

Total Leukosit Dan Trombosit pada Anjing Penderita *Transmissible Venereal Tumor* yang Diobati dengan *Vincristine*

(TOTAL LEUKOCYTES AND PLATELETS COUNT ON THE DOG WITH TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR TREATED BY VINCRISTINE)

Ikhsan Mandara¹, Anak Agung Gde Jayawardhita², Anak Agung Sagung Kendran³

¹Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan,

²Laboratorium Bedah Veteriner,

³Laboratorium 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: ikhsanmandara@gmail.com

ABSTRAK

Vincristine merupakan agen kemoterapi tunggal yang efisien untuk pengobatan *Transmissible venereal tumor* (TVT). Selain sel kanker yang dihancurkan, sel normal yang bersifat aktif membelah seperti sel sumsum tulang juga ikut terkena pengaruhnya. Gangguan perkembangan sel progenitor sumsum tulang akan mempengaruhi produksi leukosit dan trombosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui total leukosit dan trombosit pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine*. Penelitian ini menggunakan lima ekor anjing penderita TVT dengan perlakuan yaitu pemberian *vincristine* hingga sembuh dengan interval pemberian tujuh hari sekali. Pengamatan dilakukan pada nilai total leukosit dan trombosit sebelum pemberian *vincristine* dan setelah kesembuhan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT tidak berpengaruh nyata terhadap total leukosit dan trombosit, sehingga aman digunakan sebagai agen kemoterapi tunggal.

Kata-kata kunci: Leukosit; trombosit; TVT; *vincristine*

ABSTRACT

Vincristine is an efficient single chemotherapy agent for *transmissible venereal tumor* (TVT) treatment. Besides cancer cells that are destroyed, normal cells that are actively dividing like bone marrow cells are also affected. Disorders of bone marrow progenitor cell development will affect the production of leucocytes and platelets. This study aims to determine the total leucocytes and platelets in TVT-treated dogs treated with *vincristine*. This study used five TVT dogs with treatment, namely giving *vincristine* until healed at the interval of seven days. Observations were made on total leucocyte and platelet values before *vincristine* administration and after recovery. The results of this study showed that *vincristine* administration in TVT dogs had no significant effect on leucocyte counts and platelets, making it safe to use as a single chemotherapy agent.

Keywords: Leucocytes; platelets; TVT; *vincristine*

PENDAHULUAN

Anjing dijadikan sebagai hewan peliharaan karena memiliki kecerdasan dan loyalitas tinggi terhadap pemiliknya. Masalah yang sering terjadi pada anjing peliharaan maupun

anjing liar yaitu gangguan kesehatan, salah satunya yaitu tumor. Tumor yang sering menyerang anjing merupakan tumor jenis *sarcoma* yang sering terjadi pada daerah organ reproduksi baik jantan maupun betina yang disebut dengan *Transmissible venereal tumor* (TVT). Penyakit TVT ini dapat menurunkan performa dan reproduksi anjing penderitanya.

Kasus TVT dapat ditemukan di berbagai negara di seluruh dunia dan keberadaan anjing liar sangat berperan dalam penyebaran tumor ini. Menurut Strakova dan Murchison (2014), TVT endemik setidaknya di 90 negara di seluruh dunia. Kasus-kasus TVT hampir ditemukan setiap tahun di Bali. Pada periode tahun 2006-2010 dilaporkan sebanyak 55 kasus TVT yang didiagnosa di Balai Besar Veteriner Denpasar menyerang anjing dengan kisaran umur 1-5 tahun (Dharma *et al.*, 2010).

Terapi yang digunakan untuk menyembuhkan TVT yaitu operasi pembedahan, radioterapi atau kemoterapi. Pengangkatan tumor dengan pembedahan tidak hanya memberikan respon yang kurang memuaskan tetapi juga dapat menyebabkan kejadian tumor yang berulang. Meskipun radioterapi menghasilkan efek regresi total, namun radioterapi memerlukan pekerja yang terlatih, peralatan serta biaya yang khusus. Kemoterapi dijadikan terapi untuk menyembuhkan TVT karena kemoterapi dapat menghasilkan respon yang baik dengan regresi tumor total yang mirip dengan radioterapi. *Vincristine* telah banyak digunakan sebagai agen kemoterapi tunggal yang efisien untuk pengobatan TVT (Mello *et al.*, 2005).

Vincristine mempunyai zat aktif yang dapat menghentikan pembelahan sel kanker pada tingkat metafase (mitosis), sehingga perkembangan sel kanker dapat dihambat. Sel kanker yang dihancurkan, sel normal yang bersifat aktif membelah seperti sel sumsum tulang juga ikut terkena pengaruhnya. Gangguan perkembangan sel progenitor pada sumsum tulang dapat mempengaruhi produksi leukosit dan trombosit (Johnson, 2005; Barabas *et al.*, 2008). Untuk mengetahui sejauh mana pengaruh pengobatan menggunakan *vincristine* terhadap total leukosit dan trombosit, maka penelitian ini menarik untuk dilakukan.

MATERI DAN METODE

Sampel dan Bahan Penelitian

Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah anjing betina yang menderita TVT berpemilik yang datang ke Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana untuk diobati dengan *vincristine*. Jumlah sampel anjing sebanyak lima ekor. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *vincristine* (Kalbe[®]), alkohol 70% (OneMed[®]), NaCl fisiologis (Otsuka[®]), dan *Ethylene Diamine Tertacetic Acid* (EDTA) (GP[®]). Peralatan yang

digunakan dalam penelitian ini antara lain *hand gloves* (OneMed[®]), spuit 1 ml (OneMed[®]), spuit 3 ml (OneMed[®]), kateter intravena (OneMed[®]), kapas, tissue, timbangan, kamera, tabung *Ethyline Diamine Tertacetic Acid* (EDTA) (OneMed[®]), dan *Animal Blood Counter iCell-800Vet* buatan China.

Prosedur Penelitian

Anjing penderita TVT yang digunakan sebagai sampel berjenis kelamin betina yang berjumlah lima ekor. Anjing terlebih dahulu dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik untuk memastikan anjing tersebut menderita TVT dan kondisi klinis yang memungkinkan untuk dikemoterapi. Pemeriksaan fisik meliputi sinyalemen, berat badan, umur, frekuensi nafas, dan suhu tubuh.

Perlakuan terhadap hewan dan pengambilan sampel darah dilakukan oleh dokter hewan ahli sesuai dengan standar operasional prosedur kemoterapi Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana. Petugas kesehatan, dalam hal ini dokter hewan, menggunakan masker, sarung tangan khusus kemoterapi, dan baju pelindung untuk melindungi diri operator.

Pengambilan darah melalui vena *cephalica* yang telah di pasang kateter intravena terlebih dahulu. Pengambilan darah ini dilakukan dua kali, yaitu sebelum injeksi *vincristine* pertama dan seminggu setelah injeksi *vincristine* terakhir (setelah sembuh). Pada daerah pengambilan darah dicukur dan dibasahi dengan alkohol menggunakan kapas. Vena dibendung pada daerah siku lalu dilakukan penusukan menggunakan spuit 3 ml sampai ada darah yang sedikit keluar lalu tarik darah dengan spuit sebanyak ± 3 mL. Tarik spuit dari vena lalu masukkan darah ke dalam tabung EDTA.

Injeksi *vincristine* melalui kateter intravena yang sudah dipasang sesuai dosis yang telah ditetapkan berdasarkan berat badan. *Vincristine* diencerkan dengan cairan NaCl fisiologis sebanyak 20 ml setiap 1 mg *vincristine*. Pemberian *vincristine* dengan dosis 0,025 mg/kgBB intravena ini dilakukan setiap minggu sampai sembuh.

Pada penelitian ini jenis alat yang digunakan adalah *Animal Blood Counter iCell-800Vet*. *Animal Blood Counter iCell-800Vet* merupakan alat otomatis yang digunakan untuk menghitung nilai komponen darah atau hemogram hewan. Mesin ini merupakan buatan China. Mesin *Animal Blood Counter iCell-800Vet* dihidupkan, kemudian dimasukkan data anjing berupa nama, jenis kelamin, dan umur. Lalu darah tabung EDTA diambil sebanyak 0,2 μ L oleh *sampling needle* secara otomatis. Hasil pemeriksaan hemogram darah akan muncul secara otomatis setelah dalam bentuk *print outer*.

Analisis Data

Data yang diperoleh pada penelitian ini dianalisis dengan uji *paired sample t-test* menggunakan software SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versi 22 (Sampurna dan Nindhia, 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan total leukosit dan trombosit pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine* ditunjukkan pada Tabel 1, 2, dan 3. Untuk mengetahui pengaruh total leukosit dan trombosit setelah pemberian *vincristine*, hasil pemeriksaan dilanjutkan menggunakan uji *paired sample t-test*. Hasil uji disajikan pada Tabel 4.

Tabel 1. Rata-rata dan Standar Deviasi Total Leukosit dan Trombosit

Saat Pemeriksaan (n)	Total Leukosit 10 ⁹ /L	Trombosit 10 ⁹ /L
Sebelum (5)	13.9 ± 4.9	333.6 ± 222.9
Sesudah (5)	8.8 ± 5.6	214.6 ± 142.1

Pada Tabel 1, terdapat dua hasil pemeriksaan nilai total leukosit dan trombosit, yaitu sebelum pemberian *vincristine* dan sesudah pemberian *vincristine*. Nilai total leukosit sebelum pemberian menunjukkan angka 13.9 ± 4.9 10⁹/L dan sesudah pemberian menjadi 8.8 ± 5.6 10⁹/L. Nilai trombosit sebelum pemberian menunjukkan angka 333.6 ± 222.9 10⁹/L dan sesudah pemberian menjadi 214.6 ± 142.1 10⁹/L.

Tabel 2. Nilai Total Leukosit Sebelum dan Sesudah Berdasarkan Frekuensi Pemberian *Vincristine*

Jumlah Frekuensi	Total Leukosit Sebelum	Total Leukosit Sesudah
2	12.7	17.1
2	17.3	9.5
2	20.4	2.7
3	11	10.7
6	8.1	4.4

Pada Tabel 2, menunjukkan data total leukosit sebelum dan sesudah dari tiap frekuensi pemberian *vincristine*. Nilai total leukosit dengan frekuensi pemberian dua kali yang dirata-rata mengalami penurunan sebanyak 7.1 10⁹/L atau 42%. Nilai total leukosit dengan frekuensi pemberian tiga kali mengalami penurunan sebanyak 0.310⁹/L atau 2.7%. Nilai total

leukosit dengan frekuensi pemberian enam kali mengalami penurunan sebanyak $3,710^9/L$ atau 45%.

Tabel 3. Nilai Trombosit Sebelum dan Sesudah Berdasarkan Frekuensi Pemberian Vincristine

Jumlah Frekuensi	Trombosit Sebelum	Trombosit Sesudah
2	210	310
2	347	405
2	278	55
3	128	183
6	705	120

Pada Tabel 3, menunjukkan data trombosit sebelum dan sesudah dari tiap frekuensi pemberian *vincristine*. Nilai trombosit dengan frekuensi pemberian dua kali yang dirata-rata mengalami penurunan sebanyak $6.5 \cdot 10^9/L$ atau 8%. Nilai total leukosit dengan frekuensi pemberian tiga kali mengalami peningkatan sebanyak $55^9/L$ atau 42%. Nilai total leukosit dengan frekuensi pemberian enam kali mengalami penurunan sebanyak $595 \cdot 10^9/L$ atau 83%.

Tabel 4. Hasil Uji Berpasangan Paired Sample T-test

Parameter	Mean	Sig.
Total Leukosit	$5.02 \pm 8.38 \cdot 10^9/L$	0.25
Trombosit	$119 \pm 290 \cdot 10^9/L$	0.41

Hasil pemeriksaan total leukosit dan trombosit pada Tabel 4 menunjukkan adanya penurunan rata-rata total leukosit dan trombosit pada anjing penderita TVT yang diobati dengan *vincristine*. Selanjutnya pengujian dengan *paired T-test* dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% (α 0.05). Probabilitas dari hasil uji untuk total leukosit adalah 0.25 (>0.05), sedangkan untuk trombosit adalah 0.41 (>0.05). Arti dari hasil pengujian tersebut menunjukkan tidak berbeda nyata antara total leukosit maupun trombosit sebelum dan sesudah pemberian *vincristine*.

Total leukosit

Pemberian *vincristine* tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap total leukosit anjing penderita TVT. Namun demikian terlihat adanya kecenderungan penurunan nilai total leukosit dimana empat dari lima sampel mengalami penurunan total leukosit. Perbedaan nilai

dari tiap sampel dipengaruhi berbagai hal baik itu faktor internal maupun eksternal seperti status kesehatan, ada tidaknya infeksi serta tingkat stress.

Hasil penelitian sebelum pengobatan dengan *vincristine*, dua anjing memiliki jumlah total leukosit yang lebih tinggi dari jumlah normal yakni $17.3 \times 10^9/L$ dan $20.4 \times 10^9/L$. Peningkatan leukosit melebihi kadar normal disebut leukositosis. Leukositosis yang dialami dua sampel anjing adalah peningkatan limfosit atau disebut limfositosis. Limfositosis merupakan peningkatan jumlah absolut limfosit yang ada dalam sirkulasi darah pada hewan. Menurut Dharmawan, (2002) limfosit yang tinggi dapat menggambarkan kondisi seperti terjadinya penyakit yang berlangsung menahun atau kronis, terjadi pada kondisi yang disertai oleh penurunan neutrofil (biasanya bersifat limfositosis relatif), leukemia limfositik (kejadian ini jelas ada kenaikan jumlah sel limfosit), stadium kesembuhan dari penyakit tertentu (kenaikan total limfosit). Mengacu pada pernyataan Dharmawan (2002) dan data deferensiasi leukosit maka leukositosis pada kedua sampel anjing diduga merupakan limfositosis relatif.

Tingginya leukosit dalam hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Behera *et al.* (2012), Girmabirhan *et al.* (2015) dan Kumar *et al.* (2018) menunjukkan bahwa anjing penderita TVT yang belum diterapi sudah mengalami leukositosis terlebih dahulu. Sementara untuk tiga sampel lainnya, total leukosit pada saat sebelum dikemoterapi masih dalam kadar normal yaitu berkisar pada $8.1-12.7 \times 10^9/L$.

Penurunan total leukosit dibawah kadar normal setelah diobati dengan *vincristine* dilaporkan pada dua sampel. Keadaan dimana terjadinya penurunan jumlah leukosit dibawah jumlah normal disebut leukopenia. Leukopenia adalah kegagalan sumsum tulang belakang untuk memproduksi sel-sel darah. Kegagalan sumsum tulang dapat terjadi akibat penggunaan kemoterapi. Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya leukopenia disebabkan oleh beberapa hal, yaitu: obat-obatan, infeksi berat, dan penyakit yang menyerang sumsum tulang. Observasi serupa telah dilaporkan oleh Tella *et al.* (2004), Nak *et al.* (2005), Said *et al.* (2009) dan Girmabirhan *et al.* (2015) yang menyatakan bahwa leukopenia diakibatkan karena penekanan sel progenitor pada sumsum tulang oleh *vincristine*. Leukopenia yang terjadi pada dua sampel merupakan leukopenia yang terjadi karena berkurangnya produksi leukosit dari sumsum tulang atau disebut dengan panleukopenia.

Penurunan total leukosit dengan frekuensi pemberian enam kali mengalami penurunan sebanyak $3,710^9/L$ atau 45% berbeda dengan Nilai total leukosit dengan frekuensi pemberian dua kali yang dirata-rata mengalami penurunan sebanyak $7.1 \times 10^9/L$ atau 42%. Hal ini menunjukkan bahwa frekuensi mempengaruhi jumlah penurunan dari total leukosit, dimana

semakin banyak frekuensi vincristine yang diberikan maka semakin tinggi juga penurunannya.

Trombosit

Pemberian *vincristine* tidak berpengaruh nyata ($P>0,05$) terhadap trombosit anjing penderita TVT. Hasil yang berbeda-beda nilai trombosit pada tiap sampel dipengaruhi beberapa hal, Indeks trombosit mengalami perubahan jika terjadi gangguan pada hemostasis dan koagulasi.

Kadar trombosit salah satu sampel sebelum diobati dengan *vincristine* berada dalam kadar diatas normal yaitu $705 \times 10^9/L$, kemungkinan hal ini bisa disebabkan karena terjadi kerusakan jaringan. Trombosit berperan penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan jaringan bila terjadi luka. Sampel yang mengalami trombositosis merupakan sampel dengan ukuran tumor paling besar, oleh karena itu banyak trombosit yang diproduksi. Sementara untuk empat sampel lainnya, trombosit pada saat sebelum dikemoterapi masih dalam kadar normal yaitu berkisar pada $128-347 \times 10^9/L$.

Penurunan trombosit dibawah kadar normal setelah diobati dengan *vincristine* dilaporkan pada dua sampe yaitu $55 \times 10^9/L$ dan $120 \times 10^9/L$. Kadar trombosit yang berkurang dari jumlah normalnya dinamakan trombositopenia. Penyebab trombositopenia antara lain mielosupresi diakibatkan obat kemoterapi serta invasi sumsum tulang akibat penyakit keganasan. Apoptosis atau gangguan perkembangan sel progenitor sumsum tulang. Gangguan perkembangan tersebut akan mengakibatkan efek samping berupa penurunan proses produksi sel hematopoetik, yang akhirnya akan mempengaruhi produksi trombosit. Penurunan kadar trombosit tiap sampel dipengaruhi oleh lamanya frekuensi pemberian *vincristine*, pada sampel yang beri *vincristine* sebanyak enam kali, penurunan mencapai 83%. sementara sampel yang diberi *vincristine* sebanyak dua kali hanya mengalami penurunan 8% saja. penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2018) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi frekuensi pemberian kemoterapi *vincristine* yang diberikan kepada anjing, maka semakin rendah pula nilai trombosit yang dihasilkan. Jadi semakin seringnya anjing mendapatkan kemoterapi, maka semakin tinggi juga kerusakan sel-sel yang membentuk trombosit.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pemberian *vincristine* pada anjing penderita TVT tidak mempengaruhi total leukosit dan trombosit. Hal ini dapat disimpulkan

bahwa kemoterapi menggunakan *vincristine* tidak menyebabkan penurunan total leukosit maupun trombosit terhadap anjing penderita TVT, sehingga aman digunakan sebagai agen kemoterapi tunggal.

SARAN

Saran yang dapat diberikan dari hasil penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lanjut pada anjing penderita TVT dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan seragam. juga dapat dilakukan uji tingkat perbandingan keparahan berdasarkan pada frekuensi kemoterapi untuk memberikan referensi dan rujukan tingkat keamanan *vincristine* sebagai obat kemoterapi TVT.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak pihak Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, rekan penelitian, serta pemilik anjing yang telah membantu serta memberi dukungan atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. 2008. Cisplatin a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet & Comp Oncol.* 6(1): 1-18.
- Behera SK, Kurade NP, Shongsir WM, Durga PD, Krishna KM, Ranjan KM. 2012. pathological findings in a case of canine cutaneous metastatic transmissible venereal tumour. *Vet. Arhiv.* 82(4): 401-410.
- Dharma DMN, Wirata IK, Supartika IKE. 2010. Canine Transmissible Venereal Tumor yang Didiagnosa di Balai Besar Veteriner Denpasar, 2006-2010. *Bulletin Veteriner.* 22(77): 79-87.
- Dharmawan NS. 2002. *Pengantar Patologi Klinik Veteriner Hematologi Klinik.* Denpasar: Pelawa Sari.
- Girmabirhan, Mersha C. 2015. A reveiw on canine transmissible venereal tumour from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Academic Journal of Animal Diseases.* 4(3): 185-195.
- Johnson S, O'Dwyer P. 2005. Cisplatin and its analogues. (Ed) *Cancer principles and practice of oncology* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. pp. 344-54.
- Kumar AVVV, Nalini KK, Satish KK, Gireesh KV, dan Lakshman M. 2018. Effect of Vincristine Chemotherapy in TVT affected dogs. *The Pharma Innovation Journal:* 7(4): 163-166.
- Mello MI, Ferreira DSF, Gobello C. 2005. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. (Ed) *Recent Advances in Small Animal Reproduction.* Ithaca: International Veterinary Information Service.

- 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.
- Said RA, Silva LF, Albuquerque AROL, Sousa-Neta EM, Lavinsky MO. 2009. Efficacy and side effects of vincristine sulphate treatment on canine transmissible venereal tumour. In: Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress. São Paulo, Brazil. WSAVA: 438.
- Sampurna IP, Nindhia TS. 2008. *Analisis Data dengan SPSS dalam Rancangan Percobaan, Cetakan Pertama*. Denpasar: Udayana University Press.
- Strakova A, Murchison E. 2014. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet Res*. 10: 168.
- Tella MA, Ajala OO, Taiwo VO. 2004. Complete response of transmissible venereal tumour (TVT) in Nigerian mongrel dogs with vincristine sulfate chemotherapy. *African Journal of Biomedical Research*. 7: 133-138.