

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik subyek penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata usia sampel penelitian 47,2 tahun, usia termuda 18 tahun dan tertua 68 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang (2001-2005) dimana KKL paling banyak pada kelompok usia lebih dari 40 tahun dan insidennya meningkat bersamaan dengan bertambahnya usia.⁸ Insidensi KKL di Amerika Serikat sering terjadi pada pria berusia lebih dari 50 tahun.⁴⁻⁶

Penyebab terjadinya KKL adalah multifaktor, paparan zat karsinogenik dan infeksi virus *Ebstein-Barr* dapat menyebabkan akumulasi kelainan gen yang berakibat transformasi ke arah sel kanker. Proses ini membutuhkan waktu berpuluh tahun sehingga frekuensi KKL meningkat seiring bertambahnya usia.^{25,26}

Karakteristik sampel menurut jenis kelamin laki-laki lebih banyak 34 (75,6%) daripada perempuan 11 (24,4%) dengan perbandingan 3 : 1. Hasil ini sesuai dengan penelitian Munir di RSCM dimana prevalensi laki-laki lebih besar daripada perempuan untuk terkena KKL.³ Hasil ini hampir sama dengan kejadian di Amerika Serikat pada tahun 2005 yang menyebutkan bahwa hanya sepertiga penderita KKL berjenis kelamin perempuan.⁴⁻⁶ Insidensi KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2001-2005, lebih banyak ditemukan pada

pria dengan perbandingan pria dan wanita 2 : 1.^{8, 25,26} Hal yang menyebabkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak menderita KNF karena diduga akibat kebiasaan yang berkaitan dengan bahan karsinogenik (merokok, minum alkohol) dan lingkungan kerja yang berpotensi besar terpapar bahan karsinogenik.^{25,26}

Distribusi jenis KKL menunjukkan bahwa jenis keganasan terbanyak adalah karsinoma nasofaring 32 (71,1%) kasus yang merupakan keganasan tersering di daerah kepala leher. Insidensi KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2001-2005 sebanyak 448 kasus, dengan prosentase terbanyak adalah kanker nasofaring (60%) diikuti kanker hidung dan sinus paranasal (18%), kanker laring (16%) serta kanker rongga mulut, tonsil dan hipofaring dengan prosentase rendah.^{8,25,26}

Stadium KKL pada penelitian ini pada umumnya sudah lanjut yaitu sebanyak stadium IV sebanyak 27 (60%) sampel, stadium III sebanyak 12 (26,7%) sampel. Penderita datang berobat biasanya bila sudah stadium lanjut dimana tumor sudah meluas ke jaringan sekitar atau kelenjar limfe leher serta sangat mengganggu aktivitasnya sehari-hari. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengetahuan masyarakat terhadap KKL terutama gejala dini, selain itu keadaan sosial ekonomi yang rendah menyebabkan pasien terlambat datang berobat serta pada stadium awal penyakit, KKL belum memberikan keluhan yang mengganggu seseorang sehingga kurang diperhatikan oleh penderita.

Rerata kadar albumin sampel penelitian adalah $3,6 \text{ gr}\% \pm 0,48$, kadar albumin terendah adalah $2,7 \text{ gr}\%$. Kadar ini sudah melewati batas minimal kadar

albumin sehingga diharapkan metabolisme vitamin C dan E di tubuh bisa optimal.

Kombinasi kemoterapi *cisplatin* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Paxus (golongan *Taxanes*). Rata-rata dosis pemberian Paxus antara kelompok perlakuan dan kontrol adalah sama yaitu 175 mg/LPT. Paxus tidak mempunyai efek samping depresi sumsum tulang (*myelosupresi*), sehingga hanya *cisplatin* yang mempunyai efek depresi sumsum tulang (*myelosupresi*) di antara kombinasi kedua obat kemoterapi tersebut.^{9,10}

6.2. Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi pada kelompok perlakuan

Tabel 8 menunjukkan penurunan rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan trombosit yang bermakna sebelum dan sesudah terapi ($p < 0,05$) dengan uji *paired t test*, tetapi rerata jumlah lekosit sebelum dan sesudah terapi mengalami penurunan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Hasil penelitian ini tampak bahwa vitamin C dan E dosis tinggi menunjukkan peranan mampu mengurangi penurunan sistem hemopoetik, khususnya jumlah lekosit, namun tidak dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan trombosit. Hal ini disebabkan sensitivitas masing-masing sel hemopoetik terhadap radikal bebas akibat *cisplatin* berbeda-beda. Selain itu, farmakodinamik, farmakokinetik dan daya absorpsi terhadap kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi pada penderita juga tidak sama, sehingga

efek proteksi vitamin C dan E dosis tinggi terhadap penurunan masing-masing sel hemopoetik juga berbeda-beda.⁴³⁻⁴⁵

Penelitian Edyson (2003) membuktikan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E dapat menghambat peningkatan kadar MDA eritrosit pada *Rattus norvegicus galur Wistar* yang diinduksi I- tiroksin.²² Penelitian Alfara LD (2009) membuktikan bahwa terdapat penurunan bermakna kadar MDA plasma pada subyek penelitian setelah suplementasi kombinasi vitamin C 1000 mg i.v dan vitamin E 400 mg oral selama empat hari.²³

6.3. Rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi pada kelompok kontrol

Tabel 9 menunjukkan penurunan rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit yang bermakna ($p < 0,05$) dengan uji *paired t test*. Hasil ini menunjukkan efek *cisplatin* terhadap penurunan sistem hemopoetik dimana pada pemberian 2 seri kemoterapi *cisplatin* sudah terlihat penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit.

Cisplatin dapat menyebabkan produksi ROS meningkat di dalam tubuh. Akumulasi ROS akan melepaskan *sitokrom-c* dari mitokondria melalui aktivasi *c-Jun-N-terminal kinase (JNK)* dan *p38MAPK*. *Sitokrom-c* kemudian akan mengaktivasi *caspase-8, -9, dan -3* (apoptosis jalur intrinsik), sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel, dalam hal ini sel-sel hemopoetik sehingga mengakibatkan penurunan sistem hemopoetik.^{11,31,32}

Penurunan sistem hemopoetik akibat *cisplatin* ini berhubungan dengan dosis yang diberikan. Pemberian *cisplatin* pada pengulangan terapi untuk seri berikutnya akan membuat peningkatan *cisplatin* secara akumulatif.^{11,30,32}

Peter Barrett-Lee et. al (2005) meneliti pengaruh kemoterapi *cisplatin* terhadap sumsum tulang pada 274 penderita kanker ginekologi dan 503 penderita kanker payudara. Hasilnya 28,8 % mengalami penurunan sistem hemopoetik mulai terjadi pada seri I sebanyak 34,7%, seri II sebanyak 63,4%, dan seri III sebanyak 75,7% pada penderita kanker ginekologi sedangkan pada penderita kanker payudara mulai terjadi penurunan sistem hemopoetik pada seri I sebanyak 26,2%; seri II sebanyak 53% dan seri III sebanyak 72,1%.¹⁴

Pada penelitian ini penurunan sistem hemopoetik telah terjadi sejak pemberian *cisplatin* dosis 200 mg (2 seri) sebanyak 75 %.

6.4. Rerata selisih kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol

Tabel 10 menunjukkan rerata selisih kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol. Hasil uji *independent t test* didapatkan penurunan rerata selisih jumlah hemoglobin dan lekosit yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p < 0,05$), sedangkan penurunan rerata selisih kadar eritrosit dan jumlah trombosit tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p > 0,05$).

Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg dapat menghambat penurunan kadar hemoglobin dan jumlah lekosit, namun tidak dapat menghambat penurunan jumlah eritrosit dan trombosit.

Cisplatin bekerja secara sistemik sehingga dapat mempengaruhi sumsum tulang seluruh tubuh, akibatnya sel *precursor* dan sel diferensiasi yang berada di sumsum tulang, sel matur yang berada dalam sirkulasi darah akan terkena dampak. Sel sistem hemopoetik mengalami kerusakan, mitosis menurun dan terjadi *apoptosis* sehingga dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel darah.^{12,31,32}

Perubahan sistem hemopoetik adalah kematian sel embrional darah dalam beberapa minggu setelah terpapar kemoterapi cisplatin serta mempunyai sensitivitas yang berbeda. Sel darah merah paling sensitif kemudian diikuti sel darah putih dan megakariosit. Sel lekosit yang paling sensitif adalah sel limfosit, kemudian sel netrofil dan sel granulosit lainnya sedangkan sel darah yang kurang sensitif adalah sel trombosit, selain itu pada pasien kanker cenderung terjadi proses adaptasi yaitu trombosis reaktif karena adanya sel-sel kanker sehingga jumlah trombosis cenderung meningkat, oleh karena itu kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi kurang berefek terhadap jumlah trombosit.¹²

Penurunan kadar hemoglobin antara kelompok perlakuan dan kontrol mempunyai perbedaan yang bermakna, penurunan kadar hemoglobin lebih kecil pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol, berbeda dengan penurunan jumlah eritrosit dimana tidak didapatkan perbedaan bermakna

penurunan jumlah eritrosit. Penurunan kadar hemoglobin tidak selalu sejalan dengan penurunan eritrosit, hal ini tergantung dari rantai polipeptida yang menempel pada heme di antara eritrosit dan oksigen yang diikat hemoglobin dalam bentuk oksihemoglobin.³³⁻³⁵

Kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg sebagai antioksidan dari luar akan mengikat radikal bebas yang mempengaruhi sumsum tulang sehingga dapat menghambat penurunan sistem hemopoetik.

Pada penelitian ini, pemberian vitamin C dan E dosis tinggi belum dapat memberikan arti klinis terhadap sistem hemopoetik (anemi, lekopeni dan trombositopeni) karena dosis *cisplatin* yang masih rendah, sehingga efek pengaruh vitamin C dan E sebagai antioksidan belum optimal, namun bisa dipertimbangkan pemberian vitamin C dan E dosis tinggi untuk mencegah penurunan kadar hemoglobin dan jumlah lekosit akibat *cisplatin*.

Usia, jenis kelamin, jenis dan stadium KKL, kadar albumin telah dilakukan uji homogenitas sebelum terapi dengan uji *chi square*, dan didapatkan tidak berbeda bermakna pada kelompok perlakuan dan kontrol ($p > 0,05$), sehingga variabel tersebut tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit.

Perbedaan sensitivitas masing-masing individu terhadap penurunan sistem hemopoetik sangat tinggi, pada beberapa penderita bahkan pada beberapa penderita dapat mengalami penurunan sistem hemopoetik setelah pemberian *cisplatin* pertama kali. Penyebab perbedaan sensitivitas terhadap obat ini karena

perbedaan farmakokinetik obat di tubuh dan daya absorpsi obat oleh penderita.^{31,32}

Efek pemberian vitamin C dan E dosis tinggi berupa gangguan gastrointestinal (mual, nyeri perut, muntah) didapatkan pada 5 pasien pada kelompok perlakuan. Efek samping tersebut telah diatasi dengan pemberian tablet antasid 3x1 dan pasien bisa melanjutkan penelitian kembali.

Ketaatan pasien dalam meminum obat dan konsumsi antioksidan lain dikontrol oleh peneliti dengan cara menanyakan sisa obat yang telah diminum pada waktu kontrol dan menanyakan apakah terdapat antioksidan lain yang dikonsumsi pasien pada saat kontrol ke klinik THT.

Tiga pasien drop out dari penelitian yaitu 2 sampel kelompok kontrol dikarenakan keadaan umum memburuk setelah kemoterapi *cisplatin* I, sedangkan 1 sampel kelompok perlakuan pulang paksa karena masalah biaya.

6.5. Keterbatasan penelitian

Hasil penelitian ini tidak dapat menjelaskan semua masalah, sehubungan banyaknya keterbatasan. Keterbatasan penelitian antara lain : kemungkinan subyek penelitian mengkonsumsi obat-obat atau makanan yang mengandung antioksidan lainnya seperti kebiasaan minum teh hijau, sayuran dan PUFA, status gizi penderita, perbedaan kemampuan dan daya absorpsi makanan dan obat-obatan masing-masing pasien, kejadian infeksi pada penderita.

Faktor-faktor tersebut sudah dicoba diatasi dengan penjelasan kepada penderita setiap kali pemberian vitamin C dan E.