

GAMBARAN JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN KANKER SERVIKS YANG MENERIMA KEMOTERAPI

Tinjauan terhadap Pemberian Regimen Paklitaksel dan Karboplatin Fase I, II, III Dan
IV Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus 2018 – Maret 2019

Jessica Manoralisa¹, Hariadi², FX Hendriyono³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat

Email korespondensi: jessicamanoralisa@gmail.com

Abstract: *Cervical cancer is malignancy disease in cervix. Chemotherapy is cancer's treatment using systemic drugs. This study determines the description of leukocytes number in cervical cancer patients who receive paclitaxel and carboplatin chemotherapy phases I, II, III and IV at Ulin General Hospital Banjarmasin in August 2018 - March 2019. This is descriptive study with cohort approach. The results showed 46 patients who appropriate the criteria, 1 patient with IB stage and 45 patients with IIIB stage. Patients with early-stage have normal leukocyte number before chemotherapy and after first, second and third chemotherapy then decrease after fourth chemotherapy. At advanced stage, leukocyte number have 12 patients (26.7%) increase before chemotherapy. Four patients (8.9%) increase and 5 patients (11.1%) decrease after first chemotherapy. One patient (2.2%) increase and 7 patients (15.6%) decrease after second chemotherapy. One patient (2.2) increase after third chemotherapy and 11 patients (24.5%) decrease after third and fourth chemotherapy.*

Keywords: *leukocyte, paclitaxel, carboplatin, cervical cancer.*

Abstrak: **Kanker serviks adalah penyakit keganasan leher rahim. Kemoterapi adalah salah satu pengobatan dengan menggunakan obat sistemik.** Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran jumlah leukosit pasien kanker serviks yang menerima kemoterapi paklitaksel dan karboplatin fase I, II, III dan IV di RSUD Ulin Banjarmasin periode Agustus 2018 – Maret 2019. Penelitian bersifat deskriptif dengan desain kohort. Hasil penelitian didapatkan 46 pasien memenuhi kriteria, 1 pasien stadium IB dan 45 pasien stadium IIIB. Pada stadium awal didapatkan jumlah leukosit pasien normal sebelum kemoterapi dan sesudah kemoterapi pertama, kedua, ketiga kemudian menurun sesudah kemoterapi keempat. Pada pasien stadium lanjut didapatkan data jumlah leukosit sebanyak 12 pasien (26,7%) meningkat sebelum kemoterapi. Sebanyak 4 pasien (8,9%) meningkat dan 5 pasien (11,1%) menurun sesudah kemoterapi pertama. Sebanyak 1 pasien (2,2%) meningkat dan 7 pasien (15,6%) menurun sesudah kemoterapi kedua. Sebanyak 1 pasien (2,2%) meningkat sesudah kemoterapi ketiga dan 11 pasien (24,5%) menurun sesudah kemoterapi ketiga dan keempat.

Kata-kata kunci: leukosit, paklitaksel, karboplatin, kanker serviks.

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah penyakit keganasan dari leher rahim. Leher rahim terletak pada bagian bawah uterus, dengan bentuk silindris dan menonjol. Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi dari *human papilloma virus* subtipe onkogenik, yaitu subtipe 16 dan 18.¹

Berdasarkan IARC (*The International Agency for Research Cancer*) atau GLOBOCAN (*Global Burden Cancer*) 2018, kanker serviks adalah kanker terbanyak ke-4 pada wanita di dunia, terhitung 6,9% dari semua kanker yang dialami oleh wanita selain kanker kulit (non-melanoma). Kasus baru ca serviks diperkirakan sebanyak 569.847 kasus dan sekitar 311.365 kematian yang terjadi di seluruh dunia akibat kanker serviks.² Kanker serviks menjadi kanker terbanyak yang terjadi pada wanita di Indonesia yaitu sekitar 34% dari semua kanker yang diderita. Riskesdas tahun 2013 mencatat sebanyak 2.087 wanita di Kalimantan Selatan terdiagnosis ca serviks.³

Penatalaksanaan kanker serviks dapat dengan pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Kemoterapi merupakan pengobatan ca serviks dengan obat-obatan sistemik. Kanker dapat ditangani dengan kemoterapi namun agen antineoplastik yang digunakan saat kemoterapi dapat menunjukkan toksisitas selektif terhadap jaringan normal dengan proliferasi tinggi seperti elemen sumsum tulang. Toksisitas kemoterapi yang sering terjadi adalah mielosupresi. Mielosupresi dapat mengganggu hematopoiesis akibat penurunan aktivitas proliferasi sel prekursor hematopoietik.⁴ Gangguan hematopoiesis ini menyebabkan darah kekurangan sel-sel yang terbentuk, seperti eritrosit, leukosit dan trombosit.⁵

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian dengan studi deskriptif, desain *cohort* dan data diambil secara *retrospektif*. Data dipilih secara *non-probability sampling* dengan metode *purposive sampling* yaitu seluruh data rekam medik pasien ca serviks yang menerima kemoterapi regimen paklitaksel dan karboplatin di RSUD Ulin Banjarmasin pada periode 2016–2018. Data yang telah dikumpulkan kemudian dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai gambaran jumlah leukosit pasien kanker serviks yang menerima kemoterapi regimen paklitaksel dan karboplatin fase I, II, III dan IV di RSUD Ulin Banjarmasin periode Agustus 2018 – Maret 2019 telah dilaksanakan. Sampel data diambil dengan metode *purposive sampling*. Hasil penelitian didapatkan total sebanyak 103 pasien ca serviks yang terdata di Poliklinik Obsgin RSUD Ulin Banjarmasin dan sebanyak 46 subjek (44,7%) yang sesuai dengan kriteria penelitian.

Pada penelitian ini terdapat sebanyak 32 pasien berusia ≤ 50 tahun dan 14 pasien berusia > 50 tahun. Stadium pasien kanker serviks yang diperoleh yaitu berada pada stadium IB sebanyak satu pasien dan stadium IIIB sebanyak 45 pasien. Karakteristik data penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Data Gambaran Jumlah Leukosit Pada Pasien *Ca Serviks* yang Menerima Kemoterapi Regimen Paklitaksel dan Karboplatin Fase I, II, III Dan IV Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus 2018 – Maret 2019.

Karakteristik	Jumlah (n)	Proporsi (%)	Rerata ± SB
Usia (n=46)			
≤ 50 tahun	32	69,6	48,41 ± 7,736
> 50 tahun	14	30,4	
Stadium (n=46)			
IA	-	-	
IB	1	2,2	
IIA	-	-	
IIB	-	-	
IIIA	-	-	
IIIB	45	97,8	
IVA	-	-	
IVB	-	-	

Data jumlah leukosit selanjutnya dilakukan uji *Shapiro Wilk* untuk uji normalitas. Hasil uji normalitas data jumlah leukosit sebelum pemberian kemoterapi, sesudah kemoterapi pertama dan ketiga tidak terdistribusi normal karena memiliki nilai $p < 0,05$ sehingga ukuran pemusatan data menggunakan median dan penyebaran data menggunakan persentil (nilai

minimum dan maksimum). Data jumlah leukosit sesudah kemoterapi kedua dan keempat memiliki data yang terdistribusi normal karena memiliki nilai $p > 0,05$ sehingga ukuran pemusatan data menggunakan rerata dan penyebaran data menggunakan simpangan baku seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Pemusatan Data dan Sebaran Data Hasil Penelitian Gambaran Jumlah Leukosit Pasien *Ca Serviks* yang Menerima Kemoterapi Regimen Paklitaksel dan Karboplatin Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus 2018 – Maret 2019.

Jumlah Leukosit (x 10 ³ /μL)	Rerata	SB	Median	Nilai minimum	Nilai maksimum
Sebelum kemoterapi	-	-	8,55	4,40	19,40
Sesudah kemoterapi fase I	-	-	6,45	2,80	19,50
Sesudah kemoterapi fase II	6,12	2,07	-	-	-
Sesudah kemoterapi fase III	-	-	5,70	2,80	12,01
Sesudah kemoterapi fase IV	5,44	1,77	-	-	-

Keterangan : SB = simpang baku

Data jumlah leukosit selanjutnya akan dikelompokkan berdasarkan nilai normal, meningkat dan menurun mengikuti nilai rujukan jumlah leukosit sebesar 4,0–11,0

x10³/μL. Data tersebut selanjutnya ditabulasikan dalam tabel distribusi, frekuensi dan persentase seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Frekuensi dan Persentase Jumlah Leukosit Pasien *Ca Serviks* yang Menerima Kemoterapi Paklitaksel dan Karboplatin Di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus 2018 – Maret 2019.

		Jumlah pasien dengan jumlah leukosit			Frekuensi pasien dengan jumlah leukosit		
		Menurun	Normal	Meningkat	Menurun	Normal	Meningkat
Stadium Awal (IB)	Sebelum kemo	0	1	0	0	100%	0
	Sesudah kemo I	0	1	0	0	100%	0
	Sesudah kemo II	0	1	0	0	100%	0
	Sesudah kemo III	0	1	0	0	100%	0
Stadium Lanjut (IIIB)	Sesudah kemo IV	1	0	0	100%	0	0
	Sebelum kemo	0	33	12	0	73,3%	26,7%
	Sesudah kemo I	5	36	4	11,1%	80%	8,9%
	Sesudah kemo II	7	37	1	15,6%	82,2%	2,2%
	Sesudah kemo III	11	33	1	24,5%	73,3%	2,2%
	Sesudah kemo IV	11	34	0	24,5%	75,5%	0

Keterangan : Kemo = Kemoterapi

Tabel 3 menunjukkan pasien *ca serviks* stadium awal pada pengukuran sebelum kemoterapi, sesudah kemoterapi fase I, II dan III memiliki jumlah leukosit normal kemudian mengalami penurunan sesudah kemoterapi fase IV dengan frekuensi 100%. Pada pasien *ca serviks* stadium lanjut didapatkan hasil jumlah leukosit sebelum pemberian kemoterapi sebanyak 33 pasien (73,3%) normal, sebanyak 12 pasien (26,7%) dengan jumlah leukosit yang meningkat berkisar antara $3,0 - 8,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan tidak terdapat pasien dengan penurunan jumlah leukosit. Pada pengukuran jumlah leukosit sesudah kemoterapi pertama didapatkan sebanyak 36 pasien (80%) normal, sebanyak 4 pasien (8,9%) mengalami peningkatan berkisar antara $0,5 - 8,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan 5 pasien (11,1%) mengalami penurunan berkisar antara $0,2 - 1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada pengukuran jumlah leukosit sesudah kemoterapi kedua didapatkan sebanyak 37 pasien (82,2%) normal, sebanyak 1 pasien (2,2%) mengalami peningkatan sebesar $1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan 7 pasien (15,6%) mengalami penurunan berkisar antara $0,1 - 1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada pengukuran jumlah leukosit sesudah kemoterapi ketiga didapatkan sebanyak 33 pasien (73,3%) normal, sebanyak 1 pasien (2,2%) mengalami peningkatan sebesar $1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan 11 pasien (24,5%) mengalami penurunan berkisar antara $0,1 - 1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada

pengukuran jumlah leukosit sesudah kemoterapi keempat didapatkan sebanyak 34 pasien (75,5%) normal, 11 pasien (24,5%) mengalami penurunan berkisar antara $0,1 - 2,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan tidak terdapat pasien dengan peningkatan jumlah leukosit.

Hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa jumlah leukosit pada pasien *ca serviks* yang menerima kemoterapi regimen paklitaksel dan karboplatin fase I, II, III dan IV di RSUD Ulin Banjarmasin periode Agustus 2018 – Maret 2019 mayoritas masih dalam batas normal. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Yori Yuliandra pada tahun 2019, dimana pada pasien yang menerima kemoterapi regimen paklitaksel dan karboplatin didapatkan sebanyak 68,7% pasien mempunyai jumlah leukosit yang normal. Efek kemoterapi pada jumlah leukosit dipengaruhi oleh dosis dan jarak pemberian (siklus) kemoterapi.⁶ Dosis paklitaksel dan karboplatin yang digunakan di Poliklinik Obsgin RSUD Ulin Banjarmasin sudah disesuaikan dengan kondisi tubuh pasien sehingga tidak toksik terhadap sumsum tulang khususnya untuk parameter jumlah leukosit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan regimen kemoterapi paklitaksel dan karboplatin dengan dosis yang sesuai dengan perhitungan LPT masih tergolong aman untuk digunakan pada pasien *ca serviks*.⁶⁻⁷ Kemoterapi paklitaksel dan karboplatin di Poliklinik Obsgin RSUD

Ulin Banjarmasin diberikan setiap 21 hari. Jarak pemberian (interval) kemoterapi tersebut diberikan agar sel normal yang terkena efek kemoterapi dapat beristirahat dan *recovery* dirinya agar tidak *lethal*. Siklus kemoterapi diberikan karena obat kemoterapi hanya membunuh sekitar 50% sel kanker setiap pemberian kemoterapi sehingga kemoterapi diberikan untuk mengurangi jumlah sel kanker ke jumlah yang kecil sehingga mampu dikontrol oleh sistem imunitas, tanpa membunuh sistem imunitas itu sendiri.³²

Hasil penelitian terdapat sebanyak 17 pasien (36,9%) dengan penurunan jumlah leukosit. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Rini Noviyani pada tahun 2016 di RSUP Sanglah Denpasar yang menyatakan bahwa pasien memiliki jumlah leukosit yang menurun pada pengukuran sebelum dan sesudah kemoterapi dengan nilai $p < 0,05$ (bermakna secara statistik). Jumlah leukosit yang menurun dapat dipengaruhi oleh efek pemberian kemoterapi dan faktor usia. Pemberian kemoterapi paklitaksel dan karboplatin bekerja secara sistemik sehingga dapat mengganggu siklus sel jaringan normal lainnya (terutama pada jaringan dengan kapasitas proliferasi tinggi seperti elemen sumsum tulang).⁴ Paklitaksel bekerja menghambat fase mitosis dengan menjadi inhibitor protein mikrotubulus (tubulin) dan karboplatin bekerja menghambat terjadinya sintesis DNA dengan cara berikatan pada kelompok alkil DNA.⁸ Terganggunya siklus sel terutama di sumsum tulang dapat menyebabkan terjadinya gangguan hematopoiesis akibat penurunan aktivitas proliferasi sel prekursor hematopoetik dan terjadi penurunan sel-sel darah yang terbentuk seperti leukosit.⁴ Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa semakin banyak frekuensi kemoterapi yang diberikan maka akan semakin banyak sel kanker yang mengalami kerusakan setelah kemoterapi dan begitu pula dengan sel normal (memiliki kapasitas proliferasi tinggi) yang juga terkena efek dari obat kemoterapi. Sehingga jumlah leukosit akan

semakin menurun seiring dengan banyaknya frekuensi kemoterapi yang diberikan.⁹ Faktor usia dapat menyebabkan terjadinya penurunan jumlah leukosit karena produktivitas sumsum tulang yang rendah pada usia tua, sehingga produksi leukosit pun akan menurun. Saat memasuki masa lansia awal atau usia > 46 tahun maka produksi jumlah leukosit mulai menurun.¹⁰ Pasien ca serviks dengan jumlah leukosit yang menurun di penelitian ini berusia ≤ 46 tahun sebanyak 6 pasien dan berusia > 46 tahun sebanyak 12 pasien.

Pada penelitian ini juga didapatkan sebanyak 13 pasien (28,2%) memiliki jumlah leukosit yang meningkat. Peningkatan jumlah leukosit dipengaruhi oleh stadium kanker serviks dimana semakin tinggi stadium kanker serviks maka sel kanker pada rahim akan semakin banyak dan menyebar, sehingga berkaitan dengan kejadian *Tumor-related leukocytosis*. *Tumor-related leukocytosis* terjadi karena sel kanker menghasilkan G-CSF dan GM-CSF lebih banyak dari kondisi normal. Sehingga semakin tinggi stadium kanker serviks maka semakin banyak pula G-CSF dan GM-CSF yang dihasilkan oleh sel kanker. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* serta *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* dapat menyebabkan sel granulosit berdiferensiasi terus-menerus. Hal ini dapat menstimulasi produksi granulosit sehingga terjadi peningkatan jumlah granulosit. Granulosit merupakan sub-kelompok dari leukosit yang memiliki granula. Granulosit terbagi atas tiga macam sel yaitu neutrofil, basofil dan eosinofil. Neutrofil merupakan sel terbanyak dari ketiga jenis sel tersebut yaitu sekitar 60-70% dari jumlah leukosit total, sehingga apabila terjadi peningkatan granulosit maka dapat terjadi peningkatan jumlah leukosit total. Pada penelitian ini pasien ca serviks dengan jumlah leukosit yang meningkat memiliki stadium IIIB.¹¹

PENUTUP

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa jumlah leukosit pasien ca serviks sebelum kemoterapi memiliki median $8,55 \times 10^3/\mu\text{L}$ (nilai minimum $4,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan maksimum $19,4 \times 10^3/\mu\text{L}$), setelah kemoterapi yang pertama memiliki median $6,45 \times 10^3/\mu\text{L}$ (nilai minimum $2,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan maksimum $19,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan setelah kemoterapi yang ketiga memiliki median $5,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ (nilai minimum $2,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan maksimum $12,1 \times 10^3/\mu\text{L}$). Jumlah leukosit setelah kemoterapi kedua memiliki rerata $6,12 \times 10^3/\mu\text{L}$ (simpangan baku $\pm 2,07 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan setelah kemoterapi keempat memiliki rerata $5,44 \times 10^3/\mu\text{L}$ (simpangan baku $\pm 1,77 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Penelitian mengenai gambaran jumlah leukosit pada pasien ca serviks yang menerima kemoterapi regimen paklitaksel dan karboplatin di RSUD Ulin Banjarmasin perlu dilanjutkan dengan rentang waktu yang lebih lama agar jumlah sampel lebih banyak sehingga stadium pasien ca serviks yang ditemukan lebih banyak dan gambaran jumlah leukosit bisa terlihat jelas, atau penelitian dengan menggunakan data primer

DAFTAR PUSTAKA

1. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan penatalaksanaan kanker serviks kementerian kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Dusek L, Muzik J, Maluskova D, Sanjdrova L. Epidemiology of cervical cancer: international comparison. Cervical Screening Programme in the Czech Republic. 2018. [diakses 2019 Maret 13]. Tersedia dari <http://www.cervix.cz/index-en.php?pg=professionals--cervical-cancer-epidemiology>.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Data dan informasi profil kesehatan Indonesia 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
4. Tao JJ, Wolff AC, Visvanathan K. Long term side effect of adjuvant chemotherapy in patient with early breast cancer. *J Breast*. 2015;(24 suppl 2):149-53.
5. Noviyani R, Budiana ING, Indrayathi PA, Niruri R, Tunas IK. 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). *IJCP*. 2016;5(4):269-77.
6. Yulinadra Y, Nasif H, Ermayanti S, Sulistyowati L, Juwita DA. Hematologic toxicities of chemotherapy in lung cancer patients: a retrospective study in Dr. M. Djamil Hospital Padang, Indonesia. *IJCP*. 2019;8(2):129-36.
7. Abdullah A, Rauf S, Sunarno I. Penilaian respon kemoterapi kombinasi paklitaksel-karboplatin berdasarkan kadar vascular endothelial growth (VEGF) serum pada kanker ovarium epitelial. 2012. [diakses 2019 Oktober 21]. Tersedia dari <https://www.pasca.unhas.ac.id/jurnal/files/25ddb0d4eb375e1a8517a0f7fae3136a.pdf>.
8. Hardjono S, Siswandono, Diyah NW. Obat antikanker. Surabaya: Airlangga University Press; 2016.
9. Darmawan E, Melani R, Raharjo B. Gambaran hubungan dosis dan efek samping kemoterapi pada pasien kanker di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode Bulan Januari-Februari tahun 2019. *MF*. 2019;15(2):113-9.

10. Nurlawati E, Devi TER, Sumiati I. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks di Rumah Sakit Pusat Pertamina Jakarta. *Midwife J.* 2018;5(1):8-12.
11. Mabuchi S, Sasano T, Komura N. Premetastatic niche and tumor-related leukocytosis: a close relationship that cannot be ignored in uterine cancer patients. *Oncotarget.* 2018;9(97):36889-90.

