

PENURUNAN KADAR HEMOGLOBIN, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PASCA 3 SERI KEMOTERAPI PADA KASUS KANKER SERVIKS DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR BALI KURUN WAKTU 1 JANUARI HINGGA 31 DESEMBER 2018

Ni Kadek Chindy Sarindra Bhavani¹, Ida Bagus Gede Fajar Manuaba², I Nyoman Gede Budiana², Jaqueline Sudiman²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

e-mail: chindysarindra98@gmail.com

ABSTRAK

Kematian wanita di Negara Afrika dan Asia Tenggara sebagian besar disebabkan oleh kanker serviks sebagai urutan keempat dengan perkiraan 570.000 kasus dan 311.000 kematian pada tahun 2018 di seluruh dunia. Alternatif pengobatan utama untuk kanker serviks apabila tidak bisa dilakukan operasi adalah dengan kemoterapi. Kemoterapi dapat memberikan berbagai efek samping hematologis yang disebabkan oleh obat-obatan berbasis platinum (Karboplatin) sehingga mempengaruhi fungsi sumsum tulang dan produksi sel darah termasuk penurunan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penurunan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit pasca 3 seri kemoterapi pada kasus kanker serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali kurun waktu 1 Januari hingga 31 Desember 2018. Penelitian observasional dengan desain longitudinal digunakan dalam penelitian ini. Teknik sampel jenuh atau *total sampling* ialah proses pengumpulan sampel menggunakan data sekunder dari rekam medik dengan memperhitungkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang menunjukkan hasil terdapat penurunan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit bermakna pasca tiga seri kemoterapi dengan obat Paklitaksel dan Karboplatin, dimana nilai $p < 0,001$. Penurunan kadar hemoglobin dari 11,51g/dL menjadi 10,74g/dL, kadar leukosit dari $14,69 \times 10^3/\mu\text{L}$ menjadi $7,20 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan kadar trombosit dari $395,22 \times 10^3/\mu\text{L}$ menjadi $216,13 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Kata kunci : kanker serviks, kemoterapi, mielosupresi (anemia, leukopenia, trombositopenia)

ABSTRACT

Women's deaths in African and Southeast Asian countries are mostly caused by cervical cancer as fourth with an estimated 570.000 cases and 311.100 mortality in 2018 worldwide. Chemotherapy is the main alternative treatment for cervical cancer if surgery cannot be performed. Chemotherapy can provide various hematological side effects caused by platinum-based drugs (Carboplatin) so that it affects bone marrow function and red blood cell production including decreased levels of hemoglobin, leukocytes, and platelets. This study aims to determine the decrease in levels of hemoglobin, leukocytes, and platelets after three series of chemotherapy in cervical cancer cases at Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali from January 1st to December 31th 2018. Observational studies with longitudinal designs were used in this study. The technique of saturated sample or total sampling is the process of collecting samples using secondary data from medical records by calculating the inclusion criteria and exclusion criteria that show the results of a significant decrease in hemoglobin, leukocytes, and platelet after three series of chemotherapy with drug Paclitaxel and Carboplatin, where the p -value < 0.001 . Decreased hemoglobin levels from 11.51g/dL to 10.74g/dL, leukocyte levels from $14.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ to $7.20 \times 10^3/\mu\text{L}$ and platelet levels from $395.22 \times 10^3/\mu\text{L}$ to $216.13 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Keywords : cervical cancer, chemotherapy, myelosuppression (anemia, leucopenia, thrombocytopenia)

PENDAHULUAN

Saat ini kondisi medis (penyakit) tidak menular memberikan kontribusi yang besar atas sebagian besar kematian secara global dan kanker diperkirakan menduduki peringkat sebagai penyebab kematian utama. Berdasarkan GLOBACAN 2018, kanker serviks ialah penyebab utama kematian wanita karena kanker yang menduduki peringkat keempat (sebagian besar di Afrika dan Asia Tenggara) dengan perkiraan 570.000 kasus dan 311.000 kematian pada tahun 2018 di seluruh dunia. Kanker serviks di Indonesia menduduki peringkat kedua dari segi angka insiden setelah kanker payudara dan menduduki peringkat ketiga dari segi angka kematian setelah kanker paru-paru dan kanker payudara.¹ Pada tahun 2020, diperkirakan jumlah total kasus kanker serviks baru akan meningkat menjadi 609.270 (sebesar 15,4%) dan jumlah kematian menjadi 315.727 (sebesar 18,7%). Kurang dari 50% wanita yang terkena kanker serviks di negara-negara berkembang bertahan lebih dari 5 tahun.² Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang terus menerus (persisten) ialah faktor terpenting dalam perkembangan kanker serviks. Serotipe *Human Papilloma Virus* (HPV) wanita dengan kanker serviks yang paling umum adalah serotipe HPV 16 dan 18 sekitar 70% kasus. Faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan perkembangan infeksi persisten meliputi usia reproduksi, status sosio-ekonomi, perilaku seksual dini, merokok, penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang, paritas tinggi dan koinfeksi dengan virus herpes simpleks tipe 2 atau virus HIV.³

Ukuran tumor, usia pasien dan stadium yang diderita pasien kanker serviks menentukan terapi yang diberikan berdasarkan hasil evaluasi klinik.⁴ Kemoterapi merupakan alternatif pengobatan utama untuk kanker serviks dengan obat atau agen neoplastik apabila tidak bisa dilakukan operasi.⁵ Kemoterapi biasanya dilakukan selama 6 siklus dengan interval waktu 2-3 minggu. Pemeriksaan perlu dilakukan sebelum kemoterapi karena produksi pada sumsum tulang dapat dipengaruhi. Pasien kanker serviks yang menjalani kemoterapi harus memenuhi syarat seperti Hb ≥ 10 g/dL, leukosit $4-11,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan trombosit $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$.⁶

Obat-obatan kemoterapi yang berbasis platinum (Cisplatin, Karboplatin dan Oxaliplatin) dapat menyebabkan efek samping hematologis yaitu anemia, leukopenia dan trombositopenia. Faktor risiko toksisitas hematologis meliputi fungsi ginjal, usia, ras dan tingkat keparahan efek samping obat. Supresi sumsum tulang akibat obat, kemoterapi dan radiasi dapat menyebabkan berkurangnya produksi sel darah merah (anemia). Metabolisme zat besi dapat terganggu dan penurunan masa hidup eritrosit yang disebabkan oleh penggunaan obat Karboplatin.⁷

Jumlah leukosit $< 4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (leukopenia) pada pasien kanker serviks dapat meningkatkan risiko infeksi yang serius.⁸ Obat-obatan berbasis platinum seperti Karboplatin dapat menimbulkan efek samping berupa pusing, lelah, lesu dan ketika mengalami leukopenia dapat membuat pasien rentan terhadap infeksi dan bertambah lama tinggal di rumah sakit. Hal tersebut menyebabkan pasien yang menerima obat-obatan berbasis platinum harus dipantau secara ketat jumlah leukosit dan trombosit.⁷

Trombositopenia (jumlah trombosit $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$) akibat kemoterapi dapat terjadi karena sel stem dan progenitor megakariosit di sumsum tulang terbunuh sehingga jumlah trombosit yang dilepaskan ke sirkulasi menjadi berkurang atau proses megakariositopoiesis yang ditekan pada proses mielosupresi yang meningkat.⁹

BAHAN DAN METODE

Penelitian observasional dengan desain longitudinal digunakan dalam penelitian ini, dimana proses pengumpulan sampel secara retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medik yang jumlah sampelnya sesuai dengan jumlah populasi pada rentang waktu tertentu (*total sampling*). Penelitian dilakukan di Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali dari Desember 2018–September 2019. Data rekam medis pasien kanker serviks yang menjalani kemoterapi tiga seri pada tahun 2018 merupakan kriteria inklusi penelitian. Sedangkan, kriteria eksklusi penelitian yakni data rekam medis pasien kanker serviks yang batal menjalani kemoterapi, tidak memiliki data lengkap pada hasil pemeriksaan laboratorium dan pasien yang *loss to follow up*. Adapun variabel penelitian ini meliputi variabel bebas (kanker serviks), variabel tergantung (anemia, leukopenia, trombositopenia) serta variabel terkontrol (karakteristik pasien yang terdiri dari usia, histopatologi, tempat tinggal, pekerjaan, status pernikahan, stadium klinis, serta pemeriksaan antropometri) yang diteliti dari Desember 2018–September 2019. Sebanyak 76 pasien telah melengkapi kriteria inklusi dan eksklusi dari total keseluruhan sampel data yakni 164 pasien. SPSS versi 22 digunakan untuk mengolah data yang telah terkumpul dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Izin penelitian diterbitkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali dengan Keterangan Kelaikan Etik No : 2611/UN14.2.2.VII.14/LP/2018.

HASIL

Total kasus kanker serviks yang menjalani kemoterapi berdasarkan buku register di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018 tercatat sebanyak 164 pasien. Sebanyak 76 pasien telah memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan tempat tinggal

Tempat Tinggal	f	%
Badung	9	11,8
Bangli	6	7,9
Denpasar	15	19,7
Gianyar	9	11,8
Jembrana	7	9,2
Karangasem	4	5,3
Singaraja	10	13,2
Tabanan	8	10,5
Lainnya	8	10,5
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan tempat tinggal asal pasien yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah paling banyak berasal dari Denpasar (19,7%). Sebanyak 8 pasien (10,5%) berasal dari kabupaten lainnya seperti Banyuwangi dan Sulawesi Selatan.

Tabel 2. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan histopatologi

Diagnosis Histopatologi	f	%
<i>Squamous intraepithelial</i>	3	3,9
<i>Squamous cell carcinoma</i>	58	76,3
<i>Adenocarcinoma in situ</i>	1	1,3
<i>Adenocarcinoma</i>	10	13,2
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	2	2,6
<i>Neuroendocrine tumor</i>	2	2,6
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 2 didapatkan data terbanyak adalah pasien dengan diagnosis histopatologi *Squamous cell carcinoma* dengan presentase 76,3%.

Tabel 3. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan usia

Usia	f	%
25-34 tahun	4	5,3
35-44 tahun	9	11,8
45-54 tahun	37	48,7
55-64 tahun	19	25,0
≥65 tahun	7	9,2
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 3 didapatkan data pasien dengan usia 46-55 tahun menempati proporsi terbanyak dengan presentase 48,7%.

Tabel 4. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan stadium

Stadium	f	%
IB	2	2,6
IB2	1	1,3
IIA	2	2,6
IIB	28	36,8
IIIA	1	1,3
IIIB	42	55,3
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 4 didapatkan data pasien dengan stadium IIIB menempati proporsi terbanyak dengan presentase 55,3%.

Tabel 5. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan pekerjaan

Pekerjaan	f	%
IRT	31	40,8
Pedagog	7	9,2
Pegawai swasta	9	11,8
Petani	16	21,1
PNS	1	1,3
Wiraswasta	11	14,5
Lainnya	1	1,3
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 5 didapatkan data pasien dengan pekerjaan ibu rumah tangga menempati proporsi terbanyak dengan presentase 40,8%.

Tabel 6. Distribusi penderita kanker serviks berdasarkan status perkawinan

Status Pernikahan	f	%
Belum kawin	1	1,3
Kawin	70	90,2
Cerai	2	2,6
Janda	3	3,9
Total	76	100,0

Berdasarkan Tabel 6 didapatkan data pasien dengan status menikah menempati proporsi terbanyak dengan presentase 90,2%.

Tabel 7. Rerata penurunan hemoglobin, leukosit dan trombosit pada 3 seri kemoterapi pada kanker serviks

Marker	Satuan	N	Sebelum Kemoterapi I		Setelah Kemoterapi III		p
			Rerata	SB	Rerata	SB	
Hemoglobin	g/dL	76	11,51	2,07	10,74	1,39	<0,001
Leukosit	10 ³ /μL	76	14,69	23,96	7,20	17,53	<0,001
Trombosit	10 ³ /μL	76	395,22	131,10	216,13	99,77	<0,001

Berdasarkan Tabel 7 dari total 76 kasus yang tercatat, nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat penurunan bermakna kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit. Hal tersebut menunjukkan pada pasien kanker serviks yang menerima kemoterapi Paklitaksel-Karboplatin terdapat penurunan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit pasca tiga seri kemoterapi.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, distribusi pasien kanker serviks tertinggi berasal dari Denpasar sebanyak 15 pasien (19,7%). Hal ini disebabkan karena Denpasar merupakan kota besar atau *urban area* lokasi Rumah Sakit Pusat berada dan kasus lainnya menjadi *under reported*.¹⁰

Dilihat dari distribusi usia penderita, didapatkan data pasien dengan proporsi terbanyak pada usia 46-55 (48,7%). Penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2016 menunjukkan angka kejadian kanker serviks tertinggi pada usia 46-55 tahun.¹¹ Semakin tua seorang wanita maka risiko kanker serviks meningkat karena waktu terpapar karsinogen lebih panjang dan makin melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat usia.¹²

Data pasien dengan stadium IIIB menempati proporsi terbanyak dengan presentase 55,3%. Kanker serviks stadium III juga banyak ditemukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali rentang waktu Juli 2012-Juni 2013 sebanyak 57,3%. Hal tersebut bisa terjadi karena kurangnya pengetahuan mengenai kanker serviks dan faktor risikonya, stadium awal jarang menimbulkan tanda dan gejala serta rendahnya kesadaran untuk melakukan skrining.¹³

Data pasien dengan pekerjaan ibu rumah tangga menempati proporsi terbanyak dengan presentase 40,8%. Penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2016 menunjukkan angka kejadian kanker serviks tertinggi pada ibu rumah tangga dikarenakan tingkat pendidikan dan keterampilan yang rendah.¹¹

Didapatkan data pasien dengan status menikah menempati proporsi terbanyak dengan presentase 90,2%. Penelitian di RSUP Dr. Sardjito

Yogyakarta tahun 2016 menunjukkan angka kejadian kanker serviks tertinggi pada wanita yang sudah menikah.¹¹ Kadar hemoglobin mengalami penurunan yang bermakna, dimana kadar hemoglobin sebelum menerima kemoterapi I adalah 11,51g/dL menjadi 10,74g/dL setelah menerima kemoterapi III. Hal ini dapat terjadi karena obat kemoterapi akan menghambat proses pembentukan sel-sel darah baru di sumsum tulang dengan cara sel-sel sumsum tulang ditekan atau dirusak yang menyebabkan berkurangnya produksi sel-sel darah.¹⁴ Karboplatin merupakan regimen obat kemoterapi kanker serviks golongan *alkylating agent* yang dapat menyebabkan efek penurunan produksi sel darah dan platelet di sumsum tulang (mielosupresi) dan anemia sehingga terdapat perbedaan nilai kadar hemoglobin.¹⁵

Kadar leukosit mengalami penurunan yang bermakna, dimana kadar leukosit sebelum menerima kemoterapi I adalah $14,69 \times 10^3/\mu\text{L}$ menjadi $7,20 \times 10^3/\mu\text{L}$ setelah menerima kemoterapi III. Insiden leukopenia memiliki peluang yang semakin besar karena semakin lama mendapatkan regimen obat Paklitaksel-Karboplatin saat menjalani kemoterapi.¹⁶ Karboplatin yang digunakan sebagai regimen obat kemoterapi memiliki efek mielosupresi melalui mekanisme kerusakan DNA protein di sumsum tulang dengan cara *cross-linking* sehingga mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit. Selain itu, Karboplatin juga dapat meningkatkan serum TNF-alpha yang menekan *progenitor cell*.¹⁷

Kadar trombosit mengalami penurunan yang bermakna, dimana kadar trombosit sebelum menerima kemoterapi I adalah $395,22 \times 10^3/\mu\text{L}$ menjadi $216,13 \times 10^3/\mu\text{L}$ setelah menerima kemoterapi III. Trombositopenia akibat kemoterapi dapat terjadi karena sel stem dan progenitor megakariosit di sumsum tulang terbunuh sehingga jumlah trombosit yang dilepaskan ke sirkulasi menjadi berkurang atau ditekannya proses megakariositoposis pada proses mielosupresi yang meningkat.⁹ Kadar trombosit $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ merupakan syarat pasien kanker menjalani

kemoterapi agar risiko pendarahan tidak semakin buruk.¹⁸

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian kasus kanker serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali kurun waktu 1 Januari – 31 Desember 2018 pada pasien kanker serviks yang menerima kemoterapi Paklitaksel-Karboplatin sebanyak 3 seri didapatkan penurunan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit yang bermakna.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung tenaga medis khususnya pihak Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah dan mahasiswa kedokteran dalam memberikan informasi agar dapat memberikan pelayanan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray, F., dkk. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBACAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." CA: Cancer J Clin. 2018;68:394-424. doi:10.3322/caac.21492. Tersedia di: cancerjournal.com
2. Chatterjee, S., Chattopadhyay, A., Samanta, L., Panigrahi, P. "HPV and Cervical Cancer Epidemiology Current Status of HPV Vaccination in India." Asian Pacific of Cancer Prevention. 2016;17(8):3663-73.
3. Small, W., and Harkenrider, M.M. "Cervical cancer: A Global Health Crisis." Publish in Wiley Online Library. 2017;123(13):2404-2412. doi:10.1002/cncr.30667
4. Han, K., dkk. "Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States." International Journal of Radiation Oncology. 2013;87(1):111-119.
5. Shuang, L., and Ting, H. "Adjuvant Chemotherapy Valuable Alternative Option in Selected Patients with Cervical Cancer." Journal of Departement of Obstetric and Gynecology Tongji Hospital: China. PLoS ONE. 2013;8(9):73837. doi:10.1371/journal.pone.0073837.
6. Pamungkas, B.M., Evaluasi Penggunaan Kemoterapi pada Pasien Kanker Serviks di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi tahun 2010. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2012;3:11-12.
7. Oun, R., Moussa, Y.E., and Wheate NJ. "The Side Effects of Platinum Based Chemotherapy Drugs: Review for Chemist." The Royal Society of Chemistry. 2018;47(19): 6645-6653. doi:10.1039/c8dt00838h.
8. American Cancer Society. "Understanding Chemotherapy: A Guide for Patients and Families." Atlanta: American Cancer Society. 2013.
9. Guyton, A.C., dan Hall, J.E., Guyton Dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Minarua Siagian. Indonesia: Elsevier. 2016;12:451-460
10. Aryawan, K.T., dan Wibawa, T., Karakteristik berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia dan Sosiodemografi pada Penderita Kanker Serviks RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013. E-Jurnal Medika. 2018;7(8):3-4. Available online at <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
11. Ningsih, D.P., Pramono, D., dan Nurdiati, D.S., Karakteristik Pasien Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta. Berita Kedokteran Masyarakat. 2017;33(3):125-130.
12. Sulistyowati, A., Sitrait, A.M. Pengetahuan Tentang Faktor Risiko Perilaku dan Deteksi Dini Kanker Serviks dengan IVA pada Wanita di Kecamatan Bogor Tengah. Jurnal Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik. 2014;42(3):193-202.
13. Prabasari, W., dan Budiana. Profil Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali Periode Juli 2012 – Juni 2013. E-Jurnal Medika. 2017;6(8):3-4. ISSN:2302-1395.
14. Hadi, M.S., dan Iskandar, T.M., Hubungan Anemia dan Transfusi Darah terhadap Respons Kemoradiasi pada Karsinoma Kanker Serviks Uteri Stadium IIB-IIIIB. Medica Hospital. 2012;1:32-36.
15. Noviyani R, Budiana, Indrayathi, Niruri R, Tunas. Perbedaan Fungsi Ginjal, Hati dan Darah pada Pasien Kanker Serviks dengan Kemoterapi Bleomisin, Oncovin, Mitomisin dan Karboplatin (Studi Kasus di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015). Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 2016;5(4):269-277. doi: 10.15416/ijcp.2016.5.4.269
16. Lee, C.K., dkk. Carboplatin-paclitaxel-induced leukopenia and neuropathy predict progression-free survival in recurrent ovarian cancer. British Journal of Cancer. 2015;105(3):360-5. doi:10.1038/bjc.2011.256
17. Charles, A., Dewayani B.M., Sahiratmadya, E., Winarno, A.A. Paclitaxel-carboplatin

chemotherapy induced hematologic toxicities among cervical cancer patients. *Universa Medicina*. 2016;35(3):165-170.

18. Kuter, D.J. General aspects of thrombocytopenia, platelet transfusions, and thrombopoietic growth factors. In: Kitchens C, Kessler C, Konkle B., *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Elsevier Saunders Philadelphia. 2014:108-118. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46202-0.00007-8>.