



Original Article

Pengaruh Suplementasi Koenzim Q10 terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase Penderita Limfoma Non-Hodgkin yang Menjalani Kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Farryanto Kusulistyo¹, Suprihati¹, Willy Yusmawan¹, Dwi Antono²,
Rery Budiarti², Farokah², Pujo Widodo²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Kelompok Staf Medis Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher, RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.580>

Diajukan: 31 Maret 2021
Diterima: 28 Mei 2021

Afiliasi Penulis:

Bagian Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Farryanto Kusulistyo
Jalan Dr. Sutomo 16, Jawa Tengah,
Semarang 50244,
Indonesia

E-mail:

kusulistyo@gmail.com

Latar belakang : Peningkatan kadar LDH menggambarkan aktivitas tumor termasuk LNH. Koenzim Q10 bekerja sebagai kofaktor dalam Siklus Krebs yang berperan dalam mengatasi kondisi kekurangan ATP karena akumulasi kadar LDH pada pasien LNH. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian koenzim Q10 terhadap kadar LDH penderita LNH yang mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Metode : Penelitian intervensi dengan desain *randomized pre and post test double blind control group design*. Subjek yang ditentukan sebanyak 34 orang. Subjek penelitian adalah penderita LNH yang mendapat kemoterapi dengan pemberian terapi selama 21 hari. Kelompok penelitian dibagi menjadi 2, yaitu kelompok perlakuan (penderita LNH yang mendapat kemoterapi, dan koenzim Q10 100mg/hari) sebanyak 17 orang, serta kelompok kontrol (penderita LNH yang mendapat kemoterapi dan plasebo) sebagai sisanya. Analisis data dengan deskriptif dan uji hipotesis.

Hasil : Terdapat perbedaan signifikan sebelum dan setelah intervensi, dimana terjadi penurunan kadar LDH pada kelompok perlakuan sedangkan pada kelompok kontrol justru terjadi peningkatan kadar LDH.

Simpulan : Suplementasi koenzim Q10 pada pasien LNH yang mendapat terapi standar diduga dapat menurunkan kadar LDH. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada penelitian ini.

Kata kunci : Limfoma Non-Hodgkin; *Lactate Dehydrogenase*; Koenzim Q10, prognosis

The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Lactate Dehydrogenase (LDH) Levels of Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Chemotherapy at Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Background : Increased LDH levels reflect tumor activity including LNH. Coenzyme Q10 acts as a cofactor in the Krebs Cycle which plays a role in overcoming ATP deficiency conditions due to accumulated LDH levels in LNH patients. The objectives of this study was to prove the effect of coenzyme Q10 on LDH levels in LNH patients receiving chemotherapy at Dr. Kariadi Hospital, Semarang

Methods : This study was an intervention study with a randomized pre and post test double blind control group design. The subjects were determined as many as 34. The subjects of the study were LNH patients who received chemotherapy with 21 days of therapy. The study group was divided into 2, namely the treatment group (LNH patients who received chemotherapy and coenzyme Q10 100 mg / day) as many as 17 people, and the control group (LNH patients who received chemotherapy and placebo) as the rest. Descriptive data analysis and hypothesis testing.

Results : There was a significant difference before and after the intervention, where there was a decrease in LDH levels in the treatment group while in the control group there was an increase in LDH levels.

Conclusion : Coenzyme Q10 supplementation in LNH patients receiving standard therapy is thought to reduce LDH levels. There is a statistically significant difference in this study.

Keywords : Limfoma Non-Hodgkin, Lactate Dehydrogenase, Coenzim Q10, prognosis

PENDAHULUAN

Limfoma adalah keganasan primer pada Kelenjar Getah Bening (KGB) dan jaringan limfoid, yang berdasarkan tipe histologiknya dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu Limfoma Non Hodgkin (LNH) yang merupakan kasus terbanyak pada kanker kepala dan leher dan Limfoma Hodgkin (LH).¹ Sel-sel tumor dapat menghasilkan enzim *Lactate Dehidrogenase* (LDH) sebagai respon terhadap penurunan *Adenosine Triphosphate* (ATP) dalam sel serta peningkatan asam laktat maupun hasil reaksi oksidatif-reduktif yang menjadi asam piruvat. Mekanisme ini dikenal dengan efek Warburg.²⁻⁴ Kadar LDH dikenal sebagai penanda tumor yang menggambarkan aktivitas tumor, serta penanda sel pada beberapa keganasan yang bersifat agresif termasuk tumor sel germinal, sarkoma dan LNH.⁵

Koenzim Q10 dikenal dengan nama ubiquinone, merupakan nutrient penting dalam aktifitas regulasi enzim untuk membawa berbagai reaksi biokimia yang berpengaruh terhadap penurunan produksi ATP oleh penghambat glikolisis.⁶ Pada sel kanker terjadi peningkatan metabolisme sel melalui jalur yang tidak efektif, menyebabkan ATP yang dihasilkan sangat rendah sehingga terjadi peningkatan laktat sebagai kompensasinya.⁷ Koenzim Q10 bekerja sebagai kofaktor dalam Siklus Krebs yang berperan dalam mengatasi kondisi kekurangan ATP dalam sel melalui reaksi reduksi dan oksidasi.⁶ Sebuah penelitian menyebutkan adanya relevansi biologis dari koenzim pada metabolisme kanker.⁸ Tujuan penelitian adalah mengetahui pengaruh pemberian koenzim Q10 terhadap kadar LDH penderita LNH yang mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian intervensi dengan desain *randomized pre and post test double blind control group design*. Subjek penelitian adalah penderita LNH yang mendapat kemoterapi dengan pemberian terapi selama 21 hari. Sampel yang telah ditentukan sebanyak 34 sampel. Data diambil pada bulan Agustus hingga Oktober 2020. Kelompok penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan (penderita LNH yang mendapat kemoterapi, dan koenzim Q10 100mg/hari) serta kelompok kontrol (penderita LNH yang mendapat kemoterapi dan plasebo). Kadar LDH dinilai sebelum dan setelah intervensi.

Kriteria inklusi adalah semua pasien LNH dengan kadar LDH awal <1000U/L, laboratorium memenuhi syarat kemoterapi (darah rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, dan EKG), serta pasien setuju mengikuti penelitian ini. Kriteria eksklusi diantaranya pasien dengan kelainan sistemik berupa infark miokard, kelainan hati, anemia hemolitik, kelainan ginjal dan paru, serta pasien dengan trauma otot.

Data dilakukan analisis deskriptif dan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. *Ethical Clearance* dan ijin penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian (KEPK) RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

HASIL

Didapatkan 34 subjek penelitian (pasien dengan LNH) yang terbagi atas 17 kelompok perlakuan dan 17 kelompok kontrol, serta sebaran sample berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis histopatologi, siklus kemoterapi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), keterlibatan

TABEL 1
Data Demografi

Variabel		Kelompok				p [‡]
		Perlakuan		Kontrol		
		n	%	n	%	
Jenis kelamin	Laki-laki	11	(64,7)	10	(58,8)	0,725
	Perempuan	6	(35,3)	7	(41,2)	
Usia	≤ 60 tahun	13	(76,5)	14	(82,4)	0,500
	> 60 tahun	4	(23,5)	3	(17,6)	
Histopatologi	DLBCL	11	(64,7)	16	(94,1)	0,193
	NKT Nasal Type	4	(23,5)	1	(5,9)	
	Burkitt Lymphoma	1	(5,9)	0	(0)	
	Diffuse Folikular	1	(5,9)	0	(0)	
Kemoterapi	ICE	2	(11,8)	2	(11,8)	1,000
	CHOP	11	(64,7)	11	(54,7)	
	RCHOP	4	(23,5)	4	(23,5)	
Data diambil saat	Kemoterapi ≤3	10	(58,8)	9	(52,9)	0,730
	Kemoterapi >3	7	(41,2)	8	(47,1)	
ECOG	1	16	(94,1)	16	(94,1)	0,758
	>1	1	(5,9)	1	(5,9)	
Ekstranodal	1 dan 2	8	(47,1)	10	(58,8)	0,492
	≥ 3	9	(56,3)	7	(41,2)	
Stadium	1 dan 2	15	(88,2)	14	(82,4)	0,500
	≥ 3	2	(11,8)	3	(17,6)	

Keterangan: $^{\#}$ Chi Square

TABEL 2
Tabel perbedaan LDH awal, akhir dan selisih berdasarkan perlakuan

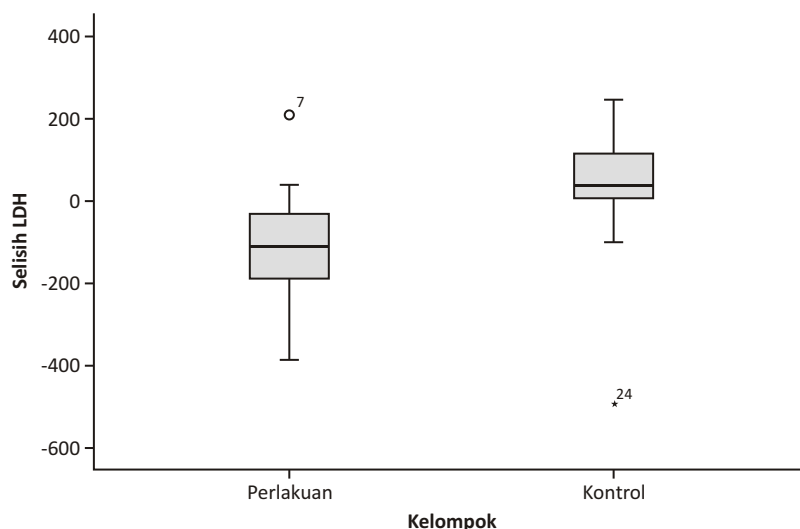
LDH	Kelompok	
	Perlakuan	Kontrol
Awal	494,00 ± 147,69	427,82 ± 156,53
Akhir	394,18 ± 131,67	461,00 ± 102,60
P	0,007 ‡ *	0,136 ‡

Keterangan: *Signifikan ($p < 0,05$); ‡ Wilcoxon

ekstranodal, stadium, serta kadar LDH awal.

Tabel 1. Didapatkan hasil tidak signifikan antar dua kelompok ($p > 0,05$), yang berarti variabel perancu tersebut homogen. Analisis uji komparatif dalam satu kelompok menggunakan uji t berpasangan (uji parametrik) atau uji *Wilcoxon* (uji non parametrik).

Analisis uji komparatif antara dua kelompok menggunakan uji t tidak berpasangan (uji parametrik) atau uji *Mann Whitney* (uji non parametrik). Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $< 0,05$. Perhitungan menggunakan program komputer *Statistical Product and Service Solution* (SPSS).



Gambar 1. Perubahan kadar LDH antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum dan setelah intervensi

Tabel 2. Pada kelompok perlakuan, perubahan kadar LDH awal dan akhir menggunakan *Wilcoxon test*, diperoleh hasil bermakna ($p < 0,05$). Hal tersebut berbeda pada kelompok kontrol terhadap kadar LDH awal dan akhir ($p > 0,05$). Selisih perubahan kadar LDH awal dan akhir pada kedua kelompok dengan menggunakan *Mann Whitney test*, diperoleh hasil signifikan ($p < 0,05$).

Perubahan kadar LDH pada kelompok kontrol dan perlakuan dari sebelum penelitian hingga setelah selesai penelitian tampak pada gambar 1. Penurunan kadar LDH merupakan hal yang diharapkan pada penelitian ini.

PEMBAHASAN

Limfoma adalah keganasan primer pada Kelenjar Getah Bening (KGB) dan jaringan limfoid, yang berdasarkan tipe histologiknya dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu Limfoma Non Hodgkin (LNH) yang merupakan kasus terbanyak pada kanker kepala dan leher dan Limfoma Hodgkin (LH).¹ LNH dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan walaupun amat jarang dapat berasal dari sel *Natural Killer* (NK) yang berada di sistem limfe.⁹ LNH menduduki urutan ke-6 keganasan yang sering terjadi baik di Indonesia⁹ dan Thailand pada tahun 2014.¹⁰ Globocan untuk Indonesia pada tahun 2018, mencatat 14.164 kasus baru LNH, dimana 7.565 diantaranya meninggal dunia karena LNH. Hal tersebut membuatnya menduduki peringkat ke-7 angka kejadian kanker dan peringkat ke-9 penyebab kematian karena kanker tersering di Indonesia.¹¹ Angka kejadian LNH di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi, Semarang pada bulan Januari 2015 Mei 2017 mencatat insiden terbanyak, yaitu sebesar 60 kasus.¹²

Penelitian mengikutsertakan 34 pasien LNH dengan usia terendah 19 tahun dan tertinggi 65 tahun. Kelompok usia terbanyak <60 tahun, serta jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak (21 orang) dibandingkan perempuan (13 orang). *International Prognostic Index* (IPI) adalah alat prognostik yang kuat yang dikembangkan lebih dari 20 tahun yang lalu berdasarkan pada karakteristik klinis.¹³ Pada IPI, jenis kelamin tidak termasuk dalam faktor yang mempengaruhi prognosis pasien, namun faktor usia diatas 60 tahun dapat memperburuk prognosis pasien.^{13,14} Penelitian lain menyebutkan bahwa pada pasien dengan LNH, faktor usia dan jenis kelamin selalu merupakan indikator kelangsungan hidup yang lebih buruk, namun belum ditemukannya alasan yang mendasari.¹⁵

Koenzim Q10 (CoQ10) merupakan koenzim utama untuk ATP dalam mitokondria dan memiliki fungsi sebagai antioksidan intraseluler dalam melindungi membran protein mitokondria dan fosfolipid dari radikal bebas yang terbentuk oleh kerusakan oksidatif.⁸ CoQ10 dipercaya mengatasi kerusakan sel yang diakibatkan oleh sel kanker melalui proses yang telah dikenal dengan efek Warburg. Efek tersebut menyebabkan energi yang dihasilkan sel menurun secara tajam, sehingga memberikan kompensasi berupa penumpukan asam laktat. CoQ10 dapat memberikan efek peningkatan ATP pada sel yang bekerja pada mitokondria, sehingga dapat menurunkan asam laktat.¹⁶ Penelitian yang pernah dilakukan, didapatkan data penurunan kadar LDH yang signifikan pada tikus dengan pemberian koenzim Q10 100mg/hari selama 18 hari.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan histopatologi tersering adalah DLBCL. Hal ini sesuai dengan penelitian

terdahulu yang pernah dilakukan di Asia Tenggara (tahun 2017), bahwa jenis histopatologi terbanyak pada LNH adalah DLBCL.¹⁴ Hasil penelitian tidak didapatkan perbedaan bermakna pada perbedaan jumlah siklus kemoterapi, terhadap perubahan kadar LDH baik pada perlakuan maupun pada kontrol. Penilaian status klinis berdasarkan ECOG dan ada tidaknya keterlibatan ektranodal, juga merupakan faktor yang mempengaruhi prognosis pasien dengan LNH sesuai dengan kriteria IPI dan NCCN-IPI.^{13,18} Pasien dengan ECOG 1 lebih banyak dibandingkan dengan ECOG >1. Hal ini sesuai dengan syarat untuk pasien mendapatkan kemoterapi dimana kondisi pasien harus stabil sebelumnya. Hasil penelitian lain melaporkan bahwa ECOG tidak berkorelasi dengan stadium penyakit pada pasien LNH, namun berhubungan dengan lokasi tumor primer dan ukurannya yang menyebabkan perubahan kondisi klinis pasien, karenanya ECOG merupakan salah satu poin dalam menentukan prognosis pasien LNH.¹³ Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada perbedaan nilai ECOG serta ada-tidaknya keterlibatan ektranodal, terhadap perubahan kadar LDH baik pada perlakuan maupun pada kontrol.

Ann Arbor menilai stadium pasien LNH melalui lokasi benjolan yang terjadi dan berkaitan dengan keterlibatan ektranodal.¹⁴ NCCN-IPI menilai penambahan skor pada faktor-faktor risiko, terkait nilai prognosis.¹³ Pada penelitian ini, subjek dengan LNH kelompok stadium 1 dan 2 sebanyak 29 pasien, sedangkan stadium >3 terdapat 5 pasien. Didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna antara stadium terhadap perubahan kadar LDH baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol. Stadium pada kasus ini juga beragam mulai dari stadium 1 hingga stadium 3, dengan data terbanyak pada stadium 1 yaitu 6 pasien. Pada pasien LNH prognosis menjadi lebih buruk pada stadium III dan IV.¹³

Pada kelompok kontrol penelitian ini didapatkan angka peningkatan kadar LDH terbesar 248 IU/L, dengan histopatologi berupa sel NKT. Kelompok kontrol lainnya yang mengalami peningkatan kadar LDH, didapatkan pada 12 pasien yang semuanya memiliki histopatologi DLBCL. Dua belas pasien tersebut diperoleh data siklus kemoterapi yang beragam mulai dari siklus kemoterapi pertama hingga ke tujuh, dengan data terbanyak pada siklus ke 2 yaitu 3 pasien. Keterlibatan ektranodal didapatkan pada 7 pasien, sedangkan sisanya (5 pasien) tidak mengalami keterlibatan ektranodal.

Pada kelompok perlakuan, didapatkan angka penurunan kadar LDH terbesar sebesar 385 IU/L, dengan histopatologi DLBCL. Kelompok perlakuan lainnya yang mengalami penurunan kadar LDH, didapatkan pada 12 pasien dengan 8 diantaranya dengan histopatologi DLBCL, dan 4 pasien dengan sel NKT. Dua belas pasien tersebut diperoleh data siklus kemoterapi

yang beragam mulai dari siklus kemoterapi pertama hingga ke enam, dengan data terbanyak pada siklus ke 1 dan 2 yaitu masing-masing 3 pasien. Stadium, jumlah siklus kemoterapi, ada tidaknya keterlibatan ektranodal tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar LDH sebelum dan setelah intervensi.

Penilaian kadar LDH sebelum dan sesudah pemberian terapi dilakukan untuk dapat melihat efek pada tiap kelompok (perlakuan dan kontrol). Semua variabel perancu (tabel 2), didapatkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$), yang berarti data variabel perancu homogen. Efek antioksidan terhadap LNH sangat berperan dalam penelitian ini. Efek yang dihasilkan berupa ATP yang sangat diperlukan akibat dari tidak terjadinya fosforilasi oksidatif meskipun pada kondisi cukup oksigen (efek Warburg).⁷ Penambahan ATP ini, membuat sel tidak memerlukan energi jenuh yang berasal dari pengolahan asam laktat yang membuat respon imun tidak bekerja.

SIMPULAN

Terjadi penurunan kadar LDH pada kelompok perlakuan dengan intervensi kemoterapi dan suplementasi koenzim Q10, dan sebaliknya, pada kelompok kontrol dengan intervensi kemoterapi saja terjadi peningkatan kadar LDH pada pasien LNH di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Faktor prognostik lain seperti stadium, ECOG, usia, siklus kemoterapi, dan keterlibatan ektranodal tidak mempengaruhi penurunan kadar LDH penderita LNH yang mendapatkan kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Kami menyarankan pada penelitian kami untuk dilakukan penelitian lebih lanjut pada sampel yang lebih besar. Banyaknya faktor risiko yang mempengaruhi penurunan kadar LDH dapat mempengaruhi hasil yang kami temukan yang memerlukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan penatalaksanaan limfoma non-Hodgkin. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016
2. Level L.D, Ali M. Lactate dehydrogenase level and the response of non hodgkin. 2001;1988(1978)
3. Do C.W. Normal Cell Metabolism, What Cancer Cells Do Differently Hypoxia and the Tumor Environment. 2018;9-12
4. Tan J, Le A. Breast Cancer Metabolism berrant Metabolic Pathways Present in Breast Cancer. 2018;95-106.
5. Purnamasidhi CAW, Suega K, Bakta IM. Association between lactate dehydrogenase levels to the response of non-hodgkin lymphoma in elderly patients who treated with first-line chemotherapy in sanglah general hospital. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(12):1984-6.
6. Jaykaran, Saxena D, Yadav P, Kantharia ND. Non significant P values cannot prove null hypothesis: Absence of evidence is not evidence of absence. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(3):465-6
7. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism:

- Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*. 2017;38(2):119–33
8. Thapa M, Dallmann G. Role of coenzymes in cancer metabolism. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019;(May):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.027>
9. Kasir DR, Wahid I, Bachtiar H. Artikel Penelitian Hubungan Kadar Laktat Dehidrogenase dengan Stadium Limfoma Maligna Non Hodgkin di Rumah Sakit Dr . M . Djamil Padang periode Desember 2009 sampai Maret 2013. 2014;3(2):128–30.
10. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, *et al*. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):28–36.
11. World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *Int Agency Res Cancer* [Internet]. 2019;256:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
12. Bakri S, Kusnanto H, Hasanbasri M. Copyright © 2017 by Medical Faculty of Diponegoro University. 2017;2(April):69–74.
13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, *et al*. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–42
14. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, Sancho JM. Is there a role for the international prognostic index in follicular lymphoma? *Ann Hematol*. 2018;97(4):713–5
15. Pfreundschuh M. Age and Sex in Non-Hodgkin Lymphoma Therapy: It's Not All Created Equal, or Is It? *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2017;37:505–11
16. Nevzat D. The impact of coenzyme Q10 supplement on the indicators of muscle damage in young male skiing athletes. *Educ Res Rev*. 2015;10(1):75–80.
17. Ghule AE, Kulkarni CP, Bodhankar SL, Pandit VA. Effect of pretreatment with coenzyme Q 10 on isoproterenol-induced cardiotoxicity and cardiac hypertrophy in rats. *Curr Ther Res - Clin Exp* [Internet]. 2009;70(6):460–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2009.12.004>
18. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10091):298–310. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
19. Buruiana S, Robu M, Mazur-nicorici L, Tomacinschii V, Mazur M. Original paper assessing the quality of life in patients with non-hodgkin's lymphoma is a burden or an advantage? 2020;55(3):418–23