

PERBEDAAN KADAR LDH SERUM TOTAL SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI PADA BERBAGAI KELOMPOK STADIUM KANKER LNH

Studi Kasus pada Penderita Kanker Limfoma Non Hodgkin yang Mendapat Kemoterapi Kombinasi CHOP di RSUD Ulin Banjarmasin Periode September 2012 hingga Agustus 2015

Hamidah¹, Muh.Darwin Prenggono², Farida Heriyani³

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

²SMF Penyakit Dalam, RSUD Ulin Banjarmasin

³Bagian IKM, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.

Email korespondensi: nurbasmallah@gmail.com

Abstract: *Lactate dehydrogenase (LDH) is tumor prognostic for Non Hodgkin Lymphoma (NHL) and its levels would be elevated. The several papers has reported there are an association of total serum LDH levels and staging group of NHL. The study aimed to determine the differences of total serum LDH levels before and after the combination chemotherapy CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) for NHL's patients at RSUD Ulin Banjarmasin during 3 years. It was an observational analytic study design and cross-sectional approach, data collected with design method of totally sampling. Of the 51 patient medical records who included, 54,9% were staging group I-II and 45,1% were staging group III-IV. The first statistic analytic used dependent T test with $p=0,303$ ($p>0,05$) showed no differences of total serum LDH levels before and after the combination chemotherapy CHOP in NHL's patients with staging group I-II. The second statistic analytic used alternative wilcoxon test with $p=0,013$ ($p<0,05$) showed differences of total serum LDH levels before and after the combination chemotherapy CHOP in NHL's patients with staging group III-IV. The third statistic analytic used alternative mann whitney test with $p=0,161$ ($p>0,05$) showed no differences of total serum LDH levels after the combination chemotherapy CHOP in NHL's patients between staging group I-II and III-IV.*

Keywords: *total serum LDH levels, NHL, combination chemotherapy CHOP*

Abstrak: *Laktat dehidrogenase (LDH) adalah tumor prognostic pada kanker Limfoma Non Hodgkin (LNH) dan kadarnya selalu menunjukkan peningkatan. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar LDH serum total dengan kelompok stadium kanker LNH. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, dan Prednison) pada penderita kanker LNH di RSUD Ulin Banjarmasin selama 3 tahun. Penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional analitik dan metode pendekatan *cross sectional*, pengambilan sampel dengan teknik rancangan *totally sampling*. Dari 51 data rekam medik yang termasuk kriteria inklusi, 54,9% kelompok stadium I-II dan 45,1% kelompok stadium III-IV. Analisis statistik pertama menggunakan uji T berpasang dengan $p=0,303$ ($p>0,05$) sehingga tidak terdapat perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok*

stadium I-II. Analisis statistik kedua menggunakan uji alternatif yaitu uji *wilcoxon* dengan $p=0,013$ ($p<0,05$) sehingga terdapat perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok stadium III-IV. Analisis statistik ketiga menggunakan uji alternatif yaitu uji *mann whitney* dengan $p=0,161$ ($p>0,05$) sehingga tidak terdapat perbedaan kadar LDH serum total sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH antara kelompok stadium I-II dan III-IV.

Kata-kata kunci: kadar LDH serum total, LNH, kemoterapi kombinasi CHOP

PENDAHULUAN

Salah satu jenis kanker dibidang keganasan hematologi adalah limfoma maligna.¹⁻³ Limfoma maligna merupakan transformasi neoplastik sel yang bersifat padat di jaringan limfoid, dengan insiden kanker limfoma non Hodgkin (LNH) yang paling sering ditemukan dibanding dengan kanker limfoma Hodgkin (LH).⁴

Insiden kanker LNH terus mengalami peningkatan sekitar 4% disetiap tahunnya, dan 2,7% dari penderita kanker LNH di seluruh dunia mengalami kematian.⁵ *The American Cancer Society* memperkirakan terdapat 65.980 kasus baru disetiap tahun dan 19.500 diantaranya mengalami kematian pada tahun 2009 di Amerika Serikat.⁴ Sedangkan di Indonesia, insiden kanker LNH bersama dengan kanker LH dan leukemia menduduki peringkat keenam jenis kanker yang paling sering terjadi.¹ Berdasarkan data yang dilaporkan di RS Cipto Mangunkusumo dan RS Dharmais Jakarta selama tahun 2004-2005 didapatkan 153 penderita kanker LNH.⁶ Peningkatan insiden kanker LNH hingga saat ini belum diketahui pasti, namun diperkirakan memiliki hubungan yang erat dengan kejadian infeksi sebelumnya, salah satunya dengan penyakit HIV/AIDS.^{1,5}

Manajemen kanker LNH terdiri dari penegakkan diagnosis pasti berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi, penentuan stadium kanker LNH berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang radiologi rutin.⁷ Selain jenis pemeriksaan diatas, pemeriksaan laboratorium umum rutin juga dapat dilakukan misalnya adalah pengukuran kadar laktat dehidrogenase (LDH) serum total.⁸⁻¹⁰

Pada pembentukan sel kanker akan diikuti dengan peningkatan

kebutuhan energi atau ATP selama proses proliferasi sel kanker. Pada sel kanker tertentu, seperti halnya pada kanker LNH dengan beban pertukaran sel tumor yang besar, memiliki kecenderungan untuk melakukan glikolisis anaerob untuk menghasilkan ATP dibanding dengan jalur fosforilasi oksidatif seperti halnya pada sel normal, fenomena seperti ini dikenal dengan istilah *Warburg Effect*. Semakin tinggi laju proliferasi sel kanker, maka semakin tinggi pula enzim LDH intraseluler yang ditemukan dalam sirkulasi darah.¹¹⁻¹³ Selain itu, umumnya setelah pemberian terapi, sebagian kasus kanker LNH dengan laju proliferasi sel kanker yang tinggi sejak awal dapat terjadi fenomena *Tumor Lysis Syndrome* (TLS), dimana enzim LDH intraseluler akan masuk ke sirkulasi darah selama lisisnya sel kanker.¹⁴⁻¹⁶ Selain TLS, penyebab peningkatan kadar LDH serum total lainnya adalah anemia akibat lisisnya sel darah merah yang merupakan komplikasi dari efek kanker dan kemoterapi.³ Oleh karena itu, kadar LDH serum total ditetapkan sebagai salah satu parameter *International Prognostic Index* (IPI) pada penderita kanker LNH dan sangat penting untuk dilakukan pemeriksaan rutin.^{3,7}

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar LDH serum total dengan stadium kanker LNH. Semakin tinggi stadium kanker LNH, maka semakin tinggi pula kadar LDH serum total. Stadium kanker LNH yang dimaksud adalah berdasarkan kriteria Ann Arbor atau keterlibatan kelenjar getah bening.⁹ Selain itu, pada penelitian lain dilaporkan pula bahwa terdapat hubungan antara kadar LDH serum total dengan respon terapi awal penderita kanker LNH sesudah kemoterapi kombinasi CHOP III dan semakin tinggi

kadar LDH serum total sebelum terapi maka dapat terjadi penurunan respon terapi awal.¹⁰ Kemoterapi kombinasi CHOP sendiri terdiri dari regimen (C)*yclophosphamide*, (H)*ydroksidaunomicin* atau *doxorubicin*, (O)*ncovin* atau *vincristine*, dan (P)*rednisone* yang masih merupakan pilihan pertama bentuk kemoterapi kombinasi pada penderita kanker LNH.^{8,17} Dari kedua hasil penelitian tersebut diatas, diketahui bahwa belum pernah dilaporkan secara spesifik untuk menilai kadar LDH serum total kembali pada penderita kanker LNH sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada berbagai kelompok stadium kanker LNH, terutama di RSUD Ulin Banjarmasin, rumah sakit tipe A (tersier) sebagai tipe rumah sakit rujukan penderita kanker di wilayah Kalimantan Selatan dan Kalimantan Tengah. Dari hasil penelitian ini diharapkan pula dapat melengkapi hasil penelitian sebelumnya sebagai data tambahan saat dilakukannya evaluasi kondisi penderita kanker LNH dan menilai keberhasilan respon terapi awal sesudah kemoterapi kombinasi CHOP.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional analitik dengan menggunakan metode pendekatan *cross sectional*. Populasi dari penelitian ini adalah semua penderita kanker LNH yang mendapat kemoterapi kombinasi CHOP di ruang kemoterapi Edelweiss RSUD Ulin Banjarmasin periode September 2012 hingga Agustus 2015. Sampel dari penelitian ini adalah penderita kanker LNH pada semua stadium yang mendapat kemoterapi kombinasi CHOP secara rutin di ruang kemoterapi Edelweiss RSUD Ulin Banjarmasin periode September 2012 hingga

Agustus 2015 dan memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi untuk sampel penelitian ini adalah sebagai berikut: penderita kanker LNH berdasarkan hasil pemeriksaan di laboratorium patologi anatomi, usia 18-60 tahun, diketahui stadium kanker LNH menurut kriteria Ann Arbor baik berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang radiologi rutin, diketahui kadar LDH serum total sebelum kemoterapi kombinasi CHOP I dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP III, rutin melakukan minimal 3 kali kemoterapi kombinasi CHOP.

Kriteria eksklusi untuk sampel penelitian ini adalah sebagai berikut: penderita kanker LNH relaps yang sudah pernah mendapat radioterapi dan/atau kemoterapi sebelumnya, tidak memiliki data rekam medik lengkap sehingga tidak diketahui stadium kanker LNH maupun kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP, terlambat >7 hari mendapat kemoterapi kombinasi CHOP atau *drop out* ditengah jalan sebelum lengkap mendapat kemoterapi kombinasi CHOP III, mendapat regimen tambahan lain selama 3 kali kemoterapi awal, misalnya rituximab (R-CHOP) dan sebagainya.

Sampel dipilih secara *non probability sampling* yaitu *totally sampling* dari seluruh jumlah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilaksanakan di ruang kemoterapi Edelweiss, SMF patologi Klinik, dan SMF Rekam Medik. Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah buku register kemoterapi dan data rekam medik penderita kanker LNH yang pernah atau sedang mendapat kemoterapi kombinasi CHOP hingga saat berlangsungnya waktu penelitian

Hasil penelitian selanjutnya akan dibuat dalam daftar isian berupa tabel.

Kemoterapi kombinasi CHOP adalah terapi pada penderita kanker LNH dengan regimen sitostatika berupa siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, dan prednison. Kemoterapi kombinasi CHOP dilakukan sebanyak 3 kali berturut-turut dan rutin dengan interval kurang lebih 21 hari fase istirahat. Variabel kemoterapi kombinasi CHOP pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi: sebelum kemoterapi: waktu sebelum penderita kanker LNH mendapat kemoterapi kombinasi CHOP untuk pertama kalinya atau selang waktu antara penegakkan diagnosis pasti kanker LNH hingga rencana tanggal pemberian kemoterapi kombinasi CHOP I, sesudah kemoterapi: waktu sesudah penderita kanker LNH mendapat kemoterapi kombinasi CHOP III secara rutin atau interval kurang lebih 21 hari fase istirahat antara kemoterapi kombinasi CHOP III dan rencana tanggal kemoterapi kombinasi CHOP IV.

Stadium kanker LNH adalah menggambarkan derajat keparahan kanker LNH yang sedang diderita menurut kriteria Ann Arbor. Penentuan stadium kanker LNH tersebut ditentukan sebelum terapi baik melalui hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang radiologi rutin, seperti foto rontgen thoraks PA dan/atau lateral dan/atau USG abdomen. Variabel stadium kanker LNH pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi: kelompok stadium I-II. Ditemukan 1 atau lebih pembesaran kelenjar getah bening di 1 atau lebih regio kelenjar getah bening di 1 sisi diafragma dan/atau 1 jaringan ektranodal namun masih di 1 sisi diafragma yang sama (atas), misal pembesaran kelenjar getah bening di leher dan aksila, kelompok stadium III-IV. Ditemukan 2 atau lebih pembesaran

kelenjar getah bening pada 2 sisi diafragma yang berbeda (atas dan bawah) dan/atau 1 atau lebih organ ekstralimfatik di 2 sisi diafragma yang berbeda dan/atau disertai invasi ke organ lain secara difus atau metastasis, misal pembesaran kelenjar getah bening secara bersamaan di leher dan inguinal.

Kadar LDH serum total adalah kadar enzim LDH intraseluler (LDH1 hingga LDH5) yang terdapat dalam sirkulasi darah pada penderita kanker LNH dan diharapkan kadar LDH tersebut berasal dari kerusakan sel selama menderita kanker LNH dan/atau selama mendapat kemoterapi kombinasi CHOP yang dilihat dari hasil pemeriksaan laboratorium umum kimia klinik sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP. Kadar LDH serum total dinilai pada penderita kanker LNH antara kelompok stadium I-II dan kelompok stadium III-IV. Kadar normal yaitu 225-450 U/L dan lebih dari normal yaitu >450 U/L.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan total 51 penderita kanker LNH yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini didapatkan penderita kanker LNH berjenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan yaitu 31 penderita (60,8%) dan perempuan yaitu 20 penderita (39,2%), sehingga rasio laki-laki:perempuan yaitu 1,55:1.

Berdasarkan kelompok usia, penderita kanker LNH termuda berusia 20 tahun dan tertua berusia 60 tahun (sesuai dengan kriteria inklusi), sedangkan kelompok usia kurang dari 18 tahun dan lebih dari 60 tahun tidak ikut dinilai. Rerata usia penderita kanker LNH dengan semua stadium adalah 44,6 tahun. Pada penelitian ini, penderita kanker LNH dengan kelompok usia 41-60 tahun lebih

banyak ditemukan yaitu 36 penderita (70,6%).

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar penderitakanker LNH berada pada kelompok stadium I-II berdasarkan kriteria Ann Arbor. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian lainnya di Indonesia seperti yang dilakukan oleh Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Reksodiputro AH.dkk⁶ di mana didapatkan sebagian besar penderita kanker LNH berada dalam kelompok stadium I-II sebanyak 68,97%.

Pada penelitian ini tidak bisa dinilai tepat mengenai klasifikasi gambaran jaringan, disebabkan perbedaan tempat pemeriksaan

laboratorium patologi anatomi dan cara laporan kesimpulan yang lebih memilih menggunakan klasifikasi gambaran jaringan menurut *Working Formulation* atau tidak. Namun dari 51 data rekam medik, didapatkan 32 data yang memiliki gambaran jaringan LNH agresif (*intermediate grade*) dengan tipe *diffuselarge cell* terbanyak. Temuan gambaran jaringan terbanyak ini sama dengan penelitian yang didapatkan oleh Mulyono A. dkk⁸ dan Ugroseno dkk¹⁰.

Berikut distribusi penderita kanker LNH kelompok stadium I-II yang dapat dilihat pada Tabel 1 dan pola perubahan kadar LDH serum total pada Tabel 2 dibawah ini.

Tabel 1 Distribusi Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium I-II Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Berdasarkan Kadar LDH Serum Total

Kadar LDH Serum Total	Sebelum Kemoterapi	Sesudah Kemoterapi
	n	n
Normal (225-450 U/L)	5	10
Lebih dari Normal (>450 U/L)	23	18

Tabel 2 Pola Perubahan Kadar LDH Serum Total Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium I-II

Perubahan Kadar LDH Serum Total	n	%
Tetap dalam rentang normal	3	10,7%
Mengalami peningkatan dari rentang normal	2	7,1%
Mengalami peningkatan kembali dari rentang awal yang tidak normal	11	39,3%
Mengalami penurunan namun masih dalam rentang tidak normal	5	17,9%
Mengalami penurunan hingga ke rentang normal	7	25,0%

Dari Tabel 2 di atas didapatkan berbagai macam pola perubahan kadar LDH serum total, ada yang mengalami peningkatan, penurunan, atau tetap

dalam rentang normal. Namun pada kelompok stadium ini, lebih banyak ditemukan kadar LDH serum total yang normal saat sesudah kemoterapi.

Tabel 3 Rerata Kadar LDH Serum Total Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium I-II

	Jumlah Penderita	Rerata LDH	p
Sebelum Kemoterapi	28	657	0,374
Sesudah Kemoterapi	28	602	0,053

Uji normalitas data terdistribusi normal $p=0,374$ dan $p=0,053$ ($p>0,05$) dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* ($n<50$). Kesimpulan hasil uji T berpasangan $p=0,303$ ($p>0,05$) adalah tidak didapatkan perbedaan kadar LDH serum total yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok stadium I-II. Walaupun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, namun telah terjadi penurunan kadar LDH serum total sebanyak 12 penderita (42,9%) walau tidak dibuktikan secara statistik. Hal ini tidak terlepas dari respon terapi awal yang baik. Dikarenakan tidak ada perbedaan yang bermakna, maka diperlukan pula melihat parameter lain dalam menentukan respon terapi awal selain kadar LDH serum total pada kelompok stadium ini saat sedang dilakukan reevaluasi kondisi penderita kanker LNH sesudah kemoterapi.

Hal ini jika melihat dari rerata kadar LDH serum total yang tidak jauh berbeda, baik sebelum kemoterapi (657 U/L) dan sesudah kemoterapi (602 U/L). Selain itu, baik sebelum dan sesudah kemoterapi didapatkan

kesamaan rentang peningkatan kadar LDH serum total yang mendominasi yaitu peningkatan 2x dari normal sebanyak 19 penderita (67,9%) dan 13 penderita (46,4%). Keadaan kerusakan jaringan pada kelompok stadium I-II dinilai tidak sebanyak dibanding pada kelompok stadium III-IV^{6,9} sehingga tidak banyak pula peningkatan signifikan kadar LDH serum total terutama saat sebelum kemoterapi. Terjadinya penurunan kadar LDH serum total sesudah kemoterapi tidak terlepas dari hasil respon terapi awal yang baik, sebab pada kelompok stadium ini kadar LDH serum total sebelum kemoterapi <1000 U/L adalah paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 24 penderita (85,7%). Hal ini sesuai dengan pendapat Ugroseno dkk¹⁰ bahwa kadar LDH serum total sebelum kemoterapi <1000 U/L akan lebih banyak ditemukan respon terapi awal yang baik.

Berikut distribusi penderita kanker LNH kelompok stadium III-IV yang dapat dilihat pada Tabel 4 dan pola perubahan kadar LDH serum total pada Tabel 5 dibawah ini.

Tabel 4 Distribusi Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium III-IV Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Berdasarkan Kadar LDH Serum Total

Kadar LDH Serum Total	Sebelum	Sesudah
	Kemoterapi	Kemoterapi
	N	n
Normal (225-450 U/L)	3	10
Lebih dari Normal (>450 U/L)	20	13

Tabel 5 Pola Perubahan Kadar LDH Serum Total Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium III-IV

Perubahan Kadar LDH Serum Total	n	%
Tetap dalam rentang normal	2	8,6%
Mengalami peningkatan dari rentang normal	1	4,3%
Mengalami peningkatan kembali dari rentang awal yang tidak normal	4	17,3%
Mengalami penurunan namun masih dalam rentang tidak normal	8	34,9%
Mengalami penurunan hingga ke rentang normal	8	34,9%

Dari Tabel 5 di atas didapatkan berbagai macam pola perubahan kadar LDH serum total, ada yang mengalami peningkatan, penurunan, atau tetap

dalam rentang normal. Namun pada kelompok stadium ini, lebih banyak pula ditemukan kadar LDH serum total yang normal saat sesudah kemoterapi.

Tabel 6 Rerata Kadar LDH Serum Total Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Penderita Kanker LNH Kelompok Stadium III-IV

	Jumlah Penderita	Rerata LDH	<i>p</i>
Sebelum Kemoterapi	23	825	0,000
Sesudah Kemoterapi	23	554	0,000

Uji normalitas data tidak terdistribusi normal $p=0,000$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$) dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* ($n<50$), sehingga pada uji hipotesis II digunakan uji alternatif yaitu uji *wilcoxon*. Kesimpulan hasil uji *wilcoxon* $p=0,013$ ($p<0,05$) adalah didapatkan perbedaan kadar LDH serum total yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok stadium III-IV, bahkan terjadi penurunan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP. Hasil ini dapat digunakan sebagai data tambahan saat melakukan reevaluasi kondisi penderita kanker LNH sesudah kemoterapi.

Pada hasil analisis statistik, uji normalitas data tidak terdistribusi normal, salah satunya dipengaruhi akibat keterbatasan jenis penelitian di mana jumlah sampel sangat terbatas ($n<30$) dikarenakan kurang lengkapnya data rekam medik, serta didapatkan 2 sampel penelitian yang menunjukkan peningkatan kadar LDH serum total sebelum kemoterapi yang begitu jauh dari rentang biasanya yaitu bahkan $>5x$ dari normal, dimana pada penderita kanker LNH tersebut memiliki pembesaran kelenjar getah bening lebih dari 3 regio sudah sejak lama dan terlambat mendapat terapi. Keterlibatan lebih dari 1 regio kelenjar getah bening juga merupakan salah satu bagian dari *International Prognostic Index* (IPI)

pada penderita kanker LNH.⁷ Diperlukan jumlah sampel penelitian yang lebih besar lagi agar didapatkan data yang terdistribusi normal.

Berbeda dengan uji hipotesis I, pada uji hipotesis II didapatkan perbedaan kadar LDH serum total yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi. Hasil perbedaan ini disebabkan pada sebelum kemoterapi didapatkan 2 sampel penelitian yang mengalami peningkatan kadar LDH serum total $>5x$ dari normal sehingga rerata sebelum kemoterapi menjadi lebih besar (825 U/L), padahal sesudah kemoterapi terjadi penurunan kadar LDH serum total. Hal ini membuat selisih penurunan rerata kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi menjadi lebih besar pula dibanding pada kelompok stadium I-II. Peningkatan kadar LDH serum total yang besar pada kelompok stadium ini sesuai dengan pendapat kasir DR dkk⁹ bahwa pada kelompok stadium III-IV memiliki kerusakan jaringan yang banyak akibat aktivitas pertumbuhan tumor yang lebih besar pula.

Pada hasil penelitian ini didapatkan peningkatan kadar LDH serum total namun dalam rentang <1000 U/L sebelum kemoterapi mendominasi sebanyak 21 penderita (91,3%). Pada kelompok stadium ini, walau telah terjadi keterlibatan hepar atau metastasis intrahepatik dengan tingkat proliferasi yang umumnya cepat dan

luas namun tidak sampai terjadi peningkatan kadar LDH serum total yang >1000 U/L. Beberapa penelitian ada yang menunjukkan peningkatan tinggi kadar LDH serum total, namun ada pula yang tidak sejalan. Namun beberapa ahli sepakat bahwa kadar LDH serum total hanya memiliki spesifitas dan sensitivitas rendah yang digunakan sebagai indikator metastasis intrahepatik, sehingga jarang digunakan.¹⁸ Sedangkan menurut Lindh

J. et al¹⁸ aktivitas LDH baru akan meningkat pada stadium IV dengan klasifikasi gambaran jaringan *high grade* yang tidak ditemukan pada penelitian ini. Peningkatan ringan aktivitas LDH akan ditemukan pada gambaran jaringan *low grade* tanpa melihat derajat stadiumnya.¹⁸

Berikut data rerata kadar LDH serum total sesudah kemoterapi pada berbagai kelompok stadium penderita kanker LNH dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7 Rerata Kadar LDH Serum Total Sesudah Kemoterapi pada Penderita Kanker LNH antara Kelompok Stadium I-II dan III-IV

	Jumlah Penderita	Rerata LDH	p
Kelompok Stadium I-II	28	602	0,009
Kelompok Stadium III-IV	23	554	0,000

Uji normalitas data tidak terdistribusi normal $p=0,009$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$) dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* ($n<50$), sehingga pada uji hipotesis III digunakan uji alternatif yaitu uji *mann whitney*. Kesimpulan hasil uji *mann whitney* $p=0,161$ ($p>0,05$) adalah tidak didapatkan perbedaan kadar LDH serum total yang bermakna sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH antara kelompok stadium I-II dan kelompok stadium III-IV. Hal ini berarti menunjukkan baik pada kelompok stadium I-II maupun III-IV masih berpotensi terjadi perubahan kadar LDH serum total hingga ke rentang yang sama atau bahkan ke dalam rentang normal.

Perbedaan peningkatan atau penurunan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi antara kelompok stadium I-II dan III-IV tentu berbeda-beda pada setiap individu sesuai dengan respon terapi, yang dipengaruhi oleh usia, penyakit lain yang turut mempengaruhi hasil respon terapi, dan status performa.^{1,7} Status performa menurut ECOG sendiri berupa

status gizi, anemia, hipoalbuminemia, penyakit penyerta kronis, dan sebagainya.⁷ Faktor-faktor tersebut tidak dapat dinilai mengenai hubungannya dengan kadar LDH serum total yang sekaligus merupakan keterbatasan pada penelitian ini.

Pola perubahan kadar LDH serum total sendiri masih belum dapat dipahami secara jelas, bisa terjadi penurunan atau bahkan peningkatan, walau sudah banyak penelitian yang membahas mengenai hal tersebut^{11,13}, namun penurunan kadar LDH serum total akan menunjukkan faktor prognostik yang baik.

Pada rerata kadar LDH serum total sesudah kemoterapi antara kelompok stadium I-II (602 U/L) tidak jauh berbeda dengan kelompok stadium III-IV (554 U/L), namun justru lebih tinggi sedikit, tetapi masih dalam rentang yang sama yaitu peningkatan 2x dari normal. Padahal menurut beberapa hasil penelitian sebelumnya terutama pada sebelum kemoterapi umumnya kerusakan jaringan kelompok stadium I-II tidak lebih banyak dari kelompok stadium III-IV sehingga seharusnya

kadar LDH serum total sesudah kemoterapi pada kelompok stadium I-II lebih rendah dibanding pada kelompok stadium III-IV. Namun pada penelitian ini, dijumpai perbedaan dari sebelumnya. Pada kelompok stadium I-II lebih banyak ditemukan stadium II dengan kerusakan minimal 2 regio kelenjar getah bening dan pada kelompok stadium III-IV lebih banyak ditemukan stadium III dengan kerusakan minimal 2 regio kelenjar getah bening pula. Perbedaan stadium II dan III hanya terletak pada regio kelenjar getah bening yang melewati garis diafragma tubuh atau tidak.⁷ Sehingga pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan jauh mengenai jumlah keterlibatan pembesaran kelenjar getah bening. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan kadar LDH serum total dengan status lokalisasi massa. Selain itu ada yang berpendapat bahwa pada penderita yang baru terpapar dan menderita kanker seperti halnya pada penderita kanker LNH kelompok stadium awal, maka dapat ditemukan aktivitas proliferasi sel kanker yang lebih meningkat atau lebih aktif seperti halnya pada kelompok stadium lanjut.^{1,4}

Selain itu, pada penderita kanker LNH kelompok stadium III-IV lebih banyak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening pada regio colli dan inguinal, serta multipel nodul di intraabdomen, misalnya infiltrasi sel limfoma di hepar dengan tanda hepatomegali dan splenomegali adalah umum terjadi pada penderita dengan stadium lanjut. Peningkatan kadar LDH serum total dengan keterlibatan hepar lebih sering terjadi pada LNH jenis *high grade* yaitu tipe *Burkitt* atau *lymphoblastic lymphoma*¹⁹, dimana pada penelitian ini tidak ditemukan klasifikasi gambaran jaringan tersebut, sehingga kadar LDH serum total pada

kelompok stadium III-IV dengan keterlibatan hepar pada penelitian ini tidak banyak yang meningkat tajam atau hanya <1000 U/L.

Regimen CHOP adalah bentuk kemoterapi kombinasi yang masih merupakan standar terapi pada jenis LNH agresif (*intermediate grade*) di mana jenis gambaran jaringan ini paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Klasifikasi gambaran jaringan *low* dan *intermediate grade* hanya berisiko ringan dan sedang untuk terjadinya *tumor lysis syndrome* (TLS) dibanding dengan *high grade* yang berisiko tinggi terjadinya *tumor lysis syndrome* (TLS) sehingga kadar LDH serum total tidak banyak yang meningkat tajam akibat pengeluaran komponen sel kanker menuju aliran darah setelah lisisnya sel tumor.²⁰ Hal ini karena perbedaan tingkat mitosis sel kanker, dimana tingkat mitosis sel kanker lebih besar dan sering terjadi pada klasifikasi gambaran jaringan *high grade* atau derajat keganasan tinggi.²¹

Pada penelitian ini batasan kriteria inklusi usia adalah 60 tahun, sehingga meminimalkan kemungkinan keadaan atau penyakit yang dapat memiliki efek terhadap respon terapi. Ditambah lagi keadaan sebelum kemoterapi pada kelompok stadium I-II dan III-IV yang lebih mendominasi adalah kadar LDH serum total <1000 U/L, dimana menurut Ugroseno dkk¹⁰ kadar LDH serum total <1000 U/L dapat memiliki respon terapi awal yang baik, bahkan dapat menurun hingga normal kembali yang umumnya disertai dengan penurunan stadium kanker LNH.^{12,26} Namun pada penelitian ini, peneliti tidak mengamati kembali stadium klinis penderita kanker LNH sesudah kemoterapi yang sekaligus menjadi keterbatasan pada penelitian ini. Bahkan pendapat lain menyebutkan pula jika penderita kanker LNH dengan prognosis jelek (salah

satunya kadar LDH serum total >1000 U/L), kemoterapi yang intens berupa keteraturan siklus kemoterapi kombinasi CHOP (termasuk salah satu kriteria inklusi penelitian ini yaitu menjalankan kemoterapi tepat waktu) dibuktikan masih dapat meningkatkan *outcome* pasien yang berusia muda^{17,22} sebab kemoterapi kombinasi CHOP bisa jadi bersifat toksik pada penderita kanker LNH terutama berusia tua.²²

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok stadium I-II ($p=0,303$), terdapat perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH kelompok stadium III-IV ($p=0,013$), tidak terdapat perbedaan kadar LDH serum total sesudah kemoterapi kombinasi CHOP pada penderita kanker LNH antara kelompok stadium I-II dan kelompok stadium III-IV ($p=0,161$).

Saran pada penelitian selanjutnya antara lain menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak dari sebelumnya agar terjadi distribusi data yang normal dalam setiap kelompok stadium klinis, penentuan stadium klinis dengan menggunakan sarana dan prasarana penunjang yang lebih lengkap dan canggih seperti CT Scan, MRI, PET Scan, dan Bone Scan sehingga hasilnya lebih akurat, keseragaman pemilihan waktu pengukuran kadar LDH serum total baik sebelum dan sesudah kemoterapi, dapat meminimalisasi secara maksimal variabel pengganggu lainnya yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar LDH serum total maupun keberhasilan respon terapi seperti status performa, serta dilakukan

penelitian lanjutan dengan memodifikasi berbagai kriteria inklusi, seperti memodifikasi waktu frekuensi kemoterapi, jenis regimen kemoterapi kombinasi, kadar isozim LDH spesifik, atau jenis *tumor prognostic* lainnya yang menjanjikan pada berbagai kelompok stadium klinis penderita kanker LNH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reksodiputro AH, Irawan C. Limfoma maligna non Hodgkin. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid II. Edisi 5. Jakarta Pusat: Internal Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Diponegoro 71; 2009.
2. Bakta IM. Hematologi klinis ringkas. Cetakan I. Jakarta: EGC; 2007.
3. Casulo C, Rich L. Non Hodgkin lymphoma. United States: Leukemia and Lymphoma Society; 2013.
4. Anonim. Cancer fact and figure. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
5. Boffetta P. Epidemiology of adult non Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*. 2011;22(4):27-31.
6. Reksodiputro AH, Irawan C, Hardjolukito E, et al. Non Hodgkin lymphoma in Jakarta. *Indonesian Journal of Cancer*. 2011;5(3):129-133.
7. Armitage OJ. Staging non Hodgkin lymphoma. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:368-376.
8. Mulyono A, Ugroseno, Sedana MP, dkk. Asosiasi CA 125 dengan respon terapi pada penderita limfoma non Hodgkin agresif yang mendapat kemoterapi cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP). *J Peny Dalam*. 2011;12(3):200-208.

9. Kasir DR, Wahid I, Bachtiar H. Hubungan kadar laktat dehidrogenase dengan stadium limfoma non Hodgkin di rumah sakit Dr. M. Djamil Padang periode Desember 2009 sampai Maret 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014;3(2):128-130.
10. Ugroseno, Ali M, Boediwarsono. Lactate dehydrogenase level and the response of non Hodgkin lymphoma patients to chemotherapy cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP). *Folia Medica Indonesiana*. 2008;44(3):184-187.
11. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Jakarta: EGC; 2006.
12. Heiden M, Cantley L, Thompson C. Understanding the Warburg Effect: the metabolic requirement of cell proliferation. *Science Journal*. 2009;324:1029-1033.
13. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*. 2007;274:1393-1418.
14. Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Shirasu N, Miyamoto S and Kuroki M. Possible therapeutic targets among the molecules involved in the Warburg effect in tumor cells. *Anticancer Research*. 2013;33:2855-2860.
15. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica Oncology Journal*. 2008;93:9-13.
16. Opyrchal M, Figanbaum T, Ghosh A, Vincent R, Caples S. Spontaneous tumor lysis syndrome in the setting of B-cell lymphoma. 2010;ID 610969:1-3.
17. Lupu Anca, Radu Paul, Pana Bogdan, Kalfas Cristina. R-CHOP vs. CHOP: a cost effectiveness analysis on aggressive non Hodgkin's lymphoma (NHL). *Management in Health*. 2009;13(2):119-129.
18. Lindh J, Lenner P, Osterman B, Roos G. Prognostic significant of serum lactic dehydrogenase levels and fraction of S-phase cells in non-Hodgkin Lymphomas. *Eur J Haematol*. 1993;50:258-63.
19. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestation in haematological disorders; Review Article. *International Journal of Hepatology*. 2013;ID484903:1-13.
20. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence based review. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2767-2778.
21. Casciato DA. *Manual of clinical oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
22. Dixon DO, Neilan B, Jones SE, et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffused histiocytic lymphoma; the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol*. 1986;4:295-305.