



Original Article

Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E Dosis Tinggi Terhadap Sistem Hemopoetik Penderita Kanker Kepala dan Leher yang Mendapat Kemoterapi *Cisplatin*

Yusuf Aminullah *, Wiratno *, Neni Susilaningsih**

* Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

Latar belakang : *Cisplatin* dapat menyebabkan penurunan sistem hemopoetik akibat *Radical oxygen spesies* (ROS) pada penderita kanker kepala dan leher (KKL). Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi sebagai antioksidan dari luar diperlukan untuk menetralkan ROS. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan sistem hemopoetik penderita KKL akibat *cisplatin*.

Metode : Penelitian eksperimental *pre-post test design*. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dari klinik dan bangsal THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang dilakukan randomisasi blok, kemudian dibagi menjadi dua kelompok; kelompok perlakuan diberikan kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg dan kelompok kontrol diberikan vitamin C 2x50 mg selama 5 minggu. Analisis data dengan *chi-square*, *paired t-test* dan *independent t-test*.

Hasil : Empat puluh delapan subyek memenuhi kriteria inklusi, usia terbanyak 50–59 tahun yaitu 35,6%, laki-laki dan perempuan 3 : 1, KNF 32(71,1%), stadium IV 27(60%). Terdapat penurunan hemoglobin dan lekosit yang bermakna antara kedua kelompok ($p < 0,05$), sedangkan penurunan eritrosit dan trombosit tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$)

Simpulan : Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin dan jumlah lekosit penderita KKL akibat *cisplatin*.

Kata kunci: Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi, *cisplatin*, sistem hemopoetik.

The Effect of High Dose Vitamin C and E to Hemopoetic System of Head and Neck Cancer Patients Treated by *Cisplatin*

Abstract

Background : *Cisplatin* can cause suppress of hemopoetic system because of ROS in head and neck cancer patients. Combination of high dose vitamin C and E as outside antioxidant was required to neutralize ROS. The objective of the study was to prove that combination of high dose vitamin C and E could improve the suppression of hemopoetic system induced by *cisplatin* in head and neck cancer patients.

Methods : Pre post test design. Subjects met the inclusion criteria at Ear Nose Throat Head and Neck (ENT-HN) ambulatory clinic and ward of Dr. Kariadi Hospital Semarang was block randomized then divided into two groups ; treatment group (vitamin C 1000 mg and E 400 mg) and control group (vitamin C 2 x 50 mg) for 5 weeks. Data were analyzed with *chi-square*, *paired t test* and *independent t test*.

Results : Forty eight subjects met inclusion criteria, most aged 50–59 (35.6%) years, men and women 3 : 1; thirty-two (71.1%) with nasopharing carcinoma, 27 (60%) stage IV. The decreased of hemoglobin and leucocytes were significant differences between two groups ($p < 0.05$), meanwhile the decreased of erythrocytes and platelets were no significant differences ($p > 0.05$).

Conclusion : Combination of high dose vitamin C and E could improve the hemoglobin and leucocytes induced by *cisplatin* in head and neck cancer patients.

Key words : vitamin C and E, head and neck cancer, *cisplatin*, hemopoetic system.

PENDAHULUAN

Kanker kepala dan leher (KKL) adalah semua kanker yang tumbuh di kranial klavikula, kecuali kanker otak

dan sumsum tulang belakang. KKL mempunyai kesamaan dalam hal etiologi, cara penyebaran, metode pemeriksaan diagnostik, pengobatan dan rehabilitasi.¹⁻³ Insidensi KKL di Amerika Serikat sekitar 3-5% dari

seluruh kanker, sering terjadi pada pria berusia lebih dari 50 tahun.^{4,6} KKL menempati urutan keempat dari sepuluh besar kanker pada pria dan wanita serta urutan kedua dari sepuluh besar kanker pada pria.⁷ Insidensi KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2001–2005 sebanyak 448 kasus, dengan prosentase terbanyak adalah kanker nasofaring (60%) diikuti kanker hidung dan sinus paranasal (18%), kanker laring (16%) serta kanker rongga mulut, tonsil dan hipofaring dengan prosentase rendah.⁸

Penatalaksanaan KKL meliputi operasi, radiasi dan kemoterapi baik secara tunggal maupun kombinasi.^{9,10} Salah satu obat yang lazim dipakai pada kemoterapi KKL adalah *cisplatin*. *Cisplatin* telah terbukti berkhasiat memperkecil ukuran tumor, mengurangi kemungkinan terjadinya mikrometastasis serta meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radiasi. *Cisplatin* mempunyai efek sitotoksik dan radiosensitizer terhadap tumor.^{9,11} *Cisplatin* bekerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sehat di seluruh tubuh juga terkena efek *cisplatin*. Sebagai dampaknya adalah terbentuknya radikal bebas yang apabila jumlahnya berlebihan bersifat toksik, merusak sel-sel normal dalam tubuh termasuk sel-sel sumsum tulang yang mengakibatkan penekanan sistem hemopoetik.^{9,11} Sistem hemopoetik berfungsi memproduksi hemoglobin, eritrosit, lekosit dan trombosit. Penurunan jumlah sel hemopoetik akan menurunkan kemampuan fagositosis terhadap sel kanker sehingga memperburuk prognosis. Hemoglobin menggambarkan kadar oksigen yang didistribusikan ke sel tubuh, lekosit menggambarkan sistem pertahanan tubuh, sedangkan trombosit menggambarkan sistem hemostasis.^{12,13} Peter Barrett-Lee dkk meneliti yang pengaruh kemoterapi terhadap sumsum tulang pada 274 penderita kanker ginekologi dan 503 penderita kanker payudara mendapatkan penurunan produksi sistem hemopoetik terjadi pada 28,8% pasien dan penurunan ini mulai sejak awal seri kemoterapi diberikan serta cenderung meningkat pada akhir seri kemoterapi.¹⁴ Penelitian Baron dkk menunjukkan adanya penurunan kadar hemoglobin dan sel-sel sistem hemopoetik lainnya (lekosit dan trombosit) pada penderita KNF akibat terbentuknya radikal bebas.¹⁵

Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi sebagai antioksidan dapat menghentikan reaksi berantai radikal bebas dan mencegah kerusakan sel-sel normal. Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi tersebut bila diberikan pada penderita KKL yang mendapat kemoterapi *cisplatin* akan mengikat radikal bebas yang mempengaruhi sumsum tulang sehingga efek samping penurunan sistem hemopoetik dapat dicegah. Pemberian antioksidan kombinasi lebih disarankan daripada pemberian tunggal karena hasil oksidasi dari antioksidan tunggal dapat bertindak sebagai radikal bebas. Vitamin C dan E bekerja secara sinergis, saling

menetralkan produk teroksidasi masing-masing vitamin. Vitamin C berperan penting dalam mempertahankan jumlah vitamin E di dalam sel dengan cara mendaur ulang radikal vitamin E (bentuk teroksidasi vitamin E) menjadi bentuk yang tereduksi (antioksidan) dan kerusakan DNA karena teroksidasi oleh vitamin C juga dapat dihambat oleh vitamin E.^{16,17} *Recommended Dietary Allowance* (RDA) merekomendasikan seorang pria rata-rata membutuhkan vitamin C 90 mg/hari sedangkan perempuan 75 mg/hari dengan dosis maksimal 2000 mg/hari. Pemberian lebih dari 2000 mg/hari akan menyebabkan terjadinya diare dan gangguan gastrointestinal.^{18,19} Adapun kebutuhan harian vitamin E berdasarkan RDA pada laki-laki dan perempuan dewasa adalah 15 mg (22,4 IU). Dosis maksimal yang masih bisa ditoleransi adalah 1000 mg/hari.¹⁹ Pasien kanker membutuhkan vitamin E hingga 400 mg/hari untuk meningkatkan imunitas tubuh dalam melawan radikal bebas. Tujuan penelitian adalah membuktikan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan sistem hemopoetik pada penderita KKL yang mendapat kemoterapi *cisplatin*.

METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *pre and post test design* pada penderita KKL yang datang berobat ke klinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang bulan Mei–Agustus 2011. Pasien yang dimasukkan ke dalam kelompok perlakuan adalah pasien KKL dengan kemoterapi *cisplatin* seri I dan II, jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa, stadium II–IV, umur 15–70 tahun, skala Karnofsky (KNF) $\geq 60\%$, kadar albumin serum $>2,5$ gr %. Sedangkan pasien dengan keluhan menderita penyakit perdarahan, depresi sumsum tulang, penyakit yang berpengaruh terhadap respon ketahanan tubuh misalnya kelainan sistem imun, TBC paru, DM dan infeksi atau kelainan berat lain, radioterapi, transfusi darah sebelum, selama dan sesudah kemoterapi, antioksidan lain sebelum, selama dan sesudah kemoterapi, adanya gangguan lambung, hepar dan ginjal, tidak dimasukkan dalam penelitian ini.

Penderita KKL yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan randomisasi blok kemudian dibagi menjadi 2 kelompok : kelompok perlakuan dan kontrol. Pengambilan darah I dilakukan pada kelompok perlakuan dan kontrol untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit tiga hari sebelum kemoterapi *cisplatin* I. Pada kelompok perlakuan, diberikan tablet vitamin C 2 x 500 mg dan tablet vitamin E 2 x 200 mg perhari, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan tablet vitamin C 2 x 50 mg sesudah pengambilan darah I sampai 1 minggu sesudah kemoterapi *cisplatin* II (selama 5 minggu). Pada kedua kelompok dilakukan pengambilan darah II untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit

dan trombosit 1 minggu sesudah kemoterapi *cisplatin* II. Analisis data menggunakan *chi square*, *paired t test* dan *independent t-test*.

HASIL

Empat puluh delapan subyek memenuhi kriteria inklusi, usia terbanyak 50–59 (35,6%) tahun, laki-laki dan perempuan 3 : 1, KNF 32 orang (71,1%), stadium IV 27 orang (60%). Tiga pasien *drop out* dari penelitian yaitu 2 subyek pada kelompok kontrol dikarenakan keadaan umum memburuk setelah kemoterapi *cisplatin* I, sedangkan 1 subyek pada kelompok perlakuan *drop out* karena masalah biaya. Ketaatan pasien dalam meminum obat dan konsumsi antioksidan lain dikontrol oleh peneliti dengan cara menanyakan sisa obat yang telah diminum pada waktu kontrol dan menanyakan apakah terdapat antioksidan lain yang dikonsumsi pasien pada saat kontrol ke klinik rawat jalan.

Terdapat penurunan yang bermakna sebelum dan sesudah terapi pada kadar hemoglobin, eritrosit dan trombosit pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penurunan leukosit yang bermakna didapatkan pada kelompok kontrol (Tabel 2).

Tabel 3 menunjukkan rerata selisih kadar hematopoetik sebelum dan sesudah terapi. Tampak perbedaan bermakna pada selisih penurunan hemoglobin dan leukosit. Pada kelompok kontrol didapatkan penurunan yang lebih besar dibanding kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata usia sampel penelitian 47,2 tahun, usia termuda 18 tahun dan tertua 68 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang (2001–2005) dimana KKL paling banyak pada kelompok usia lebih dari 40 tahun dan insidennya meningkat bersamaan dengan bertambahnya usia.⁸ Insidensi KKL di Amerika Serikat sering terjadi pada pria berusia lebih dari 50 tahun.^{4,6} Penyebab terjadinya KKL adalah multifaktor, paparan zat karsinogenik dan infeksi virus *Ebstein-Barr* dapat menyebabkan akumulasi kelainan gen yang berakibat transformasi ke arah sel kanker. Proses ini membutuhkan waktu berpuluh tahun sehingga frekuensi KKL meningkat seiring bertambahnya usia.^{20,21}

Karakteristik sampel menurut jenis kelamin laki-laki lebih banyak 34 (75,6%) daripada perempuan 11 (24,4%) dengan perbandingan 3 : 1. Hasil ini sesuai dengan penelitian Munir di RSCM dimana prevalensi laki-laki lebih besar daripada perempuan untuk terkena KKL.³ Hasil ini hampir sama dengan kejadian di Amerika Serikat pada tahun 2005 yang menyebutkan bahwa hanya sepertiga penderita KKL berjenis kelamin perempuan.^{4,6} Insidensi KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama

TABEL 1
Karakteristik sampel

Variabel	Perlakuan (%) n=23	Kontrol (%) n=23	p
Usia (tahun)			
10 – 19	0	1 (4,5)	0,169
20 – 39	4 (17,4)	5 (22,7)	
40 – 59	15 (65,2)	15 (68,3)	
60 – 69	4 (17,4)	1 (4,5)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	17 (73,9)	17 (77,3)	0,793
Perempuan	6 (26,1)	5 (22,7)	
Jenis KKL			
Ca nasofaring	16 (69,6)	16 (72,7)	0,528
Ca tonsil	3 (13,1)	2 (9,1)	
Ca sinonasal	1 (4,3)	3 (13,6)	
Ca laring	1 (4,3)	1 (4,6)	
Ca palatum	2 (8,7)	–	
Stadium			
II	4 (17,39)	2 (9,09)	0,519
III	7 (30,44)	5 (22,72)	
IV	12 (52,17)	15 (68,19)	
Kadar albumin (g%)			
2,5 – 3,4	10 (43,5)	8 (36,4)	0,326
3,5 – 5,0	13 (56,5)	14 (63,6)	

**Chi-Square*; $p < 0,05$ (signifikan)

tahun 2001–2005, lebih banyak ditemukan pada pria dengan perbandingan pria dan wanita 2 : 1.^{8,20,21} Hal yang menyebabkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak menderita KNF karena diduga akibat kebiasaan yang berkaitan dengan bahan karsinogenik (merokok, minum alkohol) dan lingkungan kerja yang berpotensi besar terpapar bahan karsinogenik.^{20,21}

Distribusi jenis KKL menunjukkan bahwa jenis keganasan terbanyak adalah karsinoma nasofaring 32 (71,1%) kasus yang merupakan keganasan tersering di daerah kepala leher. Insidensi KKL di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2001–2005 sebanyak 448 kasus, dengan prosentase terbanyak adalah kanker nasofaring (60%) diikuti kanker hidung dan sinus paranasal (18%), kanker laring (16%) serta kanker rongga mulut, tonsil dan hipofaring dengan prosentase rendah.^{8,20,21}

Stadium KKL pada penelitian ini pada umumnya sudah lanjut yaitu sebanyak stadium IV sebanyak 27 (60%) sampel, stadium III sebanyak 12 (26,7%) sampel. Penderita datang berobat biasanya bila sudah stadium lanjut dimana tumor sudah meluas ke jaringan sekitar

TABEL 2
Rerata kadar hemopoetik sebelum dan sesudah terapi pada kelompok perlakuan dan kontrol

	Sebelum terapi Rerata (SB)	Sesudah terapi Rerata (SB)	p
Kelompok Perlakuan			
Hemoglobin (g%)	12,2 (1,50)	11,6 (1,03)	0,004
Eritrosit (juta/mm ³)	4,5 (0,74)	4,0 (0,61)	0,003
Lekosit (ribu/mm ³)	6,7 (1,65)	6,6 (2,04)	0,299
Trombosit (ribu/mm ³)	333,7 (79,18)	272,4 (88,55)	0,006
Kelompok kontrol			
Hemoglobin (g%)	12,6 (1,47)	11,3 (0,86)	<0,001
Eritrosit (juta/mm ³)	5 (0,81)	4,2 (0,62)	<0,001
Lekosit (ribu/mm ³)	9,4 (2,12)	5,4 (2,23)	<0,001
Trombosit (ribu/mm ³)	333,7 (130,5)	268,5 (81,85)	0,005

*Paired t test; p<0,05 (signifikan)

TABEL 3
Rerata selisih kadar hemopoetik sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol

	Perlakuan Rerata (SB)	Kontrol Rerata (SB)	p
Hemoglobin (g%)	0,6 (0,87)	1,2 (0,89)	0,018
Eritrosit (juta/mm ³)	0,5 (0,70)	0,2 (0,57)	0,205
Lekosit (ribu/mm ³)	0,2 (0,73)	3,9 (2,85)	0,000
Trombosit (ribu/mm ³)	61,3 (95,77)	65,2 (6,30)	0,893

*Independent t test; p<0,05 (signifikan)

atau kelenjar limfe leher serta sangat mengganggu aktivitasnya sehari-hari. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengetahuan masyarakat terhadap KKL terutama gejala dini, selain itu keadaan sosial ekonomi yang rendah menyebabkan pasien terlambat datang berobat serta pada stadium awal penyakit, KKL belum memberikan keluhan yang mengganggu seseorang sehingga kurang diperhatikan oleh penderita.

Rerata kadar albumin sampel penelitian adalah 3,6 gr% ± 0,48, kadar albumin terendah adalah 2,7 gr%. Kadar ini sudah melewati batas minimal kadar albumin sehingga diharapkan metabolisme vitamin C dan E di tubuh bisa optimal.

Kombinasi kemoterapi *cisplatin* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Paxus (golongan *Taxanes*). Rata-rata dosis pemberian Paxus antara kelompok perlakuan dan kontrol adalah sama yaitu 175 mg/LPT. Paxus tidak mempunyai efek samping depresi sumsum tulang (*myelosupresi*), sehingga hanya *cisplatin* yang mempunyai efek depresi sumsum tulang (*myelosupresi*) di antara kombinasi kedua obat kemoterapi tersebut.^{9,10}

Terdapat penurunan rerata kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan trombosit yang bermakna sebelum dan sesudah terapi, kecuali kadar leukosit yang tidak berbeda bermakna. Hasil penelitian ini tampak bahwa vitamin C dan E dosis tinggi menunjukkan peranan mampu mengurangi penurunan sistem hemopoetik, khususnya jumlah lekosit, namun tidak dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan trombosit. Hal ini disebabkan sensitivitas masing-masing sel hemopoetik terhadap radikal bebas akibat *cisplatin* berbeda-beda. Selain itu, farmakodinamik, farmakokinetik dan daya absorpsi terhadap kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi pada penderita juga tidak sama, sehingga efek proteksi vitamin C dan E dosis tinggi terhadap penurunan masing-masing sel hemopoetik juga berbeda-beda.²²⁻²⁴

Penelitian Edyson membuktikan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E dapat menghambat peningkatan kadar MDA eritrosit pada *Rattus norvegicus galur Wistar* yang diinduksi I-tiroksin.²⁵ Penelitian Alfara LD membuktikan bahwa terdapat

penurunan bermakna kadar MDA plasma pada subyek penelitian setelah suplementasi kombinasi vitamin C 1000 mg i.v dan vitamin E 400 mg oral selama empat hari.²⁶

Pada kelompok kontrol terdapat penurunan rerata kadar hemoglobin, eritrosit, leukosit dan trombosit yang bermakna sebelum dan sesudah terapi. Hasil ini menunjukkan efek *cisplatin* terhadap penurunan sistem hemopoetik dimana pada pemberian 2 seri kemoterapi *cisplatin* sudah terlihat penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit. *Cisplatin* dapat menyebabkan produksi ROS meningkat di dalam tubuh. Akumulasi ROS akan melepaskan *sitokrom-c* dari mitokondria melalui aktivasi *c-Jun-N-terminal kinase* (JNK) dan *p38MAPK*. *Sitokrom-c* kemudian akan mengaktifasi *caspase-8*, *-9*, dan *-3* (apoptosis jalur intrinsik), sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel, dalam hal ini sel-sel hemopoetik sehingga mengakibatkan penurunan sistem hemopoetik.^{11,27,28} Penurunan sistem hemopoetik akibat *cisplatin* ini berhubungan dengan dosis yang diberikan. Pemberian *cisplatin* pada pengulangan terapi untuk seri berikutnya akan membuat peningkatan *cisplatin* secara akumulatif.^{11,28,29}

Peter Barrett-Lee dkk meneliti pengaruh kemoterapi *cisplatin* terhadap sumsum tulang pada 274 penderita kanker ginekologi dan 503 penderita kanker payudara. Hasilnya 28,8% mengalami penurunan sistem hemopoetik mulai terjadi pada seri I sebanyak 34,7%, seri II sebanyak 63,4%, dan seri III sebanyak 75,7% pada penderita kanker ginekologi sedangkan pada penderita kanker payudara mulai terjadi penurunan sistem hemopoetik pada seri I sebanyak 26,2%; seri II sebanyak 53% dan seri III sebanyak 72,1%.¹⁴ Pada penelitian ini penurunan sistem hemopoetik telah terjadi sejak pemberian *cisplatin* dosis 200 mg (2 seri) sebanyak 75 %.

Hasil uji *independent t test* didapatkan penurunan rerata selisih jumlah hemoglobin dan leukosit yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol, sedangkan penurunan rerata selisih kadar eritrosit dan jumlah trombosit tidak didapatkan perbedaan bermakna. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi vitamin C 1000mg dan E 400mg dapat menghambat penurunan kadar hemoglobin dan jumlah leukosit, namun tidak dapat menghambat penurunan jumlah eritrosit dan trombosit.

Cisplatin bekerja secara sistemik sehingga dapat mempengaruhi sumsum tulang seluruh tubuh, akibatnya sel *precursor* dan sel diferensiasi yang berada di sumsum tulang, sel matur yang berada dalam sirkulasi darah akan terkena dampak. Sel sistem hemopoetik mengalami kerusakan, mitosis menurun dan terjadi *apoptosis* sehingga dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel darah.^{12,27,28} Perubahan sistem hemopoetik adalah kematian sel embrional darah dalam beberapa

minggu setelah terpapar kemoterapi *cisplatin* serta mempunyai sensitivitas yang berbeda. Sel darah merah paling sensitif kemudian diikuti sel darah putih dan megakariosit. Sel leukosit yang paling sensitif adalah sel limfosit, kemudian sel netrofil dan sel granulosit lainnya sedangkan sel darah yang kurang sensitif adalah sel trombosit, selain itu pada pasien kanker cenderung terjadi proses adaptasi yaitu trombosis reaktif karena adanya sel-sel kanker sehingga jumlah trombosis cenderung meningkat, oleh karena itu kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi kurang berefek terhadap jumlah trombosit.¹²

Penurunan kadar hemoglobin antara kelompok perlakuan dan kontrol mempunyai perbedaan yang bermakna, penurunan kadar hemoglobin lebih kecil pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol, berbeda dengan penurunan jumlah eritrosit dimana tidak didapatkan perbedaan bermakna penurunan jumlah eritrosit. Penurunan kadar hemoglobin tidak selalu sejalan dengan penurunan eritrosit, hal ini tergantung dari rantai polipeptida yang menempel pada heme di antara eritrosit dan oksigen yang diikat hemoglobin dalam bentuk oksihemoglobin.³⁰⁻³²

Kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg sebagai antioksidan dari luar akan mengikat radikal bebas yang mempengaruhi sumsum tulang sehingga dapat menghambat penurunan sistem hemopoetik. Pada penelitian ini, pemberian vitamin C dan E dosis tinggi belum dapat memberikan arti klinis terhadap sistem hemopoetik (anemi, leukopeni dan trombositopeni) karena dosis *cisplatin* yang masih rendah, sehingga efek pengaruh vitamin C dan E sebagai antioksidan belum optimal, namun bisa dipertimbangkan pemberian vitamin C dan E dosis tinggi untuk mencegah penurunan kadar hemoglobin dan jumlah leukosit akibat *cisplatin*.

Usia, jenis kelamin, jenis dan stadium KKL, kadar albumin telah dilakukan uji homogenitas sebelum terapi dengan uji *chi square*, dan didapatkan tidak berbeda bermakna pada kelompok perlakuan dan kontrol ($p>0,05$), sehingga variabel tersebut tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit.

Perbedaan sensitivitas masing-masing individu terhadap penurunan sistem hemopoetik sangat tinggi, pada beberapa penderita bahkan pada beberapa penderita dapat mengalami penurunan sistem hemopoetik setelah pemberian *cisplatin* pertama kali. Penyebab perbedaan sensitivitas terhadap obat ini karena perbedaan farmakokinetik obat di tubuh dan daya absorpsi obat oleh penderita.^{27,28}

Efek samping pemberian vitamin C dan E dosis tinggi berupa gangguan gastrointestinal (mual, nyeri perut, muntah) didapatkan pada 5 pasien pada kelompok perlakuan. Efek samping tersebut telah diatasi dengan pemberian tablet antasid 3x1 dan pasien bisa melanjutkan penelitian kembali.

Penelitian ini tidak dapat menjelaskan semua masalah, sehubungan keterbatasan penelitian antara lain kemungkinan subyek penelitian mengkonsumsi obat-obat atau makanan yang mengandung antioksidan lainnya seperti kebiasaan minum teh hijau, sayuran dan PUFA, status gizi penderita, perbedaan kemampuan dan daya absorpsi makanan dan obat-obatan masing-masing pasien, kejadian infeksi pada penderita. Faktor-faktor tersebut sudah dicoba diatasi dengan penjelasan kepada penderita setiap kali pemberian vitamin C dan E.

SIMPULAN

Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin dan jumlah lekosit penderita KKL yang mendapat kemoterapi *cisplatin*, sehingga peneliti menyarankan pemberian vitamin C dan E dosis tinggi (1000mg vit C dan E 400mg vit E) selama 5 minggu bersamaan dengan pemberian *cisplatin*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Myers EN. Cancer of the Head and Neck. 4th ed. Philadelphia : Saunders; 2003 :117-544.
2. Adams LG. Tumor ganas kepala dan leher. BOIES. Buku Ajar Penyakit THT edisi 6. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC, 1997: 429-52.
3. Munir M. Keganasan di bidang telinga hidung tenggorok. Dalam : Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, editor. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok dan Kepala Leher. Edisi kelima. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. h.132-8.
4. MedlinePlus - Head and Neck Cancer. [cited 2006 Januari 16]. Available from URL : www.nlm.nih.gov/medlineplus/headandneckcancer.html.
5. WHO Global cancer rates could increase by 50 % to 15 million by 2020. [cited 2006 Januari 14]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>.
6. National Cancer Institutes Head and Neck Cancer : Types. [cited 2006 Januari 16] Available from URL : <http://www.cancer.gov/cancerinfo/types/head-and-neck>.
7. Soekamto SM, Sandhika W, Fauziah D. Aspek patologi tumor THT-KL. Perkembangan terkini diagnosis dan penatalaksanaan tumor ganas THT-KL. Surabaya : SMF Ilmu Penyakit THT-KL FK Unair / RSUD Dr. Soetomo; 2002 :9-37.
8. Wiliyanto O. Insidensi kanker kepala leher berdasarkan diagnosis patologi anatomi di RS Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2001 - 31 Desember 2005 [artikel penelitian]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2006.
9. Brockstein BE, Vokes EE. Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer. In : Bailey BJ, Calhoun KH, editors. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Lippincot- William&Wilkins; 2006. p. 1428-41.
10. Lee KJ. Chemotherapy of head and neck cancer. In: Lee KJ. Essential Otolaryngology Head & Neck surgery. North America. McGraw-Hill; 2003 : p.371-80.
11. Johnson S, O'Dwyer P. *Cisplatin* and its analogues. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott; 2005. p. 344-54.

12. Soebandiri. Hemopoiesis. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrita KM, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi ke empat. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006. h. 681-5.
13. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM editors. Trombocytopeny. In : Hematology in Clinical Practice 4nd ed. USA: Lange Mc Graw Hill: 2005; p 340-56.
14. Barrett-Lee P, Bokemeyer C, Gascón P, Nortier J, Schneider M, Schrijvers D et. al. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynecologic cancer: new insights based on results from the european cancer anemia survey. *The Oncol* 2005; 10: 743-57.
15. Baron RE, Julve J V, Jaime S P, Santalo N B, Millan C V and Mata M L. Hemoglobin levels and acute radiotherapy induced toxicity. [cited 2010 September 07]. <http://www.istitutomori.mi.it/int/rivisstatumori/pdf/pdf2005>.
16. Suryohudoyo. Oksidan, antioksidan dan radikal bebas. Dalam: Kapita selekta. Ilmu Kedokteran Molekul. Jakarta: CV. Infomedika; 2000: h 312-47.
17. Pavlovic V, Cekic S, Rankovic G & Stoilkovic N. Antioxidant and pro-oxidant effect of ascorbic acid. *Act Med Median.* 44 (1): 2005; 65-69.
18. Padayatti SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use. *Ann of Int Med*: 2004; 140: 533.
19. Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. The antioxidants-vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. *J Agro Med.* 2003; 9: 65-80.
20. Franzmann E, Lilly S, Huang D, Thomas G. Oncology of head and neck tumors. In : Van De Water TR, Staecker H, editors. Otolaryngology Basic Science and Clinical Review. New York: Thieme; 2006: 159-71.
21. Hasselt CAV. Nasopharyngeal carcinoma. In: Andrew SJ, David EP editors. Disease of the Head and Neck, Nose and Throat. London: Arnold; 1998. p: 297-307.
22. Hathcock JN. Vitamin C. In: Vitamin and mineral. 2nd ed. New York: Council for Responsible Nutrition (CRN), 2004.
23. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Pall Med*: 2005; 19: 17-19.
24. Stanczyk M, Gromadzinska J, Wasowicz W. Roles of reactive oxygen species and selected antioxidants in regulation of cellular metabolism. *Int J Occ Med and Env Health* 2005; 18: 15-26
25. Edyson. Pengaruh pemberian kombinasi vitamin C dan E terhadap kadar Malondialdehyde (MDA) pada eritrosit *Rattus norvegicus* Galur Wistar yang diinduksi L-Tiroksin, Semarang, *J Med.* 5(3); 2003; h 1-5.
26. Dhita LA. Pengaruh suplementasi vitamin C dan E terhadap kadar MDA pada pasien luka bakar sedang berat (tesis). Jakarta: FK UI, 2009.
27. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. *Cisplatin*: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet & Comp Oncol.* 2008; 6(1): 1-18.
28. Ekborn A. *Cisplatin* induced ototoxicity, pharmacokinetics, prediction and prevention. Stockholm: Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery Karolinska Hospital; 2003. p 13-16.
29. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis.* March 2000; vol 21: 505-15.
30. Mazza JJ. Hematopoiesis and hematopoietic growth factors. In. Mazza JJ, editor. Manual of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002 : 1-17.
31. Ramnik S. Haematology for students & practitioners. 5th ed. New Delhi: Jaypee Brothers. : 2003 : 124-6.
32. Ronald AS, Richard AMcP, alih bahasa : Brahm U. Pendit dan Dewi Wulandari, editor : Huriawati Hartanto, Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium, edisi 11. Jakarta: EGC; 2004.