

**PENGARUH KOMBINASI VITAMIN C DAN E DOSIS TINGGI
TERHADAP PENURUNAN SISTEM HEMOPOETIK PENDERITA
KANKER KEPALA DAN LEHER YANG MENDAPAT KEMOTERAPI
*CISPLATIN***

*The effect of high dose C and E vitamin combination to hemopoetic system
decreased in head and neck cancer patients receiving cisplatin chemotherapy*



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan THT-KL**

Yusuf Aminullah

PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK

DAN

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

ILMU KESEHATAN THT-KL FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2011

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “ PENGARUH KOMBINASI VITAMIN C DAN E DOSIS TINGGI TERHADAP PENURUNAN SISTEM HEMOPOETIK PENDERITA KANKER KEPALA DAN LEHER YANG MENDAPAT KEMOTERAPI *CISPLATIN* ” ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang saya peroleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dapat dilihat pada daftar pustaka.

Semarang, Nopember 2011

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Dr. Yusuf Aminullah
NIM : G 3L007007
Tempat, tanggal lahir : Kudus, 7 Oktober 1975
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki
Alamat : RT/RW 003/001 Kel. Mlati Kidul RT/RW
Kec. Kota Kab. Kudus

B. Riwayat pendidikan

1. SD Nawa Kartika Kudus : Lulus tahun 1987
2. SMPN 1 Kudus : Lulus tahun 1990
3. SMAN 1 Kudus : Lulus tahun 1993
4. FK Undip Semarang : Lulus tahun 2000
5. PPDS I IKTHT-KL FK Undip : Masuk Juli 2007

C. Riwayat keluarga

1. Nama ayah : Abdul Afif
2. Nama ibu : Muntiah
3. Nama isteri : Sri Indarsih
4. Nama anak : 1. Alya Rahma
2. Nadya Rahma
3. Athiyya Rahma

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas berkat rahmatNya sehingga tesis ini dapat kami selesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran serta Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan teerima kasih dan penghargaan kepada :

- Rektor Universitas Diponegoro
- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Direktur Utama dan seluruh jajaran direksi RSUP Dr. Kariadi
- Ketua TKP PPDS Fakultas Kedokteran Undip
- Ketua Bagian IKTHT-KL FK Undip / Ketua SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi
- Ketua Program Studi IKTHT-KL FK Undip
- DR.Dr. Wiratno, Sp.THT-KL(K) selaku pembimbing pertama penelitian ini
- Dr. Neni Susilaningsih, MSi selaku pembimbing kedua penelitian ini
- Prof. Dr. Herry Supardjo, Sp.THT-KL(K) (Alm) dan Prof.Dr. Bambang SS selaku guru besar Ilmu Kesehatan THT-KL FK Undip yang telah

memberikan ilmu dan nasehat selama pendidikan

- Dr. Dwi Antono, SpTHT-KL(K) selaku Dosen Wali yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya selama pendidikan

- Seluruh staf pengajar PPDS IKTHT-KL FK Undip Semarang lainnya

- DR.Dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik

- DR.Dr.Andrew Johan, MSi, Dr. Niken Puruhita, MSMed.Sc, Sp.GK

serta seluruh staf pengajar yang lain Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro

- Seluruh teman sejawat residen IKTHT-KL FK Undip yang telah bekerja sama dengan baik

- Seluruh paramedis dan staf administrasi di Klinik dan Bangsal KTHT-KL, SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah bekerja sama dengan baik

- Kedua orang tua, isteri, anak, kakak yang selalu memberikan dorongan dan bantuan moral serta material untuk mencapai cita-cita.

- Semua pihak lainnya yang telah membantu penulis dalam studi dan pembuatan tesis ini.

Menyadari bahwa masih ada kekurangan dan keterbatasan dalam penelitian ini maka segala kritik dan saran akan penulis terima dengan tangan terbuka. Akhirnya, semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua, Amin.

Semarang, Nopember 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR DAN BAGAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum	5
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat penelitian	6
1.5. Orisinalitas penelitian	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8

2.1. Kanker kepala dan leher	8
2.2. Morfologi dan siklus sel normal.....	11
2.3. Faktor yang berperan dalam onkogenesis	11
2.4. Kemoterapi kanker kepala dan leher	13
2.5. Cisplatin	16
2.5.1. Struktur kimia	16
2.5.2. Farmakodinamik.....	17
2.5.3. Farmakokinetik	18
2.5.4. Patofisiologi	19
2.6. Sistem hemopoetik	20
2.6.1. Sel darah merah (eritrosit) dan hemoglobin	22
2.6.2. Sel darah putih (leukosit)	24
2.6.2.1. Eosinofil	24
2.6.2.2. Basofil	25
2.6.2.3. Netrofil	25
2.6.2.4. Limfosit	26
2.6.2.5. Monosit	26
2.6.3. Trombosit	27
2.7. Efek kemoterapi terhadap sistem hemopoetik	29
2.8. Antioksidan	31
2.9. Asam askorbat.....	33
2.9.1. Peranan vitamin C pada sel	35
2.9.2. Pengaruh vitamin C terhadap sistem hemopoetik.....	36

2.10. Vitamin E	37
2.11. Kombinasi vitamin C dan E	39
2.12. Patofisiologi	41
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	42
3.1. Kerangka teori	42
3.2. Kerangka konsep	43
3.3. Hipotesis	44
BAB 4. METODE PENELITIAN	45
4.1. Desain penelitian	45
4.2. Tempat dan waktu penelitian	46
4.2.1 Tempat penelitian	46
4.2.2. Waktu penelitian.....	46
4.3. Populasi dan sampel	46
4.3.1. Populasi.	46
4.3.2. Sampel	46
a). Kriteria inklusi	47
b). Kriteria eksklusi	47
c). Kriteria drop out.	48
4.4. Besar sampel.....	48
4.4.1. Teknik pengambilan sampel	49
4.5. Variabel penelitian	49
4.5.1. Variabel bebas.....	49
4.5.2. Variabel tergantung.....	49

4.6. Definisi operasional	50
4.6.1 Kombinasi vitamin C dan E.	50
4.6.2. Kadar hemoglobin..	50
4.6.3. Jumlah eritrosit	50
4.6.4. Jumlah lekosit	50
4.6.5. Jumlah trombosit.....	51
4.7. Bahan dan alat penelitian.....	51
4.7.1. Bahan penelitian	51
4.7.2. Alat penelitian	51
4.8. Cara kerja	52
4.9. Alur penelitian.	53
4.10. Analisis data	54
4.11. Etika penelitian.....	54
BAB 5. HASIL PENELITIAN.....	55
5.1. Gambaran umum.....	55
5.2. Analisis deskriptif.....	55
5.2.1. Karakteristik sampel penelitian.....	56
5.2.1.1. Distribusi usia.....	57
5.2.1.2. Distribusi jenis kelamin.....	57
5.2.1.3. Distribusi jenis KKL.....	58
5.2.1.4. Distribusi stadium KKL.....	58
5.2.1.5. Distribusi kadar albumin.....	58

5.2.2. Uji normalitas data.....	59
5.3. Analisis inferensial.....	60
BAB 6. PEMBAHASAN	64
6.1. Karakteristik subyek penelitian	64
6.2. Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi pada kelompok perlakuan.....	66
6.3. Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi pada kelompok perlakuan.....	67
6.4. Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol.....	68
6.5. Keterbatasan penelitian.....	71
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	72
7.1. Simpulan	72
7.2. Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	79
Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i>	79
Lampiran 2. <i>Informed consent</i>	80
Lampiran 3. Surat ijin penelitian DIKLIT RSUP Dr.Kariadi Semarang.....	84
Lampiran 4. Data subyek penelitian	85
Lampiran 5. Hasil uji analisis data	91

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Beberapa pilihan obat kemoterapi.....	14
Tabel 2.	Toksisitas obat kemoterapi terhadap organ.....	15
Tabel 3.	Pembentukan sel prekursor sistem hemopoetik pada sumsum tulang.....	22
Tabel 4.	Jumlah kadar trombosit pada kondisi klinis tertentu.....	28
Tabel 5.	Karakteristik sampel.....	56
Tabel 6.	Uji normalitas data kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit kelompok perlakuan.....	59
Table 7.	Uji normalitas data kadar hemoglobin, jumlah ritrosit, lekosit dan trombosit kelompok kontrol.....	59
Tabel 8.	Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi kelompok perlakuan	60
Tabel 9.	Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi kelompok kontrol.....	61
Tabel 10.	Rerata selisih kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol .	62
Tabel 11.	Efek samping kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi pada kelompok perlakuan.....	63

DAFTAR GAMBAR DAN BAGAN

Gambar 1. Struktur kimia cisplatin.....	17
Gambar 2. Reaksi hidrolisis dan pembentukan ikatan Pt dengan N-7 guanin di kedua rantai DNA	18
Gambar 3. Sistem hemopoetik.....	21
Gambar 4. Struktur elektron molekul stabil dan radikal bebas	32
Gambar 5. Struktur kimia vitamin C.....	33
Gambar 6. Struktur kimia vitamin E.....	38
Gambar 7. Mekanisme pertahanan sel.....	39
Gambar 8 . Bagan kerangka patofisiologi	41
Gambar 9. Bagan kerangka teori	42
Gambar 10. Bagan kerangka konsep	43
Gambar 11. Bagan skema penelitian	45
Gambar 12. Bagan alur penelitian	53

DAFTAR SINGKATAN

AHTR	= <i>acute haemolytic transfuse reaction</i>
AJCC	= <i>American joint committee of cancer</i>
BP POM	= Balai Pusat Pengawasan Obat dan Makanan
Cl	= <i>chloride</i>
DHF	= <i>dengue hay fever</i>
DHTR	= <i>delayed haemolytic transfuse reaction</i>
DNA	= <i>deoxyribonucleic acid</i>
EBV	= <i>ebstein barr virus</i>
Fase M	= fase mitosis
Fase S	= fase sintesa
FPH	= faktor pertumbuhan hemopoetik
GI	= <i>gastrointestinal</i>
GSF	= <i>granulating stimulating factor</i>
GSH Px	= <i>glutathion peroxidase</i>
GVHD	= <i>graft versus host disease</i>
H ₂ O ₂	= <i>hydrogen peroxide</i>
HGF	= <i>hemopoetic growth factor</i>
HIV	= <i>human immunodeficiency virus</i>
HPV B-19	= <i>human parvo virus B-19</i>
ITP	= <i>idiopatic trombocitopenia purpura</i>
IU	= <i>international unit</i>

JNK	= <i>c-Jun-N-terminal kinase</i>
KD	= kilo Dalton
KKL	= kanker kepala dan leher
KNF	= karsinoma nasofaring
LMH	= lingkungan mikro hemopoetik
MDA	= <i>malondialdehyde</i>
MHC	= <i>monohydrate complex</i>
NO	= <i>nitrit oxide</i>
NOS	= <i>nitrit oxide sintase</i>
NOX-3	= <i>NADPH-oxidase</i>
O ₂	= <i>oxigen</i>
OH ⁻	= <i>hidroksil</i>
Pt	= <i>platinum</i>
PTP	= <i>post transfusion purpura</i>
PUFA	= <i>poly unsaturated fatty acid</i>
RDA	= <i>recommanded dietary allowance</i>
RNA	= <i>ribonucleic acid</i>
RNS	= <i>reactive nitrogen species</i>
ROS	= <i>radical oxygen species</i>
RSUP	= Rumah Sakit Umum Pusat
SD	= <i>standard deviasion</i>
SOD	= <i>superoxide dismutase</i>
TNM	= <i>tumor, nodule limphatii, metastase</i>

ABSTRAK

Latar belakang : *Cisplatin* dapat menyebabkan penurunan sistem hemopoetik akibat *Radical oxygen spesies* (ROS) pada penderita kanker kepala dan leher (KKL). Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi sebagai antioksidan dari luar diperlukan untuk menetralkan ROS.

Tujuan : Membuktikan bahwa kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan sistem hemopoetik penderita KKL akibat *cisplatin*.

Metode : Penelitian *pre-post test design*. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dari klinik dan bangsal THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang dilakukan randomisasi blok, kemudian dibagi dua kelompok ; kelompok perlakuan diberikan kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg dan kelompok kontrol diberikan vitamin C 2x50 mg selama 5 minggu. Data dianalisis dengan *chi square, paired t test dan independent t-test*.

Hasil : Empat puluh delapan subyek memenuhi kriteria inklusi, usia terbanyak 50-59 (35,6%) tahun, laki-laki dan perempuan 3 : 1, KNF 32(71,1%), stadium IV 27(60%). Terdapat penurunan hemoglobin dan leukosit yang bermakna antara kedua kelompok ($p < 0,05$), sedangkan penurunan eritrosit dan trombosit tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$)

Simpulan : Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin dan jumlah leukosit penderita KKL akibat *cisplatin*.

Kata kunci : Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi, *cisplatin*, sistem hemopoetik

ABSTRACT

Background: *Cisplatin can cause decreased of the hemopoetic system because of ROS in head and neck cancer patients. Combination of high dose vitamin C and E as outside antioxidant was required to neutralize ROS.*

Objective: *To prove that combination of high dose vitamin C and E could reduced the decreased of hemopoetic system induced by cisplatin in head and neck cancer patients.*

Methods: *Pre-post test design. Subjects met the inclusion criteria at ENT-H&N clinic and ward of Kariadi Hospital Semarang was block randomized then divided into two groups ; treatment group (vitamin C 1000 mg and E 400 mg) and control group (vitamin C2x50 mg) for 5 weeks. Data were analyzed with chi square, paired t test and independent t test.*

Results: *Fourty eight subjects met inclusion criteria, most aged 50-59 (35,6%) years, men and women 3: 1, 32(71,1%) KNF, 27(60%) stage IV. There's decreased of hemoglobin and leucocytes significant differences between two groups ($p < 0.05$), there's decreased of erythrocytes and platelets no significant differences ($p > 0,05$).*

Conclusion: *Combination of high dose vitamin C and E could reduced the decreased of hemoglobin and leucocytes induced by cisplatin in head and neck cancer patients.*

Key words: *Combination of high dose vitamin C and E, cisplatin, hemopoetic system*