

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)

Rini Noviyani¹, I Nyoman G. Budiana², Putu A. Indrayathi³, Rasmaya Niruri¹, I Ketut Tunas⁴

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, ²Program Studi Pendidikan Spesialis Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, ³Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Dhyana Pura, Bali, Indonesia, ⁴Fakultas Ilmu Kesehatan, Sains dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura, Bali, Indonesia

Abstrak

Regimen Bleomisin Oncovin® Mitomisin-Karboplatin (BOM-Karboplatin) sebagai kemoterapi tidak terlepas dari efek samping yang ditimbulkan yaitu toksisitas pada organ tubuh diantaranya adalah ginjal, hati, dan darah, dimana terjadinya toksikitas pada organ ginjal dapat diindikasikan dengan parameter Serum Kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN). Terjadinya toksisitas pada organ hati dapat diukur dengan parameter SGOT dan SGPT serta toksisitas pada fungsi darah diindikasikan dengan nilai hemoglobin, trombosit, leukosit. Belum terdapat data mengenai efek toksik dari kemoterapi BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB di RSUP Sanglah Denpasar, sehingga penelitian ini dilakukan melalui pemantauan terhadap fungsi ginjal, hati dan darah. Penelitian ini merupakan studi kasus observasional terhadap sembilan pasien yang diikuti selama tiga seri kemoterapi dari bulan Februari hingga Agustus 2015. Data serum kreatinin, BUN, SGOT, SGPT, hemoglobin, trombosit, dan leukosit yang diperoleh dianalisis menggunakan uji t berpasangan untuk data yang terdistribusi normal dan uji *Wilcoxon* untuk data yang tidak terdistribusi normal dengan tingkat kepercayaan 95% dan dikatakan berbeda bermakna bila $p < 0,05$. Hasil studi kasus ini menunjukkan nilai serum kreatinin ($p=0,530$), BUN ($p=0,553$), SGOT ($p=0,162$), SGPT ($p=0,054$), Hemoglobin ($p=0,034$), Trombosit ($p=0,028$), dan Leukosit ($p=0,011$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan fungsi darah yang signifikan ditandai dengan adanya penurunan signifikan pada parameter hemoglobin, trombosit dan leukosit sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III BOM-Karboplatin, sehingga diperlukan monitoring ketat terhadap fungsi darah pasien yang menerima kemoterapi BOM-Karboplatin di RSUP Sanglah Denpasar.

Kata kunci: BOM-Karboplatin, fungsi darah, kanker serviks, kemoterapi, RSUP Sanglah, toksisitas

The Difference of Kidney, Heart and Blood Function on Cervical Cancer Patients with Chemotherapy, Bleomycin, Oncovin®, Mitomycin and Carboplatin (Case Study in Sanglah General Hospital, Denpasar in 2015)

Abstract

Oncovin® bleomycin mitomycin-carboplatin (BOM-carboplatin) regimen as chemotherapy is inseparable from the side effects it can caused which is toxicity to organs including the kidneys, liver, and blood where the toxicity in the kidneys can be indicated by the parameter of Serum Creatinine and Blood Urea Nitrogen (BUN), the occurrence of toxicity in the liver can be measured by the parameters of SGOT and SGPT, and toxicity to blood function can be indicated by the value of hemoglobin, platelets, leukocytes. The absence of data on the toxic effects of chemotherapy BOM-carboplatin in patients with squamous cell cervical cancer stage IIB–IIIB in Sanglah General Hospital in Denpasar, had made this research conducted through monitoring of kidney, liver and blood function. This study is an observational case study of nine patients who were followed for three rounds of chemotherapy from February to August 2015. Data of creatinine serum, BUN, SGOT, SGPT, hemoglobin, platelets, and leukocytes were analyzed using paired t-test for the data that were normally distributed and Wilcoxon test for the data that were not normally distributed with a confidence level of 95% and was said to be significantly different when $p < 0.05$. The results of this case study demonstrated the value of serum creatinine ($p=0.530$), BUN ($p=0.553$), SGOT ($p=0.162$), SGPT ($p=0.054$), hemoglobin ($p=0.034$), platelets ($p=0.028$), and leukocytes ($p=0.011$) so it could be concluded that there was a significant decrease of blood function which could be characterized by a significant decrease in the parameters of hemoglobin, platelets and leucocytes before chemotherapy I and after chemotherapy III BOM-carboplatin, so it required strict monitoring of the blood function of the patients who received chemotherapy BOM-carboplatin in Sanglah General Hospital in Denpasar.

Keywords: BOM-carboplatin, blood function, cervical cancer, chemotherapy, Sanglah General Hospital, toxicity

Korespondensi: Rini Noviyani, M.Si., Apt., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia, *email:* rini.noviyani@gmail.com

Naskah diterima: 8 April 2016, Diterima untuk diterbitkan: 27 September 2016, Diterbitkan: 1 Desember 2016

Pendahuluan

Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), tahun 2012 diketahui terdapat 528.000 kasus baru kanker serviks dan sekitar 266.000 merupakan kasus kematian. Kanker serviks merupakan penyebab kematian yang banyak ditemukan pada wanita di negara berkembang seperti Timur Tengah dan Afrika.¹ Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan oleh penulis di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar, diperoleh data pasien kanker serviks pada tahun 2013 sebanyak 2.157 pasien dan jumlahnya meningkat 61% dalam kurun waktu satu tahun yaitu sebanyak 3.473 pasien kanker serviks yang tercatat di RSUP Sanglah pada tahun 2014, sehingga dibutuhkan perhatian bagi tenaga kesehatan khususnya dalam hal penanganan bagi pasien kanker serviks. Salah satu metode penanganan untuk kanker serviks yaitu kemoterapi. Respon terhadap pengobatan dengan metode kemoterapi ini berkisar antara 19–50%.²

Salah satu regimen kemoterapi yang sering digunakan pada kanker serviks di RSUP Sanglah yaitu BOM-Karboplatin. BOM dapat memberikan respon terapi pada pasien kanker serviks karsinoma sel skuamosa, dimana dari 30 pasien terdapat 13 pasien (48%) memenuhi kriteria respon pengurangan ukuran tumor (lebih dari 50%).³ Hasil penelitian Shimizu *et al.*, (1998) menyebutkan bahwa kombinasi kemoterapi dengan bleomycin, vincristine, mitomycin, dan cisplatin atau platinum (BOMP) dapat menghasilkan respon tinggi (76%) pada metastasis kanker serviks.⁴ Akan tetapi selain respon terapi, BOM juga dapat menyebabkan efek toksik yaitu myelosuppressif, yaitu terjadinya leukopenia dan trombositopenia, dimana titik terendah median leukopenia $3,8 \times 10^3$ sel/mm³ dan titik terendah median trombositopenia adalah 116×10^3 sel/mm³. Reaksi toksik lainnya yaitu anemia, kelelahan, anoreksia, demam,

neuropati perifer, dan ruam kulit.³ Gangguan fungsi ginjal juga merupakan efek samping lain terjadi pada pasien yang diberikan kemoterapi BOMP. Peningkatan kadar serum kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) pada pasien dapat digunakan untuk menilai derajat efek samping gangguan fungsi ginjal.⁵ Sedangkan efek samping karboplatin yaitu myelosuppressif, trombositopenia, neutropenia, anemia, emetogenik, reaksi hipersensitivitas, pasien yang hipersensitif terhadap cisplatin.⁶

Data klinis yang menunjukkan toksisitas khususnya dalam penggunaan BOM yang dikombinasikan dengan Karboplatin untuk kemoterapi masih sangat minim, padahal dalam mengoptimalkan pemberian kemoterapi pada pasien kanker, informasi toksisitas sangat penting. Informasi tersebut dapat diperoleh dengan melakukan pemantauan langsung terhadap pasien kanker serviks yang menjalani kemoterapi dan didapatkan data toksisitas terapi penggunaan BOM-Karboplatin, sehingga dalam penelitian ini dilakukan pemantauan efek toksik pada fungsi ginjal, hati, dan darah pada pasien kanker serviks stadium IIB–IIIB tipe sel skuamosa yang diberikan kemoterapi Bleomisin, Oncovin®, Mitomisin, dan Karboplatin di RSUP Sanglah Denpasar, Bali. Adapun hipotesis dalam penelitian ini yaitu terdapat perbedaan nilai BUN, serum kreatinin, SGOT, SGPT, hemoglobin, trombosit dan leukosit sebelum kemoterapi seri I dan sesudah kemoterapi seri III dengan BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB.

Metode

Penelitian studi kasus ini dilakukan secara prospektif dengan mengikuti pasien yang menjalani kemoterapi seri I sampai dengan kemoterapi seri III selama bulan Februari sampai dengan bulan Agustus 2015 di RSUP Sanglah Denpasar, dimana jarak waktu tiap-tiap kemoterapi adalah 3 minggu.

Tabel 1 Data Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien		Jumlah (N=9)
Usia	36–45	6
	46–55	3
Status Perkawinan	Menikah	9
	Belum Menikah	0
Tingkat Pendidikan	Sekolah Dasar (SD)	5
	Sekolah Menengah Atas (SMA)	4
Asal	Bali	7
	Luar Bali	2
Stadium Penyakit	IIB	3
	IIIB	6
Status Tanggungan	Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) Mandiri	
	Jaminan Kesehatan Nasional Penerima Bantuan Iuran (JKN PBI)	3

Penelitian ini disetujui oleh komisi etik dengan dikeluarkannya *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar. Metode *consecutive sampling* digunakan untuk mendapatkan sampel dalam penelitian ini. Adapun kriteria inklusi dari pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah pasien baru dengan kanker serviks tipe sel skuamosa stadium IIB–IIIB yang menerima kemoterapi BOM-Karboplatin; pasien yang bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*; kondisi klinis (tekanan darah, respiratori, nadi, dan suhu tubuh) dan hasil pemeriksaan laboratorium (pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, glukosa dan fungsi ginjal) memenuhi persyaratan untuk mendapatkan pengobatan; serta pasien yang dapat melakukan rangkaian kemoterapi I–III. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian yaitu apabila pasien *drop out* atau *lost to follow up*.

Data hasil pemeriksaan serum kreatinin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), SGOT, SGPT, hemoglobin, trombosit, dan leukosit pasien sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III dikumpulkan pada lembaran pengumpulan data untuk selanjutnya dianalisis dengan program SPSS 17.0 *for windows*.

Analisis data yang pertama dilakukan

adalah uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, jika data terdistribusi normal akan dilakukan analisis berikutnya yaitu uji *t* berpasangan sedangkan jika data tidak terdistribusi normal maka akan ditransformasi menggunakan fungsi log, jika data masih menunjukkan data yang tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji *Wilcoxon* dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan berbeda bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$ dan jika nilai $p > 0,05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna sebelum kemoterapi seri I dan setelah kemoterapi seri III.

Hasil

Karakteristik Pasien

Pada penelitian ini diperoleh sembilan orang pasien yang mendapat kemoterapi regimen BOM-Karboplatin yang memenuhi kriteria inklusi. Data karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Uji Perbedaan Nilai Serum Kreatinin, BUN, SGOT, SGPT, Hemoglobin, Trombosit, dan Leukosit

Perbedaan nilai serum kreatinin, BUN, trombosit, dan leukosit sebelum kemoterapi

Tabel 2 Hasil Analisis Perbedaan Nilai Serum Kreatinin, SGOT, SGPT, dan Hemoglobin, Sebelum Kemoterapi Seri I dan Sesudah Kemoterapi Seri III dengan Uji t Berpasangan

	Satuan	N	Sebelum Kemoterapi I		Setelah Kemoterapi III		p
			Rerata	SD	Rerata	SD	
Serum kreatinin	mg/dL	9	1,0311	0,44186	0,9011	0,41712	0,530
SGOT	U/L		19,81	1,83	25,01	3,72	0,162
SGPT	U/L		18,01	3,28	24,83	2,97	0,054
Hemoglobin	g/dL		12,2	1,714	10,4	1,842	0,034

Keterangan:

N: jumlah sampel

p: nilai signifikansi

p<0,05: terdapat perbedaan bermakna

SD: standar deviasi

I dan sesudah kemoterapi III dengan regimen BOM-Karboplatin dianalisis dengan uji *Wilcoxon* sedangkan nilai SGOT, SGPT, dan Hemoglobin dianalisis dengan uji t berpasangan yang ditampilkan pada Tabel 2.

Dari Tabel 2, tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$) pada sembilan pasien pasca-tiga seri kemoterapi pada parameter nilai serum kreatinin ($p=0,530$), SGOT ($p=0,162$) dan SGPT ($p=0,054$). Sedangkan pada parameter hemoglobin, terdapat perbedaan bermakna atau penurunan nilai hemoglobin dimana nilai $p=0,034$ ($p<0,05$).

Dari Tabel 3, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p>0,05$) pada 9 pasien pasca-tiga seri kemoterapi pada parameter nilai BUN dimana nilai $p=0,553$. Sementara pada parameter trombosit dan leukosit terdapat perbedaan bermakna atau penurunan nilai (masing-masing $p=0,028$ dan $0,011$ ($p<0,05$)).

Pembahasan

Dalam penelitian ini diketahui rentang umur pasien adalah 36 hingga 55 tahun. Rentang umur tersebut termasuk ke dalam kategori risiko tinggi untuk terkena kanker serviks. Angka kejadian kanker serviks meningkat seiring dengan bertambahnya usia, dimana pada usia 30 tahun ke atas pasien lebih banyak terkena kanker serviks. Di samping itu, sangat jarang ditemukan kasus kanker serviks pada wanita yang berusia dibawah 25 tahun. Laju perkembangan sel ganas pada serviks juga diketahui lebih lambat pada wanita yang berusia lebih muda.⁷ Seluruh pasien berstatus telah menikah. *Human Papilloma Virus* (HPV) merupakan virus yang ditularkan melalui hubungan seksual⁸, sehingga wanita yang sudah pernah atau aktif dalam hubungan seksual memiliki risiko

Tabel 3 Hasil Analisis Perbedaan Nilai BUN, Trombosit, dan Leukosit Sebelum Kemoterapi Seri I dan Sesudah Kemoterapi Seri III dengan Uji Wilcoxon

	Satuan	N	Sebelum Kemoterapi I			Setelah Kemoterapi III			p
			Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	
BUN	mg/dL	9	10,0	5,95	17,0	7,9	6,0	19,0	0,553
Trombosit	103/ μ L		324,0	246,0	494	137,0	78	448	0,028
Leukosit	103/ μ L		9,93	6,96	49,44	5,17	2,89	46,30	0,011

Keterangan:

N: jumlah sampel

p: nilai signifikansi

p<0,05: terdapat perbedaan bermakna

SD: standar deviasi

mengalami penularan HPV dan berkembang menjadi kanker serviks.⁹

Dilihat dari tingkat pendidikannya, 5 pasien berpendidikan sekolah dasar dan 4 berpendidikan sekolah menengah. Hampir sebagian besar pasien berasal dari daerah pedesaan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kemungkinan besar pasien-pasien tersebut kurang menerima informasi mengenai bahaya dari kanker serviks sehingga upaya untuk melakukan pencegahan terhadap penularan penyakit ini sangat minim. Upaya deteksi dini yang tidak dilakukan ditambah dengan tidak munculnya gejala-gejala klinis penyakit kanker serviks pada stadium awal menyebabkan kebanyakan pasien datang berobat pada stadium lanjut.¹⁰ Hal tersebut juga terjadi pada pasien dalam penelitian ini, dimana 6 dari 9 pasien yang datang berobat di RSUP Sanglah terdeteksi kanker serviks pada stadium IIIB. Dalam proses pengobatannya, semua pasien memiliki Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sehingga seluruh biaya pengobatan di RSUP Sanglah ditanggung oleh pihak Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS).

Evaluasi terhadap fungsi ginjal dapat dinilai berdasarkan kadar serum kreatinin dan BUN. Kadarnya dalam ginjal dapat membantu dalam pemantauan efek samping gangguan ginjal yang diakibatkan kemoterapi BOM-Karboplatin. Sebelum memperoleh kemoterapi seri I, pasien memiliki nilai serum kreatinin yang berbeda baik di bawah nilai normal dan di atas nilai normal dimana nilai normal serum kreatinin adalah 0,6–1,3 mg/dL.¹¹ Produksi kreatinin secara esensial merefleksikan massa otot tubuh. Karena perubahan massa otot hanya sedikit dari hari ke hari, maka tingkat produksi kreatinin cenderung konstan.¹² Nilai kreatinin pasien di bawah normal menunjukkan kecilnya massa otot dari pasien tersebut, sedangkan nilai kreatinin di atas normal menunjukkan adanya penurunan kemampuan ginjal dalam

mengeksresikan kreatinin dari dalam tubuh. Evaluasi terhadap nilai BUN membantu dalam pemantauan efek samping gangguan ginjal akibat kemoterapi BOM-Karboplatin. Rentang normal pada nilai BUN adalah 6–20 mg/dL.⁵ Pemeriksaan nilai BUN secara rutin diharapkan dapat menurunkan tingkat kejadian yang tidak diinginkan seperti gangguan ginjal akut. Pemeriksaan BUN secara rutin dapat menjamin keamanan pasien dari efek samping yang dapat memperburuk kualitas hidup pasien dalam tata laksana terapi pada kasus kanker serviks.

Berdasarkan hasil analisis nilai serum kreatinin dan BUN pada sembilan pasien merujuk pada Tabel 2 dan Tabel 3, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pasca-tiga seri kemoterapi pada fungsi ginjal dari sembilan pasien yang menerima regimen kemoterapi BOM-Karboplatin, oleh karena itu kemoterapi dapat dilanjutkan pada seri selanjutnya dengan pemantauan yang berkelanjutan. Hasil yang sama diperoleh pada penelitian Noviyani (2014), pada pasien yang menerima kemoterapi paklitaksel karboplatin tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai serum kreatinin dan BUN setelah tiga seri kemoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa karboplatin memiliki efek nefrotoksik yang kecil.¹³

Hasil analisis perbedaan nilai SGOT sebelum dan sesudah 3 siklus kemoterapi BOM-Karboplatin dengan uji t berpasangan pada Tabel 3, terjadi peningkatan rerata nilai SGOT pada 9 pasien kanker serviks sel skuamosa sebelum kemoterapi siklus 1 dan sesudah kemoterapi siklus 3. Dari 19,81 U/L menjadi 25,01 U/L. Nilai $p > 0,05$ menyatakan tidak terdapat perbedaan nilai SGOT yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa. Penggunaan nilai SGOT saja sebagai penentu adanya disfungsi hati akibat efek toksik dari penggunaan suatu obat kemoterapi tidak dapat dilakukan. Hal ini

dikarenakan sekresi SGOT terjadi pula pada organ lain selain hati. Untuk mendukung nilai SGOT sebagai penentu disfungsi hati maka diperlukan penilaian terhadap kadar SGPT dalam tubuh.¹⁴

Nilai SGPT menunjukkan adanya gangguan fungsi hati akibat adanya toksisitas penggunaan obat kemoterapi dan nilainya lebih spesifik dibandingkan dengan nilai SGOT. Hal ini dikarenakan SGPT hanya diproduksi pada organ hati, sehingga ketika terjadi kerusakan pada sel hati maka nilai SGPT dalam darah akan meningkat.¹⁴ Dilihat dari nilai rerata SGPT sebelum kemoterapi 1 dan kemoterapi 3 pada Tabel 2, masing-masing 18,01 U/L dan 24,83 U/L, masih berada dalam nilai SGPT rentang normal yang berkisar antara 5–35 U/L. Diperoleh nilai $p > 0,05$, artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap nilai SGPT sebelum dan sesudah kemoterapi BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa.

Evaluasi terhadap nilai SGPT dapat membantu dalam pemantauan efek samping gangguan fungsi hati akibat kemoterapi BOM-Karboplatin. Sebaiknya pemantauan terhadap nilai SGPT secara rutin pada kemoterapi siklus selanjutnya dapat tetap dilanjutkan. Pemeriksaan nilai SGPT secara rutin diharapkan dapat menurunkan tingkat kejadian yang tidak diinginkan seperti stres oksidatif pada hati sehingga menjamin keamanan pasien dari efek samping yang dapat memperburuk kualitas hidup pasien dalam tata laksana terapi pada kasus kanker serviks.

Uji toksisitas pada pemberian regimen BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa dilihat pula dari perbedaan nilai hemoglobin sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III. Pada hasil uji dengan uji t berpasangan, diketahui terjadi penurunan rata-rata kadar hemoglobin sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III yaitu dari 12,2 g/dL menjadi 10,4 g/dL. Diperoleh nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat

penurunan nilai kadar hemoglobin yang bermakna sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III regimen BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa. Perbedaan nilai kadar hemoglobin ini terjadi karena adanya mitomisin dan agen platinum yaitu karboplatin sebagai obat kemoterapi kanker serviks sel skuamosa yang dapat menyebabkan *myelosuppression* dan anemia.⁶ Penggunaan agen platinum pada regimen BOM-Karboplatin memiliki efek toksik yang lebih buruk pada hemoglobin dibandingkan dengan regimen paklitaksel karboplatin. Penyebabnya yakni pada regimen BOM-Karboplatin terdapat mitomisin yang dapat menambah efek toksik pada darah sehingga dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar hemoglobin.¹⁵ Kadar hemoglobin normal yaitu 12–16 g/dL pada wanita dan > 13 g/dL pada laki-laki.^{16,17}

Diketahui terjadi penurunan nilai kadar trombosit pada sembilan pasien kanker serviks sel skuamosa sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III yaitu dari $324 \times 10^3/\mu\text{L}$ menjadi $137 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada uji *Wilcoxon*, diperoleh nilai $p < 0,05$, artinya terdapat penurunan nilai kadar trombosit yang bermakna sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III regimen BOM-Karboplatin. Hal tersebut dikarenakan efek dari agen platinum pada regimen BOM-Karboplatin yaitu karboplatin yang jika diberikan dengan target AUC sebanyak 5 mg/mL memiliki risiko terjadinya trombositopenia *grade 3* atau 4 jika dikombinasikan dengan paklitaksel.¹⁸ Efek toksik yaitu trombositopenia pada pasien kanker yang menerima obat kemoterapi dapat menyebabkan keadaan pasien memburuk.¹⁹ Pada penggunaan kemoterapi penurunan kadar trombosit biasanya dimulai sekitar 6–10 hari setelah kemoterapi dilakukan. Pemantauan terhadap kadar trombosit sangat diperlukan untuk menghindari adanya memar pada tubuh pasien serta yang paling parah adalah adanya pendarahan.²⁰ Trombositopenia

menimbulkan sejumlah masalah dalam perawatan pasien kanker. Jumlah trombosit $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$ akan menyebabkan pendarahan yang spontan. Jika dilakukan bedah dengan jumlah trombosit $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ maka akan menimbulkan pendarahan. Oleh karena itu pemberian kemoterapi pada pasien kanker diberikan pada kadar trombosit $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ agar tidak memperburuk risiko pendarahan.²¹

Menurut penelitian, pemberian kemoterapi pada pasien kanker dapat menyebabkan akut leukopenia dan neutropenia. Leukopenia (kadar leukosit yang rendah) dapat meningkatkan risiko infeksi yang serius pada pasien kanker.²² Kadar leukosit normal adalah $4,0\text{--}11,00 \times 10^9/\text{L}$.²³ Berdasarkan hasil yang telah diperoleh, terdapat penurunan kadar leukosit sebelum dan sesudah kemoterapi dengan nilai $p < 0,05$ yang berarti penurunan kadar leukosit yang bermakna secara statistik. Penurunan tersebut dikarenakan agen platinum karboplatin memiliki toksisitas yang tinggi pada hematologi.²⁴ Dari 15 pasien kanker ovarium yang diberikan karboplatin tunggal pada pertengahan hari ke-21, data menunjukkan toksisitas yang menyebabkan pasien mengalami leukopenia dan neutropenia. Oleh karena itu, pemberian karboplatin tunggal tidak boleh diulang hingga leukosit dan neutrofil telah kembali normal. Pemberian karboplatin tunggal pada pasien kanker sangat membutuhkan pemantauan yang serius.

Studi kasus pada 9 pasien ini dirasa belum dapat mewakili seluruh populasi pasien kanker serviks stadium IIB–IIIB dengan tipe sel skuamosa sehingga diperlukan penelitian yang sama dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar dapat mewakili populasi. Selain itu, sedikitnya jumlah pasien memberikan hasil analisis statistika yang tidak berbeda secara makna untuk parameter-parameter yang diamati. Dibutuhkan jumlah pasien yang lebih banyak untuk memberikan jumlah data yang lebih memadai untuk dianalisis lebih

lanjut. Akan tetapi penelitian ini juga memiliki kelebihan, yakni merupakan penelitian baru. Belum terdapat penelitian yang memberikan data terkait efek toksik pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB dengan kemoterapi BOM-Karboplatin, khususnya di RSUP Sanglah, sehingga dapat dikatakan bahwa penelitian ini termasuk penelitian terbaru yang dapat mendukung para klinisi untuk mendapatkan *evidence based medicine* terkini dalam mengambil keputusan klinis.

Simpulan

Terdapat penurunan fungsi darah yang signifikan ditandai dengan adanya penurunan signifikan pada parameter hemoglobin, trombosit dan leukosit sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III BOM-Karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Ketut Suwiyoga Sp. OG (K) selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar serta segenap keluarga besar poliklinik kebidanan RSUP Sanglah atas bantuan dan kerjasamanya.

Pendanaan

Pendanaan penelitian ini bersumber dari hibah unggulan program studi Universitas Udayana.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. GLOBOCAN Cervical Cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [diunduh 29 Januari 2016]. Tersedia dari: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.
2. Rauf S, Turah, Djuanna A. The role of squamous cell carcinoma and carcinoma embryonic antigen in determining the clinical response of advanced stage cervical cancer patients undergoing bleomycin, oncovin, mitomycin-C, cisplatin chemotherapy. Oncology Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty Hasanuddin University and Obstetrics and Gynecology Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makasar; 2006.
3. Baker LH, Opihari MI, Izbicki RM. Phase II study of mitomycin-C, vincristine, and bleomycin in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1976;38(6):2222–4. doi: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2222::AID-CNCR2820380605>3.0.CO;2-R
4. Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa S, Ishiya T, Utsugi K, Hasumi K. Combination of consecutive low-dose cisplatin with bleomycin, vincristine, and mitomycin for recurrent cervical carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1869–78. doi: 10.1200/jco.1998.16.5.1869
5. Duong CD, Loh J. Laboratory monitoring in oncology. *J Oncol Pharm Prac*. 2006;12(4):223–36. doi: 10.1177/1078155206072982
6. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach sixth edition*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2005.
7. Maduram DT. An analysis of the efficacy of cervical cancer screening in elderly women. Chicago: University of Illinois; 2003.
8. Dunleavy R. *Cervical cancer: a guide for nurses*. United Kingdom: Blackwell Publishing; 2009.
9. Spencer JV. *Cervical cancer*. USA: Infobase Publishing; 2007.
10. Rasjidi I. Epidemiologi kanker serviks. *Indonesian Journal of Cancer*. 2009;3(3):103–8.
11. Kemenkes RI (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia). *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; 2011.
12. Rhoades RA, Bell DR. *Medical physiology: principles for clinical medicine*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009
13. Noviyani R, Suwiyoga K, Dewi AAWP, Niruri R, Tunas K, Budiana ING. Evaluasi nilai blood urea nitrogen dan serum kreatinin pada pemberian kemoterapi paklitaksel-karboplatin pada pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB-III B. *Indones J Clin Pharm*. 2014;3(2):55–60. doi: 10.15416/ijcp.2014.3.2.55
14. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr*. 2007;74(7):663–71. doi: 10.1007/s12098-007-0118-7
15. Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. *Handbook of clinical drug data*, 10th Edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2002.
16. Kemenkes RI (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia). *Panduan nasional penanganan kanker serviks*. Jakarta: Komite Nasional Penanggulangan Kanker; 2015.
17. Baradero M, Dayrit MW, Siswadi Y. *Klien gangguan kardiovaskular: seri asuhan keperawatan*. Jakarta: EGC; 2008
18. Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM, Evrard A, Boyer JC, Lansiaux A, et

- al. Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *Clin Oncol.* 2010;28(30):4568–75. doi: 10.1200/JCO.2010.29.3597
19. Selvaggi L, Loizzi V, Gilio A, Nardelli C, Cantatore C. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a 67 patients experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):631–7. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00396.x
20. Acton QA. *Thrombocytopenia: new insights for the healthcare professional.* Georgia: Scholarly Editions; 2013
21. Kuter DJ. General aspects of thrombocytopenia, platelet transfusions, and thrombopoietic growth factors. In: Kitchens C, Kessler C, Konkle B, editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* Philadelphia: Elsevier Saunders Philadelphia; 2013
22. American Cancer Society (ACS). *Testing biopsy and cytology specimens for cancer.* College of American Pathologists; 2013.
23. Handayani W, Haribowo AS. *Buku ajar asuhan keperawatan pada klien dengan gangguan sistem hematologi.* Jakarta: Salemba Medika; 2008.
24. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.* Switzerland: World Health Organization; 2013.