

## Profil Sel Darah Merah Anjing Penderita *Venereal Sarcoma* yang Dikemoterapi dengan *Vincristine Sulfate*

(RED BLOOD CELL PROFILE ON CANINE TVT WERE DONE CHEMOTHERAPY USING  
VINCRISTINE SULFATE)

Dzikri Nurma'rifah Takariyanti<sup>1</sup>, Anak Agung Gede Jayawardhita<sup>2</sup>, Anak Agung  
Sagung Kendran<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan,

<sup>2</sup>Laboratorium Bedah Veteriner,

<sup>3</sup>Laboratorium Patologi Klinik, Diagnostik Klinik, dan Radiologi Veteriner,  
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

Jl. P.B. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234; Telp/Fax: (0361) 223791

e-mail : dzikritakariyanti@gmail.com

### ABSTRAK

*Transmissible venereal tumour* (TVT) merupakan salah satu penyakit penting yang menyerang anjing muda produktif dan dapat dengan mudah ditularkan aktif secara seksual karena sifat penularannya dan insidensinya berkembang pesat di daerah subtropis maupun tropis termasuk Indonesia. Kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* menjadi alternatif pengobatan yang paling sering digunakan dan terbukti efektif sebagai agen kemoterapi tunggal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil sel darah merah (total eritrosit, hemoglobin dan *Packed Cell Volume*) anjing penderita TVT sebelum dan sesudah kemoterapi dengan *vincristine sulfate*. Penelitian ini menggunakan lima sampel darah anjing penderita TVT sebelum dan setelah sembuh dikemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* dengan dosis 0,025mg/KgBB dan interval pemberian tujuh hari dalam dua injeksi (n=3), empat injeksi (n=1) dan 6 injeksi (n=1). Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *paired sample T-test*. Hasil menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ) pada profil sel darah merah (total eritrosit, hemoglobin, dan PCV). Kesimpulannya *vincristine sulfate* adalah obat yang aman digunakan untuk kemoterapi anjing penderita TVT.

Kata kunci : *Transmissible venereal tumor*; kemoterapi, *vincristine sulfate*, hematologi; total eritrosit; hemoglobin; PCV

### ABSTRACT

Transmissible venereal tumor are one of the important disease that can attack productive young dogs and can be easily transmitted sexually active, where sexual behaviour is not under control. The transmission and its incidence is growing rapidly in subtropical and tropical areas including Indonesia. Chemotherapy using vincristine sulfate is the most commonly used drug, and has proven effective as a single chemotherapy agent. The aim of the study is to identification the red blood cells profile (total erythrocytes, haemoglobin levels, and Packed Cell Volume) of the dogs that affected. Five dogs with TVT were used in this case were cured by chemotherapy with vincristine sulfate at a dose of 0,025 mg/KgBB at intervals of seven days in two injections (n=3), four injections (n=1) and 6 injections (n=1). The data obtained then analyzed using *sample paired T-test*. The result showed that chemotherapy using vincristine sulphate were not significantly different ( $P > 0,05$ ) on red blood cells

profile (total erythrocytes, haemoglobin and PCV). In conclusion, vincristine sulfate is a safe drug to treat the dogs suffering with TVT.

Keywords: *TVT*, chemotherapy, *vincristine sulfate*, haematology; total erythrocytes; hemoglobin; PCV

## PENDAHULUAN

*Transmissible venereal tumor (TVT)* merupakan tumor ganas yang menyerang organ genitalia dan sangat menular pada anjing (Sudisma *et al.*, 2006). *Transmissible venereal tumor* sering menjadi persoalan serius di seluruh dunia dan terjadi dalam frekuensi yang sama baik pada jantan maupun betina. Umumnya ditemukan pada anjing- anjing yang berhubungan dekat dengan yang lain, penangkaran atau hewan liar yang memiliki aktivitas seksual yang tidak terkontrol, dapat ditularkan melalui transplantasi alogenetik, dimana sel- sel tumor dipindahkan dari satu anjing ke anjing lain melalui hubungan seksual, jilatan, atau bahkan tindakan mengendus (Purohit, 2008; Stockmann *et al.*, 2011; Bahera *et al.*, 2012). Kasus TVT dapat ditemukan di berbagai negara di dunia dan keberadaan anjing liar sangat berperan dalam penyebaran tumor ini. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Andrea dan Elizabeth (2014) menganalisis prevalensi kejadian TVT dari 645 dokter hewan dan petugas kesehatan hewan di 109 negara menyebutkan bahwa TVT endemik di 90 negara.

Beberapa pengobatan dapat dilakukan untuk terapi TVT seperti operasi, radioterapi dan kemoterapi. Kemoterapi telah terbukti sebagai terapi yang paling efektif dan praktis, kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* menjadi obat yang paling sering digunakan, Kebutuhan akan biaya kemoterapi ini terjangkau sebagai pengobatan dengan efek samping minimal pada dosis tunggal yang diberikan secara intravena (Takita *et al.*, 1979; Nathan *et al.*, 1993). Efektifitas pengobatan menggunakan kemoterapi pada lebih dari 90% kasus dan angka kesembuhannya mendekati 100% (Boscos dan Ververidis, 2004).

Setiap obat memiliki efek samping, agen sitostatik, seperti *vincristine sulfate* dapat menyebabkan efek myelosupresi dan gastrointestinal yang mengakibatkan leukopenia dan muntah. Penurunan hemoglobin mengikuti kemoterapi adalah konsekuensi dari efek penekanan sumsum tulang yang mempengaruhi erythropoiesis (Satoskar *et al.*, 1995; Sandhu dan Rampal, 2006). Penelitian dan hasil yang ditulis dalam bentuk artikel ini bertujuan untuk mengetahui profile sel darah merah (total eritrosit, hemoglobin, dan PCV) anjing penderita TVT sebelum dan setelah kesembuhan dikemoterapi menggunakan *vincristine sulfate*, dengan demikian hasil penulisan ini dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk melakukan kemoterapi pada anjing penderita TVT.

## METODE PENELITIAN

Anjing penderita TVT dengan kategori spesifik berjenis kelamin betina tanpa melihat umur, ras, dan tingkat keparahan penyakit yang datang ke Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana. Sebelum dikemoterapi anjing ditimbang berat badannya, setelah itu diambil darah untuk pengecekan awal sebelum kemoterapi. Pengambilan darah dilakukan melalui vena *chepalica antebrachii lateralis* sebanyak  $\pm$  3ml untuk pemeriksaan hematologi awal.

Kemoterapi dilakukan dengan interval tujuh hari sekali dengan dosis 0,025 mg/KgBB. Kemoterapi dilakukan dengan injeksi secara intravena menggunakan campuran *vincristine sulfate* dan larutan garam fisiologis hingga 20 ml untuk setiap 1 mg *vincristine sulfate* melalui vena *chepalica antebrachii lateralis*. Setelah diidentifikasi dan diperiksa mengalami kesembuhan, anjing kembali diambil darahnya untuk pengecekan ulang sel darah merah (total eritrosit, hemoglobin dan PVC). Pada penelitian ini alat yang digunakan adalah *Animal Blood Counter iCell-800Vet*. Alat otomatis yang digunakan untuk menghitung nilai komponen darah atau hemogram hewan. Hasil pemeriksaan darah akan muncul secara otomatis setelahnya dan keluar dalam bentuk *print out*. Pengamatan dilakukan pada nilai sel darah merah terutama total eritrosit, hemoglobin dan PVC sebelum kemoterapi dan setelah kesembuhan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan darah pada anjing penderita TVT sebelum kemoterapi dan setelah kesembuhan kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* disajikan pada Tabel 1. Rata-rata dan standar deviasi total eritrosit, hemoglobin dan PCV pada anjing penderita TVT yang dikemoterapi dengan *vincristine sulfate* dapat dilihat pada Tabel 2. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan rata-rata sampel (dua kelompok) yang berpasangan atau berhubungan, dilanjutkan dengan menggunakan uji analisis *paired sample T-Test* pada Tabel 3.

Pada Tabel 2. Terdapat dua hasil pemeriksaan nilai total eritrosit, hemoglobin dan PCV, yaitu sebelum kemoterapi dengan *vincristine sulfate* dan sesudah kemoterapi dengan *vincristine sulfate*. Nilai total eritrosit sebelum pemberian menunjukkan angka  $4,7 \pm 1,3 \cdot 10^{12}/L$  dan sesudahnya menjadi  $4,6 \pm 1,4 \cdot 10^{12}/L$ , jumlah tersebut dibawah dari kisaran normal ( $5.00-8.50 \cdot 10^{12}/L$ ). Nilai hemoglobin sebelum pemberian kemoterapi menunjukkan angka  $13,7 \pm 4,4$  g/dL dan sesudahnya menjadi  $13,2 \pm 2,3$  g/dL, jumlah tersebut masih berada dalam kisaran normal yaitu ( $12.0-18.0$ ) g/dL. Nilai PCV sebelum pemberian kemoterapi menunjukkan angka  $28,7 \pm 8,9$  dan setelahnya menjadi  $27,8 \pm 10,4$  dibawah dari kisaran normal ( $37-55$ ).

**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Darah Anjing Penderita TVT Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Menggunakan *Vincristine Sulfate***

Sampel	Parameter						
	Referensi nilai normal	RBC( $10^{12}/L$ ) 5.00-8.50		Hb (g/dL) 12.0-18.0		PCV(%) 37- 55	
		A	B	A	B	A	B
Anjing 01 (2x injeksi)	5,24	5,13	16,1	16,1	33,54	32,85	
Anjing 02 (2x injeksi)	5,86	5,45	17,2	16,1	34,53	32,69	
Anjing 03 (2x injeksi)	2,86	2,79	7,1	6,1	15,50	13,69	
Anjing 04 (3x injeksi)	6,03	6,43	17,3	18,4	36,42	39,48	
Anjing 05 (6x injeksi)	3,68	3,45	11,2	9,7	23,52	20,63	

Keterangan: A = Pemeriksaan darah sebelum pemberian kemoterapi dengan *vincristine sulfate*, B = Pemeriksaan darah setelah kesembuhan kemoterapi dengan *vincristine sulfate*. RBC = *Red Blood Cell* (total eritrosit), Hb = Hemoglobin, PCV = *Packed Cell Volume*.

**Tabel 2. Rata- rata dan Standar Deviasi Total Eritrosit, Hemoglobin dan PCV pada Anjing Penderita TVT yang Dikemoterapi dengan *Vincristine Sulfate***

Parameter	Prekemoterapi	Postkemoterapi
RBC( $10^{12}/L$ )	4,7 ± 1,3	4,6 ± 1,4
Hb (g/dL)	13,7 ± 4,4	13,2 ± 2,3
PCV	28,7 ± 8,9	27,8 ± 10,4

**Tabel 3. Hasil Uji Berpasangan *Paired Sample T- Test* Total Eritrosit, Hemoglobin dan PCV**

Parameter	Mean	Sig.
RBC( $10^{12}/l$ )	0,08 ± 0,3	0,56
Hb (g/dL)	0,5 ± 1,05	0,34
PCV	0.84 ± 2,31	0,46

Hasil pemeriksaan total eritrosit, hemoglobin dan PCV pada Tabel 3 menunjukkan adanya penurunan rata- rata total eritrosit, hemoglobin dan PCV pada anjing penderita TVT yang dikemoterapi dengan *vincristine sulfate*. Selanjutnya pengujian dengan *paired sample T-*

*test* dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha$  0.05). Probabilitas dari hasil uji untuk total eritrosit adalah 0,56 ( $>0,05$ ), untuk hemoglobin adalah 0,34 ( $>0,05$ ) dan untuk PCV adalah 0,46 ( $>0,05$ ). Suatu perbandingan dikatakan memiliki perbedaan nyata apabila hasil probabilitas atau *p value*  $< 0.05$  (Filho *et al.*, 2013). Arti dari hasil pengujian tersebut menunjukkan tidak berbeda nyata antara total eritrosit, kadar hemoglobin dan PCV sebelum dan sesudah kemoterapi dilakukan dengan *vincristine sulfate*.

Pada penelitian ini Anjing penderita TVT menunjukkan perbaikan klinis pada seminggu setelah kemoterapi pertama, ini dilihat dengan terjadinya penurunan drastis ukuran tumor secara kasar bersama dengan pengurangan tanda- tanda klinis seperti pendarahan dari organ genitalia ekstenal, menjilat organ genitalia eksternal, dan ulserasi pada tumor. Regresi total terjadi setelah pemberian kemoterapi ke dua hingga ke enam. Perubahan lain yang terlihat adalah *alopecia*, kenaikan suhu rektal dan naiknya berat badan setelah kesembuhan.

Anjing yang terkena TVT yang diobati dengan *vincristine sulfate* tidak menunjukkan penurunan ( $P>0,05$ ) total eritrosit, Hb dan PCV yang marginal dari Hari 0 hingga hari 14 pasca perawatan. Pola penurunan Hb, total eritrosit dan PCV yang diamati pada anjing terkena TVT setelah kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* adalah konsekuensi terhadap efek supresi sumsum tulang dari obat sitotoksik yang mempengaruhi eritropoiesis (Satoskar *et al.*, 1995; Sandhu dan Rampal, 2006) dan penekanan eritropoiesis pada sumsum tulang (Theilen dan Madewell, 1979). Park *et al.*, (2006) juga mengemukakan bahwa kelainan ini juga teramati pada *toksitan alkaloids vinca*. Sitotoksik obat ini menekan sel perkusor replikasi sumsum tulang dengan demikian mengakibatkan berkurangnya produksi total eritrosit, Hb dan PCV selama *posttreatment*. Menurut Nak *et al.*, (2005) menyatakan bahwa penurunan Hb, total eritrosit dan PCV dapat dikaitkan dengan perdarahan tumor dan myelosupresi yang disebabkan oleh obat kemoterapi. Aiello (1998) melaporkan bahwa kemoterapi menggunakan *vincristine sulfate* efektif, kecuali ketika tumor ada di mata atau otak, dan jika anjing mengalami resistensi penggunaan *vincristine sulfate* kemoterapi dapat dilakukan dengan (30 mg/ m<sup>2</sup>, IV, sekali setiap 3 minggu). Namun, penggunaan doksorubisin terbatas karena banyak efek samping obat termasuk pembatasan myelosupresi dan kardiotoxikitas.

Amber *et al.*, (2010) menyatakan dalam penelitiannya bahwa *vincristine sulfate* dapat digunakan dalam dosis tunggal maupun bersamaan dengan obat lain. Kombinasi *vincristine sulfate* dengan metotreksat, siklofosamid berkhasiat dalam pengobatan TVT, namun sebagai agen tunggal siklofosamid tidak efektif digunakan untuk kemoterapi pada anjing penderita TVT. Ada kemungkinan pemberian dosis yang lebih tinggi atau pemberian dosis harian yang

lebih rendah dengan periode yang lebih lama bisa lebih efektif tetapi pemberian dosis yang lebih tinggi akan memungkinkan menghasilkan toksisitas yang lebih parah. Pemberian metrotreksat sebagai agen tunggal kemoterapi anjing penderita TVT belum pernah dilaporkan, tetapi dengan kombinasi *vincristine sulfat* dapat digunakan sebagai obat kemoterapi anjing penderita TVT. *Vincristine sulfat* sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi telah dilaporkan menghasilkan respon yang luar biasa, dalam kasus ini dapat terjadi kesembuhan dengan efektifitas 100%.

Mekanisme kerja obat-obat kemoterapi tidak bersifat selektif, maka selain sel kanker yang dihancurkan, sel normal yang bersifat aktif membelah seperti sel sumsum tulang, saluran pencernaan, folikel rambut dan sistem reproduksi juga ikut terkena pengaruhnya. Efek samping ini dapat muncul dengan derajat yang bervariasi, namun biasanya pulih kembali secara spontan setelah kemoterapi dihentikan (Kumar *et al.*, 2018)

### **SIMPULAN**

Lima anjing penderita TVT dalam penelitian ini telah sembuh dikemoterapi dengan *vincristine sulfat* tanpa kekambuhan dengan interval pemberian tujuh hari dalam dua injeksi (n=3), empat injeksi (n=1) dan 6 injeksi (n=1) pada profil sel darah merah (total eritrosit, kadar hemoglobin dan PCV) tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ). Obat ini dikategorikan masih aman sebagai obat terapi kanker.

### **SARAN**

Terapi kanker tidak selalu dilakukan dengan operasi dan radioterapi. Terapi operasi dan radioterapi dapat menjadi terapi kuratif kanker yang bersifat lokal. Kemoterapi dapat menyembuhkan TVT pada anjing dengan menggunakan *vincristine sulfat*. Obat ini aman untuk digunakan untuk terapi pada anjing penderita TVT dengan dosis yang telah dianjurkan yaitu 0,025 Mg/KgBB dengan interval tujuh hari. *Vincristine sulfat* juga dapat digunakan sebagai agen kemoterapi tunggal maupun gabungan dengan beberapa obat lain (doksorubisin, siklofosamid, atau metrotreksat).

### **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih utamanya pihak Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, dosen pembimbing rekan penelitian, pemilik anjing, dan seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aiello SE. 1998. *Transmissible canine venereal tumor*. In: *The Merck Veterinary Manual*. 8th ed. New Jersey: Merck & Co. pp. 683–684.
- Amber EI, Handerson RA, Adeyanju JB, Gyang EO. 1990. Single-Drug Chemotherapy of Canine Transmissible Venereal Tumor With Cyclophosphamide, Metrotrexate or Vincristine. *Jurnal of Veterinary Internal Medicine*. 4(3): 144-147
- Andrea S, Elizabeth PM. 2014. The Changing Global Distribution and Prevalence of Canine Transmissible Venereal Tumour. *BMC Veterinary Research*. Vol (10) : 168
- Bahera SK, Kurade NP, Shongsir WM, Durga PD, Krishna KM, Ranjan KM. 2012. Clinicopathological findings in a case of canine cutaneous metastatic transmissible venereal tumour. *Vet. Arhiv*. 82(4): 401-410.
- Boscos CM, Ververidis HN. 2004. Canine TVT: Clinical findings, diagnosis and treatment. In: WSVA-FECAVAHVMS World Congress, Rhodes, Greece, 10 September 2014 (2):758-761.
- Filho DBF, Paranhos R, Rocha EC, Batista M, Silva JA, Santos MLWD, Marino JG. 2013. When is statistical significance not significant. *Brazilian Political Science Review*. 7(1): 31 – 55.
- Kumar AVVV, Kumari KN, Kumar KS, Kumar VG, Lakshman M. 2018. Effect of Vincristine Chemotherapy in TVT Affected Dogs. *The Pharma Innovation Journal*. 7(4): 163-166.
- Nak D, Nak Y, Cangul IT, Tuna B. 2005. A Clinico-pathological Study on the Effect of Vincristine on Transmissible Venereal Tumour in Dogs, *Journal of Veterinary Medicine*. 52: 366–370.
- Nathan WP, Thomas JM, Siebert PE, Wallner SF, Carson SD, Carson DN, Campbell F, Bing J, Kennaugh R., Rempel P. 1993. Cyclophosphamide, Vincristine, Lomustine, Cisplatin and Doxorubicin in the treatment of non- small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep*. 67(4): 375-376
- Park MS, Kim Y, Kang MS, Oh SY, Cho DY, Shin NS, Kim DY. 2006. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J. Vet Diagn Invest*. 18:130-133.
- Purohit G. 2008. Canine Transmissible Venereal Tumor : A Review. *The Internet Journal of Veterinary Medicine*. 6(1): 1-7.
- Sandhu HS, Rampal S. 2006. *Essentials of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1<sup>st</sup> ed. Ludhiana: Kalyani Publisher. pp: 1359-1381.
- Satoskar RS, Bhandarkar SD, Airnapure SS. 1995. *Pharmacology and Pharmaco therapeutics revised*. 14<sup>th</sup> ed. Pp: 734.
- Stockmann D, Ferrari HF, Andrade AL, Lopes R, Cardoso, Tereza C, Luvizotto MCR. 2011. Canine Transmissible Venereal Tumors: Aspects Related to Programmed Cell Death. *Braz J Vet Pathol*. 4(1): 67-75.
- Sudisma, IGN, Putra Pemayun, IGAG, Jaya Warditha, AAG, Gorda, IW. 2006. *Ilmu Bedah Veteriner dan Teknik Operasi*. Denpasar: Pelawa Sari.
- Takita H, Marabella PC, Edgerton F. 1979. Cis-dichlorodiammineplatinum (II), adriamycin, cyclophosphamide, CCNU, and vincristine in small cell lung carcinoma: a preliminary report. *Cancer Treat. Rep*. 63: 29-33.
- Theilen GH, Madewell BR. 1987. *Veterinary Cancer Medicine. Clinical Application of Cancer Chemotherapy*, 2nd edn. Philadelphia: Lea and Febiger. pp:183-196.