

EFEK RADIOTERAPI TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT, TROMBOSIT DAN HEMOGLOBIN PASIEN KARSINOMA NASOFARING DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE 2016-2018

Eddy Zulfikar¹, Imam Hermansyah¹, Aton Prasetya Sibala¹, William Chandra
Papendang¹, Ahmad Fachry Toaha¹, Yuyun Widaningsih²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Imam Hermansyah

Email author:

imamher5@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.361

Pendahuluan: Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu keganasan regio kepala dan leher yang paling sering ditemukan di dunia. Hingga saat ini, radioterapi masih menjadi terapi pilihan utama untuk penderita KNF. Radioterapi dapat memberikan efek samping terhadap sistem hematopoietik, sehingga pemeriksaan darah lengkap merupakan prosedur yang wajib dilakukan sebelum, selama, dan setelah radioterapi. Sayangnya, data penelitian terkait efek radioterapi terhadap parameter darah lengkap pasien KNF di Indonesia masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek radioterapi terhadap sistem hematopoietik pada penderita KNF dengan melihat jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasca radioterapi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan data rekam medik penderita KNF yang menjalani radioterapi siklus lengkap di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin periode 2016-2018. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji hipotesis Friedman.

Hasil: Dari 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, perbedaan rata-rata yang signifikan pada parameter darah lengkap pasca radioterapi hanya ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p < 0,05$), dibandingkan dengan variabel hemoglobin dan trombosit yang perubahannya tidak begitu bermakna ($p > 0,05$).

Pembahasan: Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca hematopoietik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi. Berdasarkan tingkat sensitifitas terhadap radioterapi, leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit kemudian eritrosit.

Kesimpulan: Radioterapi memberikan efek yang signifikan terhadap perubahan jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring.

Kata kunci: Hemoglobin, Leukosit, Karsinoma nasofaring, Radioterapi, Trombosit

THE EFFECT OF RADIOTHERAPY ON LEUKOCYTE, HAEMOGLOBIN AND PLATELET COUNT IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT HASANUDDIN UNIVERSITY HOSPITAL 2016-2018

ABSTRACT

Introduction: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignancies in the head and neck. Recently, radiotherapy remain to be the treatment of choice for NPC. However, radiotherapy may cause side effect on the hematopoietic system, which has made complete blood count (CBC) tests mandatory for NPC patient that undergo radiotherapy treatment. Unfortunately, data regarding the effect of radiotherapy on CBC parameter of NPC patients are limited in Indonesia. Therefore, this study aims to analyse the effect of radiotherapy on the hematopoietic system in NPC patient based on the leukocyte and platelet count, and haemoglobin concentration,

Method: This study was an observational analytic study with cross sectional design using medical records of NPC patients that undergo full cycle of radiotherapy at the Hospital of Hasanuddin University in 2016-2018. The collected data analysed by using Friedman method.

Results: Of the 41 patients included in this study, the mean significant difference on CBC parameter post-radiotherapy was only found in the leukocyte count ($p < 0,05$) compared to the haemoglobin and platelet count variable ($p > 0,05$).

Discussion: Radiation on the bone marrow will cause a depression in the number of blood cells due to the destruction of hematopoietic stem cells and progenitor which are very sensitive to radiation. Based on the level of sensitivity to radiotherapy, leukocytes are the most radiosensitive, followed by platelets then erythrocytes.

Conclusion: Radiotherapy has a significant effect on the changes of leukocyte count in patients with NPC.

Keywords: Haemoglobin, Leukocyte, Nasopharyngeal carcinoma, Platelet, Radiotherapy.

1. PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu keganasan regio kepala dan leher yang paling sering ditemukan di dunia^[1]. KNF tercatat memiliki distribusi geografis yang cukup khas, yakni terkonsentrasi di benua Asia dan Afrika. Sekitar 81% dari seluruh kasus baru KNF terjadi di Asia, utamanya regio Asia Tenggara yang menyumbang sekitar 67% dari total beban KNF di dunia^[2]. Walaupun demikian, dari seluruh kasus kanker, KNF termasuk keganasan yang jarang ditemukan dengan insidensi kurang dari satu per 100.000 populasi tiap tahunnya^[3].

Indonesia merupakan negara dengan kasus KNF kedua tertinggi di dunia setelah Cina dengan total 13.084 kasus, mengalahkan Vietnam, India, dan Malaysia^[4]. Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak keempat setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru^[5]. Walaupun data terkait KNF di Indonesia masih kurang lengkap oleh karena belum sempurnanya sistem pendataan kasus kanker, namun diperkirakan Insiden KNF di Indonesia lebih tinggi jika dibandingkan dengan data global, yakni sekitar 5,7 per 100.000 penduduk untuk pria dan 1,9 per 100.000 penduduk untuk wanita^[6].

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel pada nasofaring yang terletak di belakang *cavum nasi*, di atas *palatum molle* dan *tonsilla pharyngeal* pada dinding posterior^[7]. Hingga saat ini, radioterapi masih menjadi terapi pilihan utama untuk penderita KNF, terutama jenis KNF loko-regional yang belum metastasis jauh. Tujuan radioterapi adalah mengeradikasi tumor *in vivo* dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang diperlukan secara tepat pada daerah target radiasi tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya, dengan harapan dapat memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang angka kelangsungan hidup penderita^[8].

Radioterapi yang diberikan dapat memberikan efek samping terhadap sistem hematopoietik. Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca

hematopoietik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi^[9]. Sensitifitas terhadap radioterapi pada setiap sel hematopoietik berbeda-beda. Leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit lalu eritrosit^[10]. Depresi pada leukosit dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi pasca penanganan kanker, sedangkan penurunan jumlah eritrosit yang dinilai dari kadar hemoglobin dapat menurunkan kemampuan oksigenasi pasien kanker. Begitu pula dengan penurunan jumlah trombosit yang dapat memicu terjadinya perdarahan^[11]. Penelitian terkait karsinoma nasofaring di Indonesia masih terbatas, khususnya yang meninjau efek radioterapi terhadap komponen sel hematologis. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dibahas mengenai pengaruh radioterapi terhadap sistem hematopoietik pada penderita KNF dengan melihat jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasca radioterapi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* yang menggunakan data rekam medik periode 2016-2018 di Instalasi Radioterapi RS Universitas Hasanuddin dan telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 195/UN4.6.4.5.31/PP36/2019. Subjek penelitian ialah pasien karsinoma nasofaring yang menjalani radioterapi periode 2016-2018. Kriteria inklusi adalah pasien KNF yang menjalani siklus lengkap radioterapi dan telah dilakukan evaluasi laboratorium sebelum dan setelah radioterapi minimal hingga post siklus keenam. Kriteria eksklusi adalah pasien KNF yang sedang atau telah menjalani kemoterapi dan pasien dengan data rekam medis tidak lengkap.

Penelitian ini mencakup data demografi pasien berupa usia dan jenis kelamin serta data evaluasi laboratorium seperti jumlah leukosit, jumlah trombosit, dan kadar hemoglobin yang disajikan dalam bentuk *mean ± SD* dan dianalisis menggunakan metode analisis deskriptif dan uji hipotesis Friedman pada aplikasi IBM SPSS 23. Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

3. HASIL PENELITIAN

Dari 91 pasien karsinoma nasofaring yang menjalani radioterapi, terdapat 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian. Berdasarkan karakteristik umur pada **tabel 1**, pasien karsinoma nasofaring terbanyak ditemukan pada kelompok usia masa lansia awal (46-55 tahun), yaitu sebanyak 14 orang. Sedangkan dari segi jenis kelamin diketahui bahwa sampel didominasi oleh laki-laki sebanyak 30 orang dibandingkan perempuan yang hanya sebanyak 11 orang.

Berdasarkan **tabel 2**, didapatkan bahwa secara umum rata-rata kadar hemoglobin, jumlah leukosit dan jumlah trombosit pasien karsinoma nasofaring mengalami fluktuasi dengan nilai yang cenderung menurun pasca menjalani radioterapi. Berdasarkan Uji Friedman, perbedaan rata-rata yang signifikan hanya ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p<0,05$), dibandingkan dengan variabel hemoglobin dan trombosit yang walaupun mengalami penurunan namun perubahannya tidak begitu bermakna ($p>0,05$).

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	N=41 N(%)
Usia	
Masa Dewasa Awal (26-36 Tahun)	4 (9,8)
Masa Dewasa Akhir (36 – 45 Tahun)	8 (19,5)
Masa Lansia Awal (46 – 55 Tahun)	14 (34,1)
Masa Lansia Akhir (56 – 65 Tahun)	9 (22)
Masa Manula (Diatas 65 Tahun)	6 (14,6)
Jenis Kelamin	
Laki- laki	30 (73)
Perempuan	11 (27)

4. PEMBAHASAN

Sensitifitas terhadap radioterapi pada setiap sel hematopoietik berbeda-beda. Leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit lalu eritrosit^[10]. Pada penelitian ini, ditemukan perbedaan yang bermakna pada rata-rata jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah radioterapi ($p<0,05$) yang secara umum mengalami penurunan, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar hemoglobin serta jumlah trombosit sebelum dan setelah radioterapi ($p>0,05$) selama 6 minggu. Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Romdhoni, *et. al* (2020) yang mengevaluasi efek radioterapi terhadap parameter pemeriksaan sel darah lengkap di RSUP dr. Soetomo Surabaya. Dalam penelitiannya, dari 105 pasien karsinoma nasofaring yang menjalani siklus lengkap radioterapi, Romdhoni, *et. al* menemukan bahwa terjadi penurunan jumlah leukosit total dan limfosit yang bermakna ($p<0,05$), serta penurunan rata-rata kadar hemoglobin yang tidak bermakna ($p>0,05$) setelah pasien menjalani siklus lengkap radioterapi^[11]. Walaupun demikian, hasil yang berbeda ditemukan untuk parameter jumlah trombosit yang ditemukan secara bermakna juga mengalami penurunan ($p<0,05$) seperti halnya leukosit^[12].

Tabel 2. Jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasien KNF pre dan pasca radioterapi

Waktu	Hb (%) $\pm$ SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	12,44 $\pm$ 1,77	p=0,90 (p>0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	12,24 $\pm$ 1,93	
Post-Radioterapi Minggu II	12,20 $\pm$ 1,72	
Post-Radioterapi Minggu III	12,24 $\pm$ 1,66	
Post-Radioterapi Minggu IV	12,14 $\pm$ 1,75	
Post-Radioterapi Minggu V	11,97 $\pm$ 1,92	
Post-Radioterapi Minggu VI	12,05 $\pm$ 1,82	
Waktu	Leukosit (sel/ μ L) $\pm$ SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	7.456 $\pm$ 2.305	p=0,000 (p<0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	8.257 $\pm$ 3.552	
Post-Radioterapi Minggu II	6.704 $\pm$ 1.907	
Post-Radioterapi Minggu III	6.279 $\pm$ 1.726	
Post-Radioterapi Minggu IV	6.664 $\pm$ 1.870	
Post-Radioterapi Minggu V	6.275 $\pm$ 1.983	
Post-Radioterapi Minggu VI	6.164 $\pm$ 1.901	
Waktu	Trombosit (sel/ μ L) $\pm$ SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	291.853 $\pm$ 87.658	p=0,581 (p>0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	288.682 $\pm$ 87.904	
Post-Radioterapi Minggu II	303.458 $\pm$ 131.887	
Post-Radioterapi Minggu III	277.170 $\pm$ 83.534	
Post-Radioterapi Minggu IV	277.707 $\pm$ 85.490	
Post-Radioterapi Minggu V	282.756 $\pm$ 80.533	
Post-Radioterapi Minggu VI	282.902 $\pm$ 74.545	

Di sisi lain, penelitian Kadiyala dan Brundha (2018) yang khusus mengevaluasi perubahan jumlah trombosit pascaradioterapi pada pasien kanker secara umum menemukan adanya trombositopenia yang tidak bermakna pada pasien kanker yang menjalani radioterapi^[13]. Sedangkan untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, hasil yang berbeda dari penelitian kami ditemukan pada penelitian Wicaksono (2006) yang menemukan adanya penurunan kadar hemoglobin yang signifikan pada pasien dengan karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah radioterapi^[14].

Leukopenia dapat terjadi setelah radioterapi, karena sel leukosit sangat radiosensitif. Leukosit, terbagi menjadi

limfosit dan non-limfosit. Oleh karena sangat radiosensitif, limfositopenia akibat apoptosis terinduksi radiasi timbul sebelum terjadinya sitopenia lain, dalam waktu 6-24 jam setelah paparan radiasi. Limfosit B lebih radiosensitif dibandingkan limfosit T9. Eritrosit merupakan sel yang kurang radiosensitif, sehingga penggunaannya kurang menggambarkan kerusakan seluler akibat radiasi secara in vivo. Namun karena beberapa alasan pemeriksaan eritrosit tetap dilakukan karena pemeriksaan ini cocok untuk monitoring efek radiasi^[10]. Ali, et. al (2015) menjelaskan peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) akibat radioterapi yang dapat memperkuat *cross connection* antara gugus amino

pertama protein atau membran fosfolipid, menyebabkan membran eritrosit lebih kuat, sehingga memungkinkan bagi membran eritrosit untuk resisten terhadap lisis dengan menciptakan kondisi hipotonis dalam mengatasi kerapuhan osmosis^[15]. Pemulihan dari efek radioterapi terhadap trombosit dipengaruhi oleh regenerasi megakariosit dari sumsum tulang, khususnya aktifitas *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF β). Lebih lanjut, trombosit juga terlibat sebagai mediator imunitas bawaan dan perlindungan terhadap infeksi, sehingga kadarnya dapat meningkat dalam tubuh jika terdapat infeksi^[16].

5. SIMPULAN

Secara umum, rerata kadar hemoglobin, jumlah leukosit dan jumlah trombosit pasien karsinoma nasofaring mengalami fluktuasi dengan nilai yang cenderung menurun pasca menjalani radioterapi. Perbedaan rata-rata yang signifikan ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa radioterapi memberikan efek yang signifikan terhadap perubahan jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring.

6. SARAN

Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variabel stadium kanker nasofaring dalam menilai efek radioterapi terhadap parameter pemeriksaan darah lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

- Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavi N. *Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors*. World cancer research journal. 2018 Oct 15;5(1).
- Lam KO, Lee AW, Choi CW, Sze HC, Zietman AL, Hopkins KI, Rosenblatt E. *Global pattern of nasopharyngeal cancer: correlation of outcome with access to radiation therapy*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2016 Apr 1;94(5):1106-12.
- American Cancer Society. *Key Statistics for Nasopharyngeal Cancer*. Last Revised: September 24, 2018. Diakses melalui laman <https://www.cancer.org/cancer/nasopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html#references> pada 18 Januari 2021.
- Mahdavi N, Towhidi F, Makhsofi BR, Pakzad R, Moini A, Ahmadi A, Lotfi S, Salehiniya H. *Incidence and mortality of nasopharynx cancer and its relationship with human development index in the world in 2012*. World journal of oncology. 2016 Dec;7(5-6):109.
- Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan IB, Middeldorp JM. *Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation*. Chinese journal of cancer. 2012 Apr;31(4):185.
- Valean S, Acalovschi M, Diclescu M, Manuc M, Goldis A, Sfarti C, Trifan A. *Mortality in Digestive Cancers, 2012: International Data and Data from Romania*. J Gastrointest Liver Dis. 2015 Dec 1;24(4):507-14.
- American Cancer Society. *Nasopharyngeal cancer*. USA: American Cancer Society Publication. 2015. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003124.pdf>
- Santoso BS, Surarso B, Kentjono WA, Kepala B. *Radioterapi Pada Karsinoma Nasofaring*. THT KL. 2009;2(3):134-41.
- Setyawan A, Djakaria HM. *Efek dasar radiasi pada jaringan*. Radioterapi & Onkologi Indonesia. 2014;5(1).
- El-Shanshoury H, El-Shanshoury G, Abaza A. *Evaluation of low dose ionizing radiation effect on some blood components in animal model*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences. 2016 Jul 1;9(3):282-93.
- Kasper, D. L. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Ed, Mc Graw Hill. 2015.

12. Romdhoni, A. C. et al. *Radiotherapy Effect on Complete Blood Count Parameter in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma*. International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC). 2020. 02(02), pp. 12–14.
13. Kadiyala SV, Lecturer S. *Research Article Platelet Count Changes in Cancer Patients Under Radiation Therapy - A Prospective Study*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2018;48(12):52–3.
14. Wicaksono RB. *Efek Radioterapi Terhadap Jumlah Leukosit dan Kadar Hemoglobin Pada Penderita Karsinoma Nasofaring*. Disertasi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2006.
15. Khoshbin AR, Mohamadabadi F, Vafaeian F, Babania A, Akbarian S, Khandozi R, Sadrebazaz MA, Hatami E, Joshaghani HR. *The effect of radiotherapy and chemotherapy on osmotic fragility of red blood cells and plasma levels of malondialdehyde in patients with breast cancer*. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2015 Jul 1;20(4):305-8.
16. DiCarlo AL, Kaminski JM, Hatchett RJ, Maidment BW. *Role of thrombocytopenia in radiation-induced mortality and review of therapeutic approaches targeting platelet regeneration after radiation exposure*. Journal of Radiation Oncology. 2016 Mar 1;5(1):19-32.