulah, walau didalam sumsum tulang kandungan SDP mencapai 75% dan SDM yang hanya 25%, namun di darah tepi SDM yang beredar 500x lebih banyak dari SDP. Hal ini disebabkan oleh masa-paruh hidup SDP yang lebih pendek, masa-paruh hidup rata-rata netrofil/PMN didalam sirkulasi adalah 6-8 jam sedangkan trombosit sekitar 5-10 hari dan sel darah merah sekitar 120 hari.^{11,13-15}



Gambar 1 : Diagram Granulopoeisis

b. Fungsi Sel-sel Darah Putih (Leukosit)

Secara umum SDM berperan dalam transport oksigen, trombosit berperan dalam menanggulangi perdarahan dan SDP berperan dalam memerangi infeksi.^{11,15}

Pada manusia, leukosit yg beredar berjumlah 4.000-11.000 sel/uL dimana yang paling banyak, separuh atau lebih, adalah sel-sel lekosit PMN/ granulosit (Netrofil, eosinofil, basofil). Sel-sel lain adalah monosit dan limfosit. Sel-sel granulosit, mempunyai sitoplasma yang mengandung granula dengan bermacam-macam komposisi kimia dan enzim, diantaranya mengandung enzim mieloperoksidase yang berefek membantu membunuh kuman/ bakteri yang masuk bersama makanan.^{11,12}

Netrofil yang berfungsi mencari, mencerna dan membunuh bakteri, zat asing dan sel-sel yang mati, disebut sebagai garis pertahanan tubuh pertama terhadap infeksi bakteri¹¹. Sel ini bergerak aktif sebagai respon adanya rangsang spesifik dari

produk mikroba, produk sel yang rusak, produk protein plasma tertentu (proses kemotaksis), yang dalam waktu singkat dapat berkumpul dalam jumlah yang sangat banyak ditempat jaringan yang rusak¹².

Eosinofil berfungsi memfagosit kompleks antigen-antibodi¹¹, memodulasi aktifitas seluler dan kimiawi yang berkaitan dengan inflamasi akibat reaksi imunologi. Sel ini mengandung berbagai enzim yang menghambat mediator inflamasi akut dan juga mengandung histaminase.¹²

Basofil yang mengandung histamin dan heparin, diduga berperan mempertahankan keseimbangan normal antara sistem pembekuan dan sistem antipembekuan (mekanisme belum jelas).^{11,12}

Monosit akan mengikuti netrofil masuk daerah infeksi dan membentuk garis pertahanan tubuh kedua, yang secara kualitatif lebih penting. Dalam darah jumlah monosit 5-8% dari keseluruhan leukosit. Berasal dari sel induk yang sama dengan sel induk granulosit, sel ini mengalami maturasi didalam sumsum tulang, beredar sebentar kemudian masuk kedalam jaringan untuk menjadi makropag.¹¹⁻¹²

c. Faktor-faktor pengaruh pada granulopoiesis.

Dalam keadaan normal, granulosit tidak dibentuk ditempat lain. Segera setelah dilepaskan dari sumsum tulang, sel-sel ini tidak dapat bereproduksi sendiri. Bila terjadi rangsangan untuk meningkatkan jumlah granulosit, sel muda seri granulosit mungkin muncul dalam darah tepi. Hal tersebut kadang juga terjadi bila mekanisme kontrol pada sumsum tulang terganggu oleh proses keganasan atau bila ada aktifitas hemopoetik dalam dalam hati, limpa atau jaringan retikuloendotelial yang lain.¹²

Penglepasan granulosit dalam sumsum tulang tampaknya dirangsang oleh "*Granulocyte releasing factor*" yang ada didalam darah dan oleh granulopoetin yang dihasilkan oleh makropag. Namun mekanisme ini dilawan oleh prostaglandin-E¹¹. Sedangkan neutrofil matang dapat mengeluarkan faktor yang menghambat perubahan stem sel, jadi mengatur umpan balik jumlah granulosit yang beredar¹¹.

Peningkatan G-CSF yang disebabkan oleh suatu proses infeksi/ inflamasi atau sebagai reaksi akibat perlakuan eksternal tertentu, akan mengakibatkan terjadinya pemendekan "transit time" dalam pool mitotik sehingga sejumlah besar netrofil segmen dan netrofil muda yang lain dilepaskan kedalam sirkulasi.¹³

G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) merupakan suatu sitokine yang diproduksi oleh antara lain netrofil, sel-sel endotelial, fibroblast, sel-sel stroma sumsum tulang. Produksi dipicu oleh adanya TNF, IL-1, GM-CSF dan endotoxin. Normal kadar dalam sirkulasi 20-50 pg/ml yang pada kondisi bakteremi dapat meningkat menjadi 2000 pg/ml. Reseptor G-CSF terdapat pada promyelosit, myelosit, metamyosit dan netrofil matang, sehingga sitokine ini bekerja baik pada sel-sel prekursor maupun netrofil matang dengan cara :¹³ (1) Menstimuli proliferasi progenitor granulosit (2) Menghambat apoptosis (3) Memperpendek masa pematangan dari prekursor menjadi netrofil (4) Memperkuat fungsi netrofil matang baik dalam migrasi maupun fungsi fagositosis, khususnya dalam organ respirasi.

GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) berperan meningkatkan proliferasi sel-sel progenitor netrofil, basofil, eosinofil dan makrofag serta merangsang fungsi-fungsi sel terminalnya. Secara in-vitro sitokine ini diproduksi oleh antara lain sel limfosit, endotel dan sel-sel matrix ekstraseluler. Reseptor terdapat pada prekursor granulosit muda, netrofil matang, eosinofil dan basofil. Tidak seperti G-CSF, GM-CSF tak terdeteksi dalam serum dalam kondisi fisiologis. Sitokine ini selain akan merangsang proliferasi CFU-GM (*Colony Forming Unit for Granulocyte/Macrophage*) mempunyai pengaruh lebih luas dibanding G-CSF terhadap netrofil, eosinofil, basofil dengan secara langsung : Merespon faktor-faktor kemotaktik, Meningkatkan fungsi biosintesa, Meningkatkan aktifitas fagositosis. yang kesemuanya itu penting sebagai respon terhadap inflamasi.¹³

Perbandingan jenis sel dapat berubah karena adanya peningkatan sel tertentu secara absolut atau karena penurunan jumlah jenis sel yang lain. Karena hitung jenis leukosit dilaporkan dalam persen leukosit, maka jumlah leukosit perlu diketahui supaya hitung jenis tadi mempunyai makna patofisiologik. Nilai absolut ataupun

relatif dapat berubah oleh adanya stimulus tertentu dalam beberapa menit atau jam. Sebagai contoh dalam pemakaian kortikosteroid, dalam waktu 4-8 jam menyebabkan limfosit dan eosinofil menghilang dari sirkulasi dan granulosit meningkat beberapa waktu kemudian¹².

Epinefrin akan mengakibatkan granulosis dalam beberapa menit. Sebagian besar stimulus fisiologik seperti olah raga, emosi, pemaparan terhadap suhu yang ekstrim yang mengakibatkan pengeluaran epinefrin akan mengakibatkan leukosis¹².

Hitung jenis leukosit yang normal adalah netrofil 60-70%, limfosit 20-40%, monosit 2-4%, eosinofil 1-4% dan basofil 0,5-1%.¹¹⁻¹⁶

C. MEKANISME DAN EFEK SAMPING KEMOTERAPI

Reseksi bedah semata seringkali tidak efektif untuk mengatasi tipe-tipe kanker tertentu, sehingga para peneliti menggunakan obat-obat kemoterapi sebagai terapi pelengkap. Teori yang dipakai adalah obat-obat kemoterapi ini dapat digunakan mengontrol fokus-fokus mikroskopik dari kanker yang telah menyebar kedalam tubuh.¹⁴

Kebanyakan obat-obat antineoplastik tampaknya mempengaruhi kerja enzim secara langsung. Biasanya yang terpengaruh adalah enzim atau substrat yang terlibat dalam sintesa DNA¹³.

Obat sitostatika mengarahkan efek antitumornya pada enzim atau substrat penting dalam siklus hidup sel tumor, dan hasil akhirnya adalah gangguan sintesa DNA.² Siklus sel yang melibatkan tingkatan regulasi yang dihasilkan dalam reproduksi seluler. Sentral siklus sel adalah sintesa DNA (fase S) dan pembelahan sel (fase M).³ Efek dari banyak agen kemoterapi tergantung seberapa kemampuan dalam melakukan interupsi dan merusak siklus sel yang dibagi dalam 4 fase : G1 (gap1) – fase paling panjang, 12-96 jam; S (sintesa DNA) – 2-4 jam; G2 (gap2) – fase pasca sintesa DNA – 2-3 jam dan M (mitosis) – 1-2 jam. Siklus sel dapat masuk kedalam

fase G₀ (*prolonged periode*) yang waktunya bervariasi sebelum kembali mengalami siklus replikasi.¹³

Kemampuan kemoterapi dalam menghambat pertumbuhan atau membunuh sel tumor tergantung dari letak kerjanya dalam hubungannya dengan siklus sel. Bila dikelompokkan obat sitostatika mempunyai mekanisme menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA, merusak replikasi DNA, mengganggu transkripsi DNA oleh RNA dan mengganggu kerja gen. Agen-agen spesifik fase efektif hanya pada sebuah fase tertentu dalam siklus sel. Misal antimetabolit hanya efektif pada fase S (sintesa DNA), sedangkan vinka alkaloid pada fase M.^{6,13}

Obat sitostatika bukan tumor spesifik, tiap sel yang aktif membelah akan terkena efeknya. Proliferasi sel tumor yang tidak terkontrol akan lebih mudah terkena efek kemoterapi dari pada jaringan normal.⁴

Sungguhpun obat sitostatika lebih toksik terhadap sel tumor, obat ini juga mempengaruhi sel-sel normal. Sel normal yang paling sensitif terhadap obat sitostatika adalah sel dengan daya proliferasi tinggi seperti sel sumsum tulang, sel saluran cerna dan sel folikel rambut. Hal tersebut menerangkan terjadinya tiga akibat utama pemberian kemoterapi yang sering dijumpai yaitu depresi sumsum tulang dengan leukopenia, muntah-muntah dan rambut rontok.^{1, 2, 13,14}

Dikarenakan obat-obat sitostatika berefek pada sel-sel yang mengalami pembelahan sel secara cepat, sumsum tulang akan selalu dipengaruhi dalam berbagai derajat. Selama pemberian khemoterapi, sel-sel darah yang dihasilkan akan ditekan sehingga menaikkan resiko terkena infeksi, meningkatnya risiko perdarahan dan penurunan kebugaran tubuh.^{4,16}

Penekanan terhadap komponen darah merupakan penemuan yang hampir selalu didapat pada kemoterapi, terutama bila diberikan dalam kombinasi. Komplikasi hematologi yang paling umum adalah myelosupresi, yang menghasilkan neutropeni, trombositopeni dan anemia (jarang).^{4,17} Derajat penekanan neutrofil lebih besar karena waktu paruh hidupnya paling pendek yaitu 6-8 jam sehingga granulosit

tertekan lebih awal dari pada sel darah lain. Lekopeni biasanya tampak 8-10 hari setelah pemberian obat sitostatika. Derajat sitopeni ditentukan oleh farmakokinetik obat dan derajat cadangan sumsum tulang.^{4, 5, 14, 15, 17}

Obat-obat sitostatika yang menyebabkan myelosupresi antara lain doxorubicin, actinomycin D, cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, metotrexate dan lain-lain.^{2,4,18}

Obat2 antineoplastik tidak mampu mematikan semua sel kanker pada setiap (satu kali) paparan, mematikan sel kanker dalam fraksi yang bervariasi yaitu mulai dari sejumlah kecil sel hingga angka maksimum 99%¹³. Karena beban sel tumor pada penderita dengan kanker lanjut dapat melampaui 10^{12} sel dan karena hasil terbaik yang dapat dicapai suatu paparan tunggal maksimum obat terhadap tumor hanyalah kematian sel sebanyak 2 log maka jelaslah pengobatan harus diulangi beberapa kali untuk dapat mencapai kontrol yang dapat saja hanya sebagian. Penelitian tumor pada hewan percobaan membuktikan peranan kritis dari jadwal pengobatan dalam terapi kanker.^{1,14}

Sel-sel tumor tampaknya tidak stabil secara intrinsik dan sangat rentan terhadap mutasi. Kenyataan ini menyebabkan terbentuknya populasi sel yang heterogen dalam tumor yang sama. Heterogenitas sel tumor ini mempunyai implikasi yang penting dalam pengobatan kanker, yaitu semakin besar ukuran tumor akan semakin besar pula kemungkinan resistensi terhadap banyak obat antineoplastik. Sejauh ini, hanya sedikit manfaat yang diperoleh dengan pemakaian agen tunggal. Teknik pemberian kemoterapi yang optimal terhadap segala bentuk kanker pada manusia adalah dengan memberikan kombinasi obat dengan kriteria sbb: (1) dipilih hanya obat-obat yang aktif terhadap tumor sasaran; (2) memiliki mekanisme kerja yang berbeda agar kemungkinan resistensi terhadap obat menjadi minimal; (3) memiliki spektrum toksisitas klinis yang berbeda.¹⁴

D. Lekopeni

Normalnya, darah tepi mengandung leukosit antara 4.500-11.000 sel/mm³. Leukopeni merupakan istilah umum untuk menggambarkan jumlah leukosit yang rendah. Kadar leukosit darah yang rendah sering menyebabkan peningkatan kemungkinan terserang infeksi bakteri dan jamur.^{12, 15}

Dengan adanya lekopenia/ netropenia pasien akan ditunda dalam menerima atau melanjutkan program pengobatan sitostatikanya, karena terdapat syarat kadar hemoglobin $\geq 10\text{gr}\%$, leukosit $\geq 4000/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 120.000/\text{mm}^3$, dan tidak ada kontraindikasi absolut seperti adanya penyakit stadium terminal, septikemi, koma dan lain-lain.^{4,18}

Penelitian terakhir mengindikasikan bahwa netropenia tetap merupakan masalah utama yang terkait dengan masalah morbiditas, mortalitas dan biaya perawatan. Banyak penelitian mendapatkan faktor risiko yang mengancam pasien untuk terjadinya komplikasi akibat netropenia, termasuk *febrile netropenia*, memerlukan penggunaan obat-obat G-CSF sebagai pencegahan yang memperbesar biaya.³⁰

Dalam suatu penelitian disebut RS yang memantau para pasien yang mendapatkan khemoterapi, didapatkan adanya demam ($T > 38^{\circ}\text{C}$) yang disertai netrofenia ($< 1000/\text{mm}^3$). Pemantauan selama lebih 2 tahun didapatkan 55 episode *netrofenic fever* yang muncul pada 52 pasien (rata-rata umur 52 tahun, range 18-86 tahun). Sedangkan terjadi penambahan waktu perawatan rata-rata 109 jam untuk mengatasi keadaan netrofeni tersebut.³¹

Neutropenia sering muncul 6-14 hari setelah pemberian dosis konvensional dari antrasiklin, antifolat dan antimetabolit. Golongan alkilasi memberi efek samping netropenia yang beragam sedang nitrourea, DTIC dan procarbazine mempunyai toksisitas yang lebih lambat dimana mulai muncul pada 6 minggu setelah pemberian.¹⁵

Penderita kanker yang mendapat obat-obat sitostatika harus mendapat obat-obat immunoprotektif begitu terlihat adanya tanda-tanda awal kerusakan / kelemahan

sistem imunitasnya. Tranfusi granulosit tidak bisa diberikan sebagai bagian dari penatalaksanaan *febrile neutropenia* dikarenakan *half-lifanya* yang sangat pendek, rapuh secara mekanis dan adanya sindrom klinis *pulmonary compromise* dengan leukostasis pasca pemberian tranfusi.¹⁵ Hal ini dapat diketahui dari hasil pemeriksaan darah. Beberapa obat tersebut adalah :^{1, 16}

- Neupogen, obat yang termasuk golongan G-SCF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Zat ini akan mengakibatkan sumsum tulang meningkatkan produksi sel-sel darah putih, khususnya netrofil, yang akan membantu memerangi infeksi bakteri.
- Leukine, obat yang merupakan golongan GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*). Zat ini akan mengakibatkan sumsum tulang meningkatkan produksi sel-sel darah putih. Berbeda dari neupogen, zat ini juga akan meningkatkan produksi makrofag sebaik meningkatnya netrofil.
- Neulasta, suatu bentuk protein yang merangsang produksi sel darah putih.

Obat-obat tersebut dapat merangsang produksi limfosit-T, makropagh, dan sel-sel imun lainnya dimana berguna dalam mencegah efek toksik terhadap sumsum tulang selama pemakaian kemoterapi. Obat-obat yang melindungi sistem imun ini juga memungkinkan kemoterapi diberikan dalam dosis yang lebih tinggi yang tentunya akan lebih efektif. Makropagh yang terbentuk merupakan pembunuh tumor yang berkemampuan tinggi seperti yang ditemukan dalam suatu penelitian klinis menggunakan interleukin-2 dan G-SCF atau GM-CSF. Obat ini juga dapat mempercepat regenerasi sel2 darah setelah pemakaian kemoterapi. Penelitian terakhir G atau GM-CSF menunjukkan bahwa netropenia yang berat (salah satu manifestasi dari kerusakan imun) yang disebabkan oleh pemakaian obat-obat kemoterapi dapat dicegah atau setidaknya dapat dikurangi, sehingga memperkecil kemungkinan terjadinya infeksi yang berat (Bradstock 2002). Pemakaian yang benar dari obat-obat tsb dapat secara nyata mengurangi kerusakan imun yang diakibatkan

pemakaian kemoterapi dan meningkatkan kemampuan membunuh sel tumor dari obat-obat kemoterapi yang biasa digunakan (konvensional).^{4,5}

Granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) dan granulocyte macrophage CSF (GM-CSF) biasa digunakan untuk memelihara kemoterapi dosis penuh dan mencegah berulangnya neutropeni.⁴

E. Ikan Belanak (*Mugil sp*)

Ikan sebagian besar terdiri dari air yaitu 80% (39-90%). Protein 15-20%, ada dua protein esensial yaitu lysine dan methionine dalam konsentrasi tinggi dalam protein ikan. Kandungan lemak bervariasi, karbohidrat 5%, mineral 1-2% serta vitamin. Ikan belanak jenis Grey Mullet mengandung air 76%, lemak 3,9%, protein 19,5% serta kalori 530 kalori/lb. Sedangkan jenis Red Mullet mengandung 75% air, 5,1% lemak, 19,0 protein serta kalori 570 kalori/lb.^{19,20}

Setelah dimasak dengan cara dikukus, ikan belanak (*grey mullet*) sekitar 55% dari total material bisa dimanfaatkan untuk dikonsumsi berupa dagingnya dan setiap 100 gramnya mengandung air 72,7 gr, nitrogen total 3,52, dan purin nitrogen 0,073. kandungan zat gizi lainnya adalah sbb :¹⁹

Per oz		Per oz		Per oz	
Protein	6,1 gr	Na	26,6 mg	Fe	0,57 mg
Lemak	1,1 gr	K	78 mg	P	73 mg
karbohidrat	0 gr	Ca	4,0 mg	S	72 mg
Kalori	36 kal	Mg	8,5 mg	Cl	21,8

Tabel 1 : Kandungan zat gizi ikan belanak (*grey mullet*) per 100 gram

Kandungan vitamin, mineral dan asam amino ikan belanak (tiap 1oz) adalah sbb :³²

Vitamin	Mineral	Asam Amino
Vitamin A, IU: 34.932 IU	Ash: 0.341 g	Folate, DFE: 2.556 mcg_DFE
Retinol: 10.508 mcg	Theobromine: 0.0 mg	Tryptophan: 0.062 g
Vitamin A, RAE: 10.508 mcg_RAE	Calcium, Ca: 11.644 mg	Threonine: 0.241 g
Carotene, beta: 0.0 mcg	Iron, Fe: 0.29 mg	Isoleucine: 0.253 g
Carotene, alpha: 0.0 mcg	Magnesium, Mg: 8.236 mg	Leucine: 0.447 g
Vitamin E (alpha-tocopherol): 0.284 mg	Phosphorus, P: 62.764 mg	Lysine: 0.505 g
Cryptoxanthin, beta: 0.0 mcg	Potassium, K: 101.388 mg	Methionine: 0.163 g
Lycopene: 0.0 mcg	Sodium, Na: 18.46 mg	Cystine: 0.059 g
Lutein + zeaxanthin: 0.0 mcg	Zinc, Zn: 0.148 mg	Phenylalanine: 0.214 g
Vitamin C, total ascorbic acid: 0.341 mg	Copper, Cu: 0.014 mg	Tyrosine: 0.185 g
Thiamin: 0.026 mg	Manganese, Mn: 0.0050 mg	Valine: 0.283 g
Riboflavin: 0.023 mg	Selenium, Se: 10.366 mcg	Arginine: 0.329 g
Niacin: 1.477 mg		Histidine: 0.162 g
Pantothenic acid: 0.216 mg		Alanine: 0.332 g
Vitamin B-6: 0.121 mg		Aspartic acid: 0.563 g
Folate, total: 2.556 mcg		Glutamic acid: 0.82 g
Vitamin B-12: 0.062 mcg		Glycine: 0.264 g
Vitamin K (phylloquinone): 0.028 mcg		Proline: 0.194 g
Folic acid: 0.0 mcg		Serine: 0.224 g
Folate, food: 2.556 mcg		

Tabel 2 : Kandungan vitamin, mineral dan asam amino ikan belanak (*grey mullet*) per 100 gram

Seperti ikan pada umumnya, mullet atau belanak juga mengandung minyak ikan yang merupakan sumber utama asam lemak omega-3, yaitu DHA (docosahexaenoic acid) dan EPA (eicosapentaenoic acid), dimana zat ini menurut penelitian sejak 20

tahun yang lalu merupakan elemen esensial untuk nutrisi manusia. DHA merupakan komponen vital fosfolipid dalam keseluruhan membrane sel dalam tubuh terutama pada otak, retina dan sperma. EPA diketahui dapat mencegah pembentukan gumpalan darah sehingga dapat menghambat terjadinya arterosklerosis. Suplemen minyak ikan juga secara signifikan menurunkan kadar trigleserid dan kolesterol tanpa mempengaruhi kadar HDL.³³

Eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA) yang terkandung dalam minyak ikan berguna untuk :

- Mencegah dan membantu mengobati penyakit kardiovaskular, aritmia, diabetes, kanker payudara dan arthritis.³⁴ Membantu mencegah kematian jantung mendadak pada laki-laki sehat.³⁵
- Pemakaian suplemen minyak ikan jangka panjang dapat mengurangi serangan asma.³⁶
- Pemakaian suplemen yang mengandung omega-3 PUFA (polyunsaturated fatty acids), khususnya minyak ikan bersama antioxidant seperti vitamin E memberika dukungan paliatif yang signifikan kepada penderita kanker stadium akhir.³⁷
- Pemakaian emulsi asam lemak yang diperkaya dengan omega-3 dan omega-6 intravena jangka pendek berpengaruh terhadap respon peradangan sehingga mendukung terapi padam kondisi-kondisi pasien dengan MODS dan SIRS.

F. Buah Bit (*Beta vulgaris*)

Buah bit merupakan sebutan atau penamaan bagi bagian akar yang menggebung yang dapat dimakan dari suatu tanaman yang mempunyai nama ilmiah *beta vulgaris*. Buah ini mempunyai sinonim yang cukup banyak antara lain bit gula, *beet*, *common beet*, *beetroot*, *mangel-wurzel*, *mangold*, *mangold-wurzel*, , *garden beet*, *chard plant*, *sugar beet*, *spinach beet*, dll.²⁵⁻²⁷

Tanaman konsumsi ini, mempunyai beberapa varietas yang tumbuh di daerah pesisir Mediterranean, Afrika Utara dan Eropa, mempunyai kegunaan utama sebagai bahan baku pembuatan gula (sukrosa), yang kadarnya dapat mencapai 20%^{27,28}

Khasiat buah bit ini diakui cukup banyak dan ini terbukti dengan banyaknya pabrikan yang telah mengekstrak dan diperdagangkan baik dalam bentuk segar maupun dalam bentuk pil atau serbuk. Hal ini terkait adanya kandungan seperti betain, asam nukleat, asam folat, kalium, berbagai vitamin dan mineral dll.^{20,26,27} Mungkin juga mengandung bahan atau zat yang belum diketahui yang secara empiris diakui dapat mendukung kesehatan kardiovaskular, membangun dan mempertahankan komponen darah, merawat fungsi saluran cerna, membantu dan memperbaiki fungsi hepar dan lain-lain.^{21,22,}

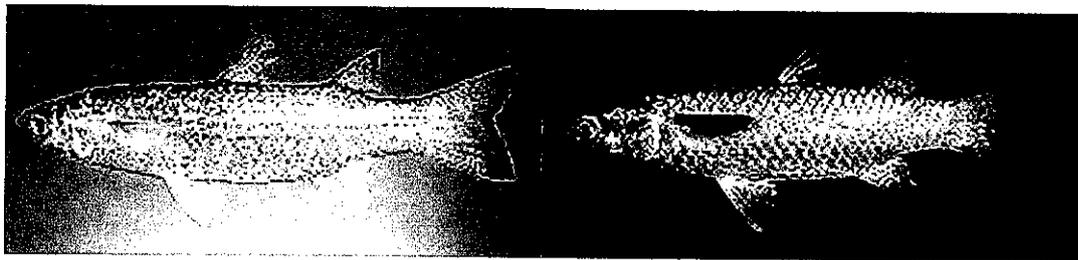
Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa buah bit : 1) Mempunyai aktifitas hepatoprotektor.^{21,22}, (2) Mempunyai aktifitas menurunkan kadar urea dan kreatinin serum dan melindungi ginjal.²³, (3) Mempunyai efek kemopreventif kanker.^{24,29}

G. Granulopoesis, Ikan Belanak dan Buah Bit

Hasil penelitian terdahulu yang menggunakan kombinasi ikan belanak dan buah bit untuk meningkatkan kadar lekosit darah didapatkan adanya peningkatan jumlah kadar lekosit yang berarti, yaitu 700-5800 per mm³. Belum diketahui apa/ zat apa yang terkandung dalam kombinasi ikan belanak dan buah bit tersebut yang menyebabkan terjadinya peningkatan granulopoesis.⁶

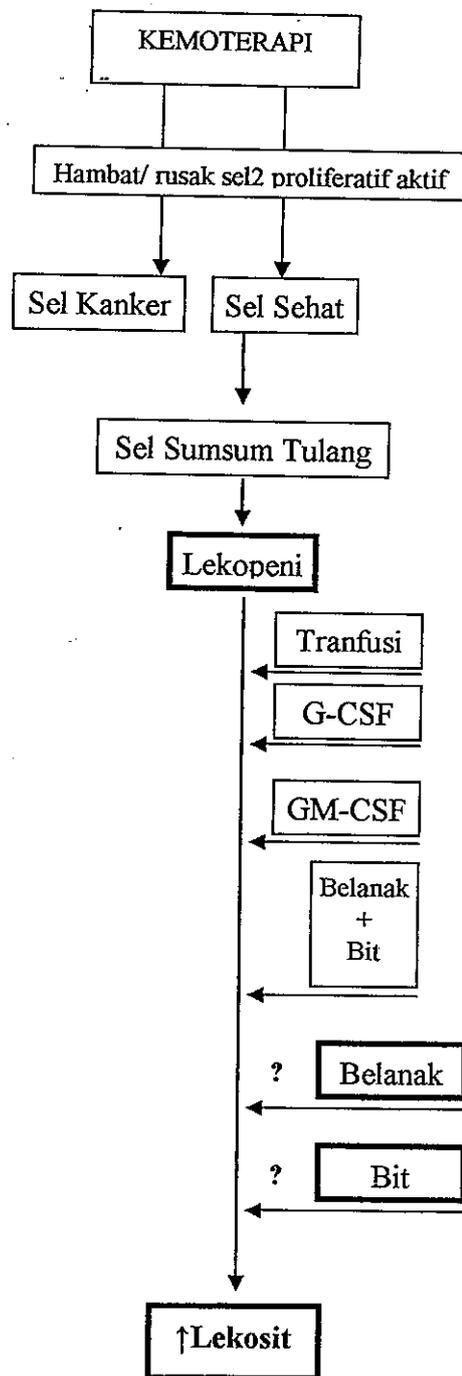


Gambar 2 : *Beta vulgaris* (*common beet, sugar beet*)



Gambar 3 : *Mugil* sp (*greenback mullet dan squaretail mullet*)

H. KERANGKA KONSEP



BAB III

HIPOTESIS PENELITIAN

Berdasarkan tinjauan pustaka pada bab sebelumnya, maka disusunlah hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Ada pengaruh pemberian ikan belanak terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
2. Ada pengaruh pemberian buah bit terhadap jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
3. Pemberian buah bit lebih berpengaruh terhadap jumlah lekosit penderita lekopeni akibat kemoterapi dibandingkan dengan pemberian ikan belanak.

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain penelitian.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan memakai desain *pre and post test control group*.

B. Tempat dan waktu.

Penelitian dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang, selama 12 bulan atau sampai jumlah sampel terpenuhi, mulai bulan November 2004.

C. Subyek penelitian

Subyek penelitian (kriteria inklusi) adalah semua pasien di bagian bedah (sub bagian Bedah Onkologi) RSDK yang akan melanjutkan terapi sitostatika dengan syarat :

1. Disertai lekopeni (kadar lekosit $< 4000/\text{mm}^3$)
2. Tidak mempunyai kontraindikasi absolut pemberian sitostatika seperti adanya penyakit stadium terminal, sepsis, koma.
3. Mau mengikuti program dan cara-cara pemberian buah bit/ belanak, termasuk memahami dan menerima bila terjadi keluhan ringan yang reversible selama mengkonsumsi buah bit/ belanak.

Sedangkan subyek akan dibatalkan diikutkan dalam penelitian bila :

1. Menjalani program tranfusi
2. Memakai obat-obat G/GM-CSF
3. Alergi atau sebab lain sehingga tidak bisa menerima program penelitian secara lengkap

D. Tehnik Sampling

Sampel penelitian diambil secara *purposif random*.

Besar sampel ditentukan dengan rumus :³⁰

$$n = \frac{z\alpha^2 p (1-p)}{d^2}$$

$z\alpha = 1,96$, $p=0,9$, $d=0,1$

Jadi jumlah sampel yang diperlukan sebanyak 34.

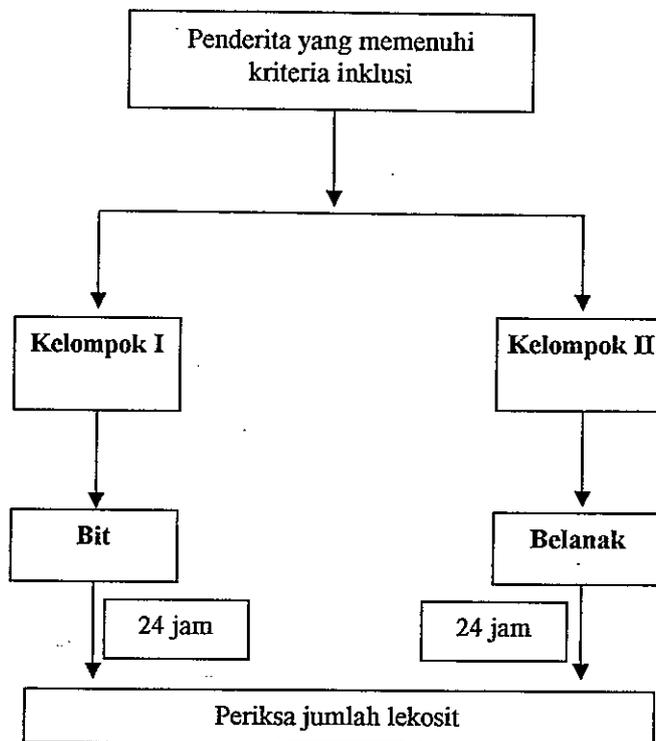
E. Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas : pemberian ikan belanak, pemberian buah bit
Skala : nominal
- b. Variabel tergantung : kadar lekosit
Skala : numerik.

F. Definisi Operasional Variabel

- Ikan belanak : ikan belanak (*Mugil sp*) yang dipakai dalam penelitian ini adalah ikan belanak yang didapatkan di pasar lokal di Semarang. Diberikan sebanyak 1 kg dan dimasak dengan cara direbus.
- Buah bit : buah bit (*Beta vulgaris*) yang dipakai dalam penelitian ini adalah buah bit yang didapatkan di supermarket/ pasar lokal di Semarang. Diberikan sebanyak 1 kg, di jus/blender dalam kondisi segar.
- Jumlah lekosit : Jumlah lekosit yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar lekosit darah pasien yang diperiksa dengan metode flow-cytometri (Cell-Dyn 3700) di laboratorium klinik RSDK.

G. Alur Penelitian



H. Pengumpulan dan analisis data.

Data dikumpulkan langsung oleh peneliti dengan bantuan informasi dari residen stase Bedah Onkologi.

Perlakuan dilakukan sendiri oleh peneliti bersama residen ruangan.

Analisis data dengan Uji-t.

Program yang dipergunakan adalah Statistical Product and Service Solutions (SPSS) versi 10.0 (berbasis windows).

Batas kemaknaan bila $p < 0,05$

I. Penyajian Data

Data disajikan dalam bentuk table dan grafik.

BAB V HASIL PENELITIAN

Penelitian mulai dilakukan pada bulan November 2004 hingga bulan Januari 2006 guna mendapatkan sampel hingga mencapai 34. Total penderita yang memenuhi kriteria inklusi yang sebenarnya didapat oleh peneliti sebanyak 41 orang. 3 orang dieksklusi oleh karena sebelum diambil sampel darahnya telah menjalani tranfusi, 2 orang mengkonsumsi buah bit sekaligus ikan belanak dan 2 orang diberi obat-obat golongan G/GM-CSF.

A. Deskripsi Sampel

Sebaran responden menurut jenis kelamin adalah laki-laki sebanyak 5 orang dan perempuan 29 orang (14,7% dan 85,3%), usia berkisar antara 21- 72 tahun (dengan mean $45,94 \pm 11,7$). Pekerjaan responden dua terbanyak adalah Ibu RT sebanyak 12 orang (35,3%) dan PNS sebanyak 10 orang (29,4%).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Laki-laki	5	14,7	14,7	14,7
Perempuan	29	85,3	85,3	100,0
Total	34	100,0	100,0	

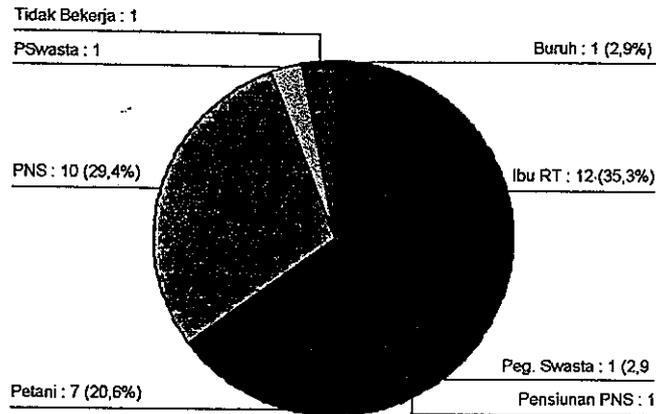
Tabel 3 : Sebaran responden berdasar jenis kelamin

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia (Tahun)	34	21	72	45,94	11,70
Valid N (listwise)	34				

Tabel 4 : Sebaran responden berdasar usia

Sebaran responden berdasar pekerjaan yang saat ini dilakukan adalah sebagai berikut :

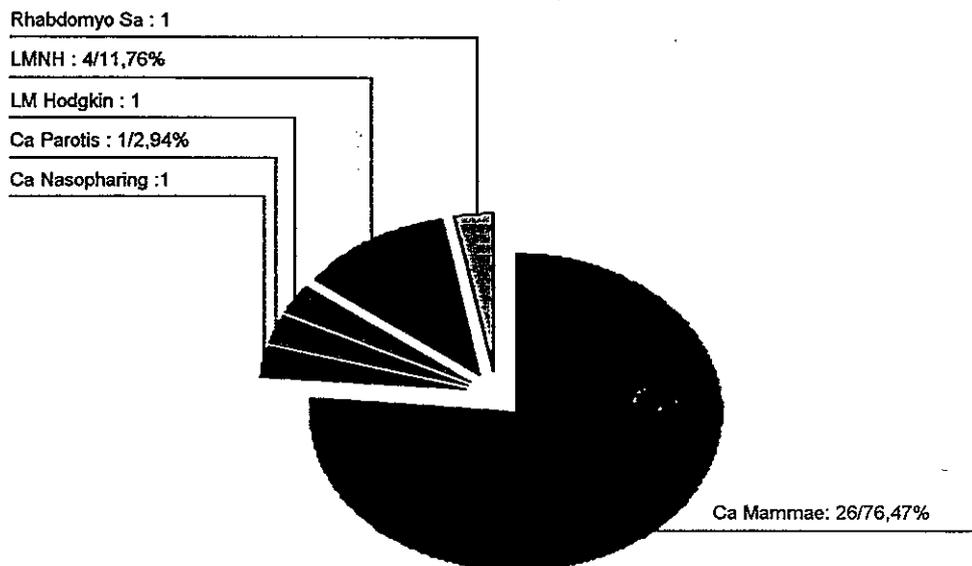
Pekerjaan



Grafik 1 : Sebaran responden berdasar pekerjaan

Diagnosa klinis yang mengakibatkan responden harus menerima pengobatan sitostatika adalah seperti yang tertera pada grafik, diagnosa klinis Ca mammae (76,5%) dan LMNH (11,8%) merupakan yang terbanyak.

Diagnosa



Grafik 2 : Sebaran responden berdasar diagnosa klinis

Regimen khemoterapi yang terbanyak diberikan kepada responden adalah kombinasi Cyclofosfamid-Adryamicin-5FU (CAF) yaitu sebanyak 14 responden (41,2%).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid CACisplatin	1	2,9	2,9	2,9
CAF	14	41,2	41,2	44,1
Carboplastin+Epirubicin	1	2,9	2,9	47,1
CAVincristinPrednison	5	14,7	14,7	61,8
CEF	5	14,7	14,7	76,5
CEF+Rescuvoлин	1	2,9	2,9	79,4
Paxus+Adryamicin	1	2,9	2,9	82,4
Paxus+Cisplatin	1	2,9	2,9	85,3
Paxus+Doxorubicin	1	2,9	2,9	88,2
Paxus+Epirubicin	3	8,8	8,8	97,1
Taxol-Doxorubicin	1	2,9	2,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Tabel 5 : Sebaran jenis regimen khemoterapi yang diberikan pada responden

Sebagian besar responden saat didapati mengalami lekopeni setelah menjalani siklus pengobatan khemoterapi ke 4 yaitu pada 11 responden (32,4%).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	5	14,7	14,7	14,7
2	8	23,5	23,5	38,2
3	6	17,6	17,6	55,9
4	11	32,4	32,4	88,2
5	4	11,8	11,8	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Tabel 6: Sebaran responden berdasar siklus khemoterapi terakhir

Pada saat mengkonsumsi buah bit maupun ikan belanak didapati adanya keluhan-keluhan walaupun sifatnya ringan. Pada jenis perlakuan pemberian buah bit ada 3 responden yang kesulitan mendapatkan buah bit di pasar ataupun di supermarket. Sedangkan pada jenis perlakuan pemberian ikan belanak sebagian besar keluhan adalah dikarenakan jumlah ikan yang harus mereka makan dan walau tak ada

yang mengalami alergi terhadap pemberian ikan belanak namun hal ini sering dikhawatirkan oleh para responden pada saat akan mulai dilakukan perlakuan.

Count

	Keluhan Akibat Perlakuan							Total
	Diare	Kembung	Perut Sebah	Rasa Kurang Suka	Sulit Dapat	Susah Habis	Tidak Ada	
Jenis 1 Perlakuan				1	3		13	17
2	1	2	1		1	1	11	17
Total	1	2	1	1	4	1	24	34

Tabel 7 : Keluhan akibat perlakuan (1: buah bit, 2: ikan belanak)

Kadar leukosit sebelum perlakuan :

Descriptive Statistics : buah bit

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Leukosit Sebelum Perlakuan (ribu/mmk)	17	1,58	3,98	2,7659	,7348
Valid N (listwise)	17				

Descriptive Statistics : ikan belanak

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Leukosit Sebelum Perlakuan (ribu/mmk)	17	1,90	3,93	3,0453	,7421
Valid N (listwise)	17				

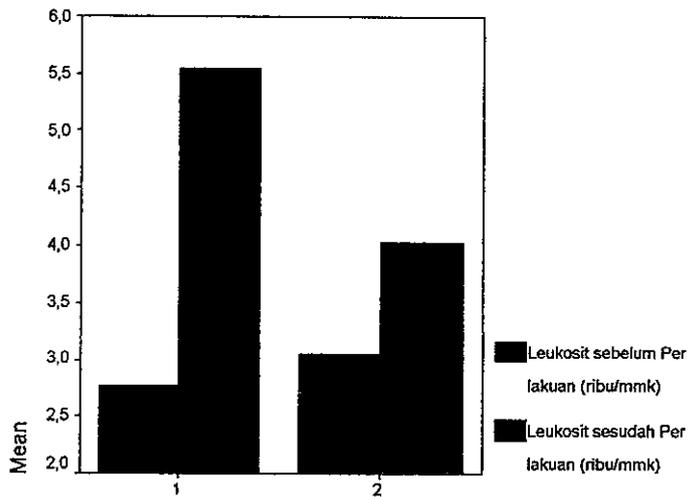
Kadar leukosit sesudah perlakuan :

Descriptive Statistics : buah bit

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Leukosit Sesudah Perlakuan (ribu/mmk)	17	4,03	7,10	5,5518	,9456
Valid N (listwise)	17				

Descriptive Statistics : ikan belanak

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Leukosit Sesudah Perlakuan (ribu/mmk)	17	2,77	5,61	4,0294	,7480
Valid N (listwise)	17				



Jenis Perlakuan : 1 = buah bit 2 = ikan belanak

Grafik 3 : Perbandingan kadar leukosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua Perlakuan

B. Hasil Analisa Statistik

Dari hasil perbandingan jumlah leukosit sebelum perlakuan dengan buah bit maupun ikan belanak didapatkan bahwa jumlah leukosit sebelum perlakuan dengan buah bit dan ikan belanak tidak berbeda bermakna ($p=0,278$) sehingga dianggap jumlah leukosit sebelum perlakuan pada kedua perlakuan adalah sama.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Leukosit Sebelum Perlakuan (ribu/mmk)	Equal variances assumed	0,21	,887	1,103	32	,278	-,2794	,2533	-,7953	,2365
	Equal variances not assumed			1,103	31,997	,278	-,2794	,2533	-,7953	,2365

Tabel 8 : Independent Samples Test untuk kadar leukosit sebelum perlakuan pada kedua kelompok

Dari hasil perbandingan jumlah leukosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada perlakuan dengan buah bit didapatkan jumlah leukosit sebelum dan sesudah perlakuan berbeda bermakna pada $p= 0,000$. Sedangkan pada perlakuan dengan ikan belanak didapat perbedaan

yang juga bermakna antara jumlah leukosit sebelum dan sesudah perlakuan dengan $p=0,000$

Paired Samples Test Perlakuan 1 (Buah Bit)

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Leukosit Sebelum Perlakuan (ribu/mmk) - Leukosit Sesudah Perlakuan (ribu/mmk)	2,7859	,6819	,1654	3,1365	-2,4353	16,846	16	,000

Tabel 9 : Paired Samples Test untuk kadar leukosit sebelum dan sesudah pemberian buah bit

Paired Samples Test perlakuan 2 (ikan belanak)

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Leukosit Sebelum Perlakuan (ribu/mmk) - Leukosit Sesudah Perlakuan (ribu/mmk)	-,9841	,6309	,1530	-1,3085	-,6598	-6,432	16	,000

Tabel 10 : Paired Samples Test untuk kadar leukosit sebelum dan sesudah pemberian

Ikan belanak

Perbandingan antara kadar leukosit sebelum maupun sesudah konsumsi buah bit dengan kadar leukosit sebelum dan setelah konsumsi ikan belanak dapat digambarkan dengan grafik dibawah ini.

Perlakuan dengan buah bit meningkatkan jumlah lekosit yang lebih tinggi daripada perlakuan dengan ikan belanak.

Peningkatan lekosit pada perlakuan dengan buah bit

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Peningkatan Lekosit (ribu/mmk)	17	1,74	3,90	2,7859	,6819
Valid N (listwise)	17				

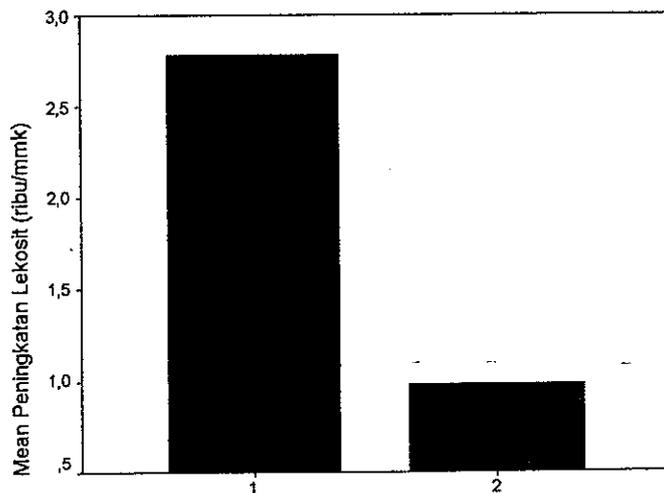
Tabel 11 : Peningkatan lekosit pada perlakuan 1 (konsumsi buah bit)

Peningkatan lekosit pada perlakuan dengan ikan belanak

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Peningkatan Lekosit (ribu/mmk)	17	,22	2,20	,9841	,6309
Valid N (listwise)	17				

Tabel 12 : Peningkatan lekosit pada perlakuan 2 (konsumsi ikan belanak)

Adanya perbedaan bermakna antara peningkatan kadar lekosit yang terjadi setelah konsumsi buah bit dengan peningkatan kadar lekosit setelah konsumsi ikan belanak dapat digambarkan dengan grafik dibawah ini.



Jenis Perlakuan : 1= buah bit 2 = ikan belanak

Grafik 4 : Perbandingan peningkatan kadar lekosit pada kedua perlakuan

Tampak pada penelitian ini didapatkan bahwa buah bit dapat meningkatkan jumlah leukosit lebih tinggi dari ikan belanak.

Dan dari perhitungan menggunakan *Independent Samples Test* didapatkan perbandingan bahwa peningkatan jumlah leukosit dari kedua perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna pada $p=0,000$.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Peningkatan Leukosit (ribu/mm ³)	Equal variances assumed	,162	,690	7,997	32	,000	1,8018	,2253	1,3428	2,2607
	Equal variances not assumed			7,997	31,809	,000	1,8018	,2253	1,3427	2,2608

Tabel 13 : Independent Samples Test untuk Peningkatan leukosit pada kedua perlakuan

BAB VI

PEMBAHASAN

Pengobatan dengan sitostatika seringkali menimbulkan efek samping berupa timbulnya lekopeni. Apabila terjadi itengah-tengah berjalannya siklus pengobatan tentu akan menimbulkan masalah yang serius. Apabila jadwal pemberian sitostatika ditunda guna perbaikan kondisi lekopeni-nya akan menjadikan tidak dipenuhinya faktor waktu yang perannya sangat kritis dalam pengobatan dengan sitostika.^{1,14} Apabila obat tetap diberikan dalam kondisi pasien mengalami lekopeni, maka ancaman terjadinya *febrile neutropenia* akan semakin besar yang apabila sampai terjadi dapat menambah morbiditas pada pasien tersebut. Untuk itu diperlukan upaya-upaya (obat) yang dapat meningkatkan kadar lekosit pada pasien tersebut dengan cepat seperti dengan memberikan obat-obat G/GM-CSF (Neupogen, Granosit dsb).

Selain penggunaan obat-obat G/GM-CSF ternyata ada cara tradisional yang dapat menaikkan kadar lekosit dengan hasil cukup memuaskan dengan biaya yang jauh lebih murah serta cara pemakaian yang relatif lebih mudah. Cara tradisional tersebut adalah dengan cara mengkonsumsi buah bit bersama ikan belanak yang pada suatu penelitian (Fuad, 2003) dapat meningkatkan kadar lekosit darah 700-5800/ mm³.

Buah bit dan ikan belanak walau dijual bebas di pasar dengan harga yang murah terkadang ditemui hal-hal yang dapat menghambat penggunaannya, antara lain

1. Buah bit hanya tersedia ditempat-tempat (biasanya supermarket) tertentu dan dalam jumlah yang tidak berlimpah yang didatangkan pada waktu-waktu tertentu.
2. Di daerah-daerah yang jauh pantai, ikan belanak bukan merupakan bahan konsumsi yang mudah didapat
3. Adanya keluhan-keluhan saat mengkonsumsi
 - a. Buah Bit
 - i. Rasa dan aroma yang asing bagi selera Indonesia sehingga tidak setiap orang suka

- ii. Penyiapan yang relatif merepotkan bagi penderita rawat inap di RS oleh karena perlu dibuat Jus (perlu blender)
- b. Ikan Belanak
- i. Tidak setiap orang dapat dengan mudah menghabiskan porsi penyajian, oleh karena sekali pengobatan perlu mengkonsumsi sebanyak 1 kg (7-9 ekor)
 - ii. Dapat timbul alergi dari ringan sampai berat pada orang-orang tertentu.

Untuk mengurangi kumulasi keluhan oleh karena penggunaan kedua bahan tersebut, perlu diketahui bagaimana pengaruh bila bahan tersebut diberikan secara terpisah dan dari kedua bahan tersebut mana yang lebih merupakan pilihan pertama guna meningkatkan kadar lekosit darah. Dari langkah ini pula dapat dilakukan pencarian zat aktif yang lebih terarah dari kedua bahan tersebut yang dapat digunakan untuk meningkatkan kadar lekosit darah.

Pada perlakuan menggunakan buah bit terjadi peningkatan kadar lekosit sebanyak $1740/\text{mm}^3$ hingga $3900/\text{mm}^3$ dengan rerata $2785,9 \pm 681,9/\text{mm}^3$. Dari analisa statistik (menggunakan *paired samples t-test*) mengenai perbandingan jumlah lekosit sebelum dan sesudah perlakuan diatas menunjukkan perbedaan yang bermakna pada $p=000$.

Pada perlakuan menggunakan ikan belanak terjadi peningkatan kadar lekosit sebanyak $220/\text{mm}^3$ hingga $2200/\text{mm}^3$ dengan rerata $984 \pm 631/\text{mm}^3$. Dari analisa statistik (menggunakan *paired samples t-test*) mengenai perbandingan jumlah lekosit sebelum dan sesudah perlakuan diatas menunjukkan perbedaan yang bermakna $p=000$.

Dari kedua perlakuan diatas peningkatan kadar lekosit sama-sama terjadi secara bermakna. Dari analisa statistik (menggunakan *independent samples t-test*) yang membandingkan peningkatan kadar lekosit akibat perlakuan konsumsi buah bit maupun konsumsi ikan belanak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada $p=000$, yang mana juga ditunjukkan

dengan adanya Interval Kepercayaan 95% yang berkisar antara 1,3428 sampai 2,2607.

Meskipun berdasar hasil peningkatan lekosit pada perlakuan 1 (buah bit) yang lebih tinggi (dapat mencapai $3900/\text{mm}^3$) dari perlakuan 2 (ikan belanak), tetapi dari hasil penelitian ini masih lebih rendah dari penelitian Fuad (2003) yang mengkombinasikan kedua perlakuan tersebut secara bersamaan (dapat mencapai $5800/\text{mm}^3$)

Untuk itu dapat diasumsikan bahwa :

1. Dengan mengkombinasikan kedua perlakuan diatas dapat terjadi efek kumulasi dalam peningkatan kadar lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi.
2. Penggunaan buah bit sebagai bahan tunggal guna meningkatkan kadar lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi nampaknya cukup memadai untuk mencapai kadar lekosit darah yang normal.

BAB VII

SIMPULAN dan SARAN

A. Simpulan

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan :

1. Pemberian jus buah bit dapat meningkatkan jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi
2. Pemberian ikan belanak dapat meningkatkan jumlah lekosit pada penderita lekopeni akibat kemoterapi
3. Pemberian jus buah bit dapat meningkatkan jumlah lekosit lebih tinggi daripada pemberian ikan belanak pada penderita lekopeni akibat kemoterapi

B. Saran

1. Penyuluhan tentang manfaat mengkonsumsi buah bit atau kombinasi buah bit dengan ikan belanak secara rutin kepada penderita keganasan, terutama yang menjalani khemoterapi.
2. Penelitian mengenai identifikasi zat yang terkandung dalam buah bit maupun ikan belanak yang dapat berfungsi sebagai pemacu granulopoesis, sehingga dapat diekstraksi dan dibuat preparat agar cara mengkonsumsinya menjadi lebih sederhana.
3. Penelitian lebih lanjut dengan melibatkan sampel yang lebih banyak atau menggunakan metode yang berbeda (misal menggunakan kontrol).

DAFTAR PUSTAKA.

1. Velde CJH van de, Bosman FT, Wagener DJTh. *Onkologi*. Gadjah Mada University Press. 1996; 193-200, 217-232
2. Goodman LS, Gilman A. *Farmakologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2004; 152-165
3. Lyman GH, Crawford J, Dale D. *Chemotherapy-Induced Neutropenia And Associated Complication In Randomized Clinical Trials : A Systemic Review*. 5th International Symposium on Febrile Neutropenia, Brussels, December 12/14, 2001
4. Marie E. Wood, Paul A. Bunn, Jr, MD. *Hematology / Oncology secret*. Info Access & Distribution Pte Ltd. 1994. 182-185 , 202-203.
5. Ian F. Tannoch, Richard P. Hill. *The basic science of oncology. Celluler and molecular basic of chemotherapi*. Mcgraw-Hill. 1998, 360-361.
6. Fuadi A. *Penggunaan ikan belanak dan jus buah bit untuk meningkatkan kadar lekosit darah pada penderita keganasan dengan terapi sitostatika : suatu penelitian pendahuluan*. PIT PABI I, Bandung, 2003
7. Sukardja IDG. *Onkologi klinik*. Airlangga University Press. 1996; 159-165, 189-206.
8. Vincent T. DeVita, Jr, Samuel Hellman, Steven A. Rosemberg. *Cancer, principles & practice of oncology*. 1997, 334-336.
9. Metthew R, Smith and Bruce A. Chabner. *Surgycal Oncology. Systemic chemotherapy of solid tumors*. 1998, 147-150
10. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Binarupa Aksara, Jakarta, 1995.
11. Ganōng WF. *Fisiologi Kedokteran*. Ed.20. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta 2002; 496-500
12. Widmann FK. *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Ed. 9. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1989; 21-30

13. Israels LG, Israels ED. Mechanism in Haematology CDROM. Core Health service Inc, Ontario-canada, 2002
14. Schwartz SI, Shires GTS, Spencer FC. Intisari Prinsip-prinsip Ilmu Bedah. Ed.6. Penerbit Buku kedokteran EGC, Jakarta, 2000;162-3
15. Wilson JD, et all.Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. McGraw-Hill international, 1991
16. Oncologychannel. Chemotherapy. Available at www.oncologychannel.com
17. Koen Van Besien. Book of proceeding , Jakarta international cancer conference '95 – Assessment, manitoring & prevention of organ toxicity in each chemotherapi. 1995, 163-164.
18. Beretta G. Cancer treatment medical guide. Farmilia Carlo Erba-Erbamont, Italy, 1991; 24-31.
19. McCance RA, Widdowson EM. The Cómposition of Foods. Her Majesty,s Stationery Office, London, 1960: 28-238
20. The Composition of Fish.
<http://www.fao.org/wairdocs/tan/x5916e/x5916e01.htm>
21. Kim I, Chin YW, Lim SW, Kim YC, Kim J. Norisoprenoids and hepatoprotective flavone glycosides from the aerial parts of Beta vulgaris var cicla. Arch Pharm Research, 2004 Jun; 27(6):600-3
22. Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O, Bolkent S, Yanardag R, Ozhey Y. Effects of chard (Beta vulgaris var cicla) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study. Biosci Biotechnol Biochem. 2004 aug;68(8): 1640-8.
23. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effects of chard (Beta vulgaris var cicla) extract on the kidney tissue, serum urea and creatinine levels of diabetic rats. Phytother Res. 2002 Dec;16(8):758-61
24. Kapadia GJ, Azuine MA, Sridhar R, Okuda Y, Tsuruta A, Ichiishi E, Mukainake T, Takasaki M, Konoshima T, Nishino H, Tokuda H. Chemoprevention of DMBA-induced UV-B promoted, NOR-1-induced TPA promoted skin

- carcinogenesis, and DEN-induced phenobarbital-promoted liver tumors in mice by extract of beetroot. *Pharmacol Res.* 2003 Feb;47(2):141-8
25. Suhono B. *Kamus Botani*. Penerbit Koperasi Joang Sejati, Jakarta. Cetakan I, 2002:88
 26. Sauer JD. *Historical geography of crop plants-a select roster*. CRC Press, Boca Raton, Florida. 1993
 27. Floridata Market Place. *Beta vulgaris*. Available at www.floridata.com, 2003
 28. Grieve M. *Beetroots*. Available at www.botanical.com
 29. Kugler F, Stintzing FC, Carle R. Identification of betalains from petioles of differently colored Swiss chard (*Beta vulgaris* L. ssp. *cicla* [L.] Alef. Cv. Bright Lights) by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *Agric Food Chem.* 2004 May 19; 52(10):2975-81
 30. Perrone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Emerg Med.* 2004 Aug;27(2):115-9
 31. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):228-37.
 32. Food-stats. Fish, mullet, striped, raw. Available at : http://www.food-stats.com/Finfish_and_Shellfish_Products/index.html
 33. iHerb Inc. All about Fish Oil. Available at : <http://www.iherb.com/index.html>
 34. Pepping, Joseph. Omega-3 essential fatty acids. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol. 56, April 15, 1999, pp. 719-24
 35. Christensen, Jeppe Hagstrup, et al. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *American Journal of clinical Nutrition*, Vol. 70, september 1999, pp. 331-37
 36. Hodge, Linda, et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Medical Journal of Australia*, Vol. 164, February 5, 1996, pp. 134-40

37. Gogos, Charalambos A., et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer*, Vol. 82, January 15, 1998, pp. 395-402
38. McCann ME, Moore JN, Carrick JB, Barton MH. Effect of intravenous infusion of omega-3 and omega-6 lipid emulsions on equine monocyte fatty acid composition and inflammatory mediator production in vitro. *Shock* 2000 Aug; 14(2):222-8