

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kemoterapi pada pasien keganasan sering diiringi dengan anemia, netropenia, trombositopenia, atau gabungan dari beberapa kondisi tersebut. Komplikasi ini berkontribusi untuk meningkatkan morbiditas dan mortalitas keganasan itu sendiri atau pengobatannya. Komplikasi hematologi akibat keganasan telah terbukti menurunkan kualitas hidup, meningkatkan angka dan beratnya komplikasi medis dan bahkan menyebabkan kematian.<sup>(1)</sup>

Kemoterapi merupakan modalitas yang penting dalam pengobatan keganasan, yang bekerja dengan menghancurkan sel-sel yang berproliferasi dengan cepat. Berdasarkan perbedaan karakteristik biologi dan proliferasi, kemoterapi menyebabkan kematian sel dengan proporsi lebih besar pada sel neoplastik dibandingkan sel normal. Kerusakan terhadap sel normal akan menyebabkan toksisitas kemoterapi dan efek samping, yang dapat dilihat pada organ yang paling rentan seperti pada sumsum tulang, folikel rambut dan mukosa gastrointestinal.<sup>(2)</sup>

Trombositopenia merupakan kondisi dimana jumlah trombosit turun dibawah 150.000/ $\mu$ l. Berdasarkan studi epidemiologi Sekitar 20-25% pasien keganasan padat yang mendapatkan kemoterapi (khususnya: keganasan payudara, ovarium dan sel germinal) mengalami trombositopenia dengan jumlah trombosit <50.000/ $\mu$ l dan sekitar 10% memiliki jumlah trombosit antara 10.000-20.000/ $\mu$ l.

Sementara pada pasien leukemia akut insiden trombositopenia lebih tinggi dibandingkan jenis keganasan lainnya.<sup>(1,3)</sup>

Kemoterapi dapat menyebabkan trombositopenia melalui berbagai mekanisme antara lain karena meningkatnya proses mielosupresif, yakni dengan terbunuhnya sel stem dan progenitor megakariosit pada sumsum tulang yang selanjutnya menyebabkan penurunan jumlah trombosit yang dilepaskan ke sirkulasi atau mensupresi megakariositopoiesis yang merupakan proses proliferasi dan maturasi megakariosit muda. Kondisi ini menjadi penting oleh karena trombositopenia dapat mengakibatkan kejadian klinis yang serius misalnya perdarahan, tertundanya kemoterapi dan penurunan dosis kemoterapi hingga kadar suboptimal yang pada akhirnya menurunkan efikasi kemoterapi dan kematian.<sup>(1,3,4)</sup>

Hingga saat ini transfusi trombosit menjadi baku emas dan menjadi terapi paling efisien untuk penatalaksanaan akut trombositopenia berat yang diberikan ketika jumlah trombosit  $<20.000/\mu\text{l}$  atau bila terjadi perdarahan.<sup>(1,4,5)</sup> Di Jerman lebih dari 500.000 konsentrat trombosit dibutuhkan pertahunnya, sedangkan di Amerika Serikat kebutuhan akan trombosit sekitar 1.500.000 unit pertahun.<sup>(6)</sup> Banyak masalah muncul akibat transfusi trombosit terkait dengan sumber daya dan komplikasi, misalnya masalah ketersediaan, tingginya biaya, transfusi trombosit yang refrakter, reaksi transfusi dan transmisi penyakit. Dimana akhirnya faktor-faktor tersebut mendukung kebutuhan terhadap strategi alternatif untuk menurunkan atau menghilangkan kebutuhan akan produk darah trombosit.<sup>(1)</sup>

Produk darah termasuk trombosit merupakan sumber daya yang persediaannya terbatas. Bila *packed red blood cell* (PRC) dapat disimpan selama 42 hari, maka trombosit harus dibuang setelah 5 hari. Pendeknya masa penyimpanan trombosit berkontribusi terhadap pembatasan penyimpanan jangka panjang trombosit. Faktor lain yang turut berkontribusi terhadap keterbatasan penyediaan trombosit adalah kekurangan relatif donor darah. Bila pertahunnya kebutuhan akan darah sebagai sumber trombosit, PRC, dan produk darah lainnya meningkat 1%, maka persentase pendonor turun pada persentase yang kurang lebih sama dengan peningkatan kebutuhan tersebut. Selanjutnya sekalipun trombosit didapat dari donor secara sukarela, transfusi trombosit adalah salah satu tindakan pendukung yang paling mahal dibidang hematologi dan onkologi.<sup>(1)</sup>

Studi McCullough *et al* (2000) menyebutkan biaya transfusi trombosit dari \$389 (unit gabungan donor trombosit random) hingga \$661 (untuk donor tunggal apheresis).<sup>(7)</sup> Studi Linda S *et al* (2003) menyebutkan biaya kemoterapi pada pasien trombositopenia diinduksi kemoterapi, terdapat biaya tambahan sebanyak \$1.037 per siklus dibandingkan dengan pasien tanpa trombositopenia. Selanjutnya masalah transfusi trombosit yang refrakter dikaitkan dengan besarnya biaya serta panjangnya rentang rawat inap pasien.<sup>(8)</sup> Usaha untuk mengontrol biaya dan meningkatkan efisiensi praktek transfusi dengan memanfaatkan transfusi trombosit dengan pendonor tunggal sudah lama ada namun pada praktek sebenarnya justru hal ini meningkatkan biaya transfusi di rumah sakit.<sup>(1)</sup>

Komunitas onkologi telah melakukan evaluasi berkelanjutan mengenai risiko absolut perdarahan akibat trombositopenia, indikasi transfusi trombosit dan melakukan penelitian-penelitian sebagai intervensi terapi alternatif untuk

meningkatkan jumlah trombosit.<sup>(1)</sup> *Thrombopoietin* (TPO) dengan sinonim *megakaryocyte-derived growth factor* (MDGF) merupakan *hematopoietic growth factor* yang berperan penting dalam trombopoiesis dan megakariositopoiesis normal.<sup>(9)</sup> *Thrombopoietin* disintesa terutama di hati dan disekresikan ke sirkulasi tanpa bentuk cadangan, diperkirakan jumlah relatif produksi TPO oleh hati antara 62% hingga 100%. Jumlah produksi yang lebih sedikit ditemukan pada ginjal, otak dan testis. *Thrombopoietin* bekerja pada sel progenitor hematopoietik dengan meningkatkan *pool* sel yang bertanggung jawab terhadap pertumbuhan sel megakariosit dan turunannya.<sup>(10)</sup>

Pada uji invitro pembentukan koloni unit megakariosit yang dilakukan oleh de Sauvage et al 1994, Look S et al 1994, Barley TD et al 1994, Khaushansky 1994, Wendling F et al 1994, TPO berdampak terhadap proliferasi sel progenitor megakariosit, dan memiliki berbagai efek terhadap megakariosit matang, antara lain meningkatkan jumlah sel dan ukuran megakariosit, dan meningkatkan ekspresi marker spesifik permukaan trombosit. Secara invivo (Khaushansky et al, 1994), TPO meningkatkan jumlah trombosit tikus 4 kali lipat, 3-5 hari setelah pemberian. Sedangkan pada manusia pemberian TPO pada sukarelawan yang sehat terjadi peningkatan jumlah trombosit 5 hari setelah pemberian dan mencapai puncak setelah 12-14 hari.<sup>(10,11)</sup>

Reseptor TPO merupakan produk protooncogene c-MPL (*the cellular homologue of the murine myeloproliferative leukemia retrovirus onkogen*). Homolog normal terhadap v-MPL yang merupakan gen transformasi dari murine myeloproliferative leukemia virus.<sup>(1)</sup> Reseptor TPO manusia dikloning pada tahun 1992, merupakan anggota superfamily reseptor sitokin. Menggunakan c-MPL,

protein yang berikatan dengannya yaitu c-MPL *ligand* (TPO) diidentifikasi, selanjutnya dimurnikan dan dikloning pada tahun 1994 oleh lima kelompok independen.<sup>(6)</sup> Ekspresi c-MPL terutama terdapat pada sel hematopoitik CD34<sup>+</sup>, sel progenitor megakariosit, megakariosit dan trombosit oleh karena itu transkripsi c-MPL RNA dapat dideteksi pada turunan sel hematopoitik, sumsum tulang, darah tepi, lien.<sup>(12,13)</sup> Pada rekayasa genetik tikus dengan defisiensi c-MPL memperlihatkan penurunan jumlah trombosit dan sel megakariosit sebanyak 85%, tanpa mempengaruhi sel hematopoitik lainnya. Hal ini mengkonfirmasi peranan c-MPL dan pengikatnya dalam regulasi trombopoiesis. Selanjutnya de Sauvage *et al* (1996) dan Gurney *et al* (1994) menyebutkan defisiensi c-MPL pada trombosit menyebabkan ketidakmampuan untuk mengikat dan mengabsorpsi TPO<sup>(11)</sup>

*Thrombopoietin* berikatan dengan reseptornya dan mengaktifkan jalur JAK (*Janus Kinase*) dan STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) yang selanjutnya menstimulasi pertumbuhan megakariosit dan produksi trombosit.<sup>(10)</sup> Pada keadaan fisiologis, TPO secara konstan diproduksi dan memasuki sirkulasi, ketika TPO berikatan dengan reseptor TPO di megakariosit dan trombosit, kemudian TPO akan masuk dan dihancurkan. Pada situasi dimana produksi trombosit menurun atau massa megakariosit menurun, kadar TPO disirkulasi akan meningkat dalam usaha untuk meningkatkan produksi trombosit. Tidak ada sistem sensor oleh massa trombosit sebagaimana massa eritrosit mengatur produksi eritropoitin oleh ginjal.<sup>(10)</sup> Studi eksperimental trombositopenia diinduksi kemoterapi pada binatang mengindikasikan terdapatnya hubungan terbalik antara jumlah trombosit di sirkulasi dengan kadar TPO. Hal ini mendukung konsep bahwa trombosit berikatan dengan trombopoitin.<sup>(14)</sup>

Setelah pemurnian dan kloning TPO manusia pada tahun 1994, telah dibuat 2 rekombinan molekul TPO yang merupakan agen yang sangat mirip dengan endogen TPO, yaitu recombinant human thrombopoietin (rhTPO) dan pegylated human recombinant megakaryocyte growth and development factor (PEGrhMGDF), yang menjalani studi klinis besar-besaran dalam berbagai aspek klinis trombositopenia. Keduanya merupakan stimulator poten terhadap pertumbuhan megakariosit dan produksi trombosit baik pada model subjek binatang maupun manusia. Sejumlah uji klinis memperlihatkan perbaikan jumlah trombosit mulai dari trombositopenia yang diinduksi kemoterapi hingga immun thrombocytopenia.<sup>(15)</sup> Namun perkembangan aktivitas ini tiba-tiba berakhir pada tahun 1998 ketika beberapa pasien secara paradoks mengalami trombositopenia akibat pengobatan dengan PEGrhMGDF. Autoantibodi terbentuk melawan PEGrhMGDF selanjutnya bereaksi silang dan menetralkan TPO endogen yang mengakibatkan terjadinya trombositopenia pada subjek manusia yang sehat. Kemudian pengembangan PEGrhMGDF dihentikan dan demikian pula dengan rhTPO.<sup>(10)</sup>

Mengingat hasil yang menjanjikan pada inisial penggunaan *thrombopoietin* rekombinan dan termotivasi dengan masalah antibodi terhadap PEG-rHuMGDF serta adanya keinginan untuk mengembangkan bentuk terapi yang mungkin diberikan secara oral atau lebih efisien.<sup>(15)</sup> Fokus kemudian bergeser ke non imunogenik dan dikembangkanlah molekul generasi kedua TPO yang disebut sebagai agonis reseptor TPO (c-MPL) yang tidak homolog terhadap TPO endogen sehingga mengeliminasi risiko reaksi silang dan juga merupakan stimulator yang efektif untuk pertumbuhan megakariosit dan produksi

trombosit.<sup>(16)</sup> Antara lain TPO peptide mimetics (Romiplostim) dan TPO nonpeptida mimetik (eltrombopag) dimana keduanya telah diterima penggunaannya untuk pengobatan ITP (*Immune thrombocytopenia purpura*) di banyak negara dan telah disetujui oleh FDA (*Food and drug administration*) di Amerika Serikat sejak tahun 2008. Telah diterimanya kedua obat tersebut memberikan harapan besar untuk aplikasi yang diperluas termasuk untuk penatalaksanaan trombositopenia akibat kemoterapi.<sup>(6,15)</sup> Dimana c-MPL menjadi kandidat yang menarik untuk menjadi target terapi obat selanjutnya untuk penatalaksanaan trombositopenia. Uji fase II dan III dengan kedua obat ini sedang berjalan untuk karakteristik trombositopenia pada kondisi seperti kemoterapi, penyakit hati kronis dan *myelodysplastic syndromes*.<sup>(16,17)</sup>

Berdasarkan hal tersebut diatas bahwa pada pasien trombositopenia akibat kemoterapi sebenarnya memiliki kadar TPO yang tinggi namun tidak mampu meningkatkan jumlah trombosit, maka penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah telah terjadi penurunan ekspresi c-MPL pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi dan untuk melihat korelasi ekspresi c-MPL dengan jumlah trombosit pasien keganasan yang mengalami trombositopenia diinduksi kemoterapi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi ekspresi c-MPL dengan jumlah trombosit pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan ekspresi c-MPL dengan jumlah trombosit pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ekspresi c-MPL pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.
2. Mengetahui rerata jumlah trombosit pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.
3. Mengetahui korelasi antara ekspresi c-MPL dengan jumlah trombosit pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.

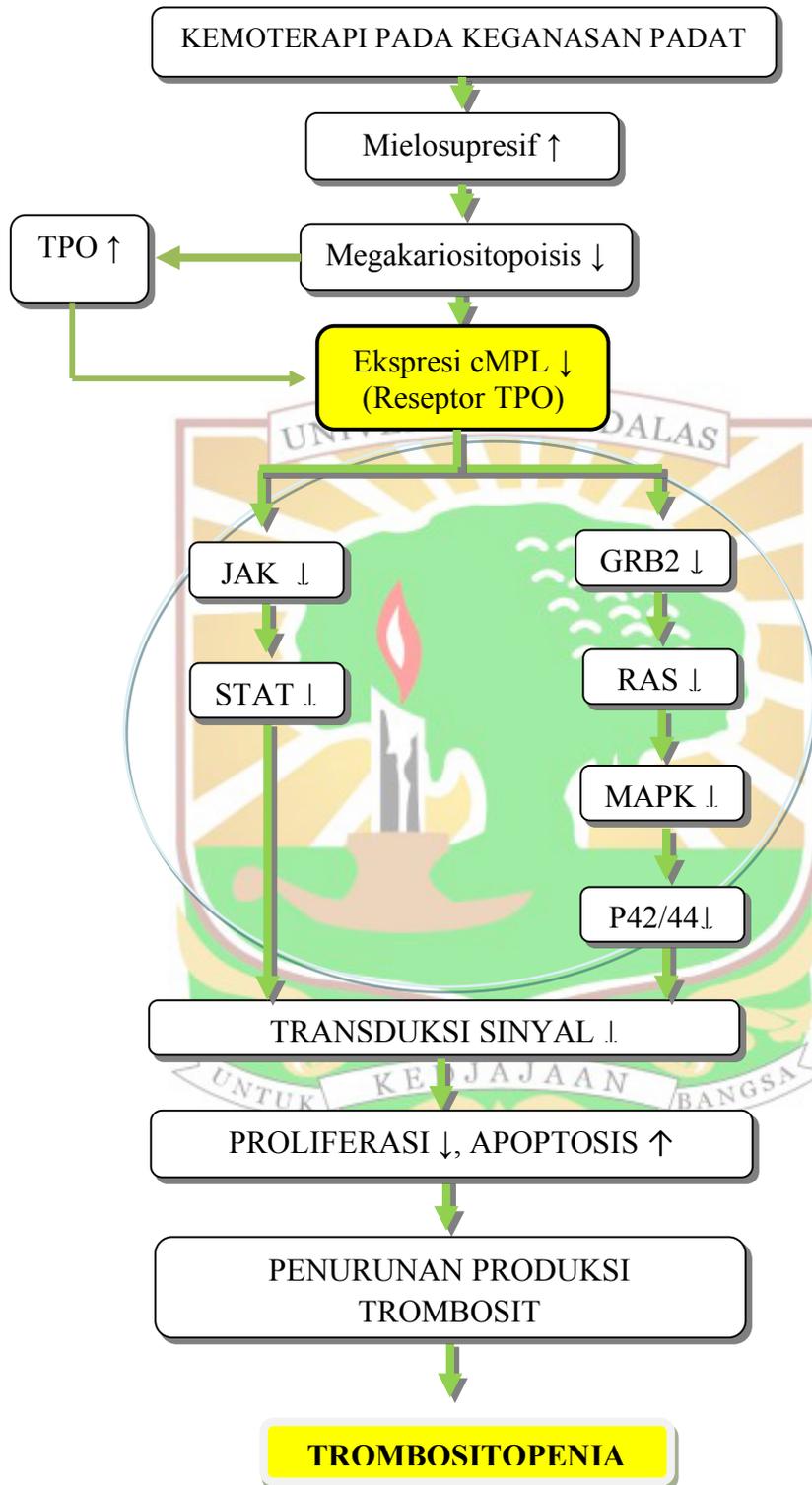
### **1.4 Hipotesis penelitian**

Terdapat korelasi positif ekspresi c-MPL dengan jumlah trombosit pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.

### **1.5 Manfaat penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang ekspresi c-MPL dan korelasinya dengan jumlah trombosit pada pasien keganasan dengan trombositopenia akibat kemoterapi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan ekspresi c-MPL pada pasien keganasan yang mengalami trombositopenia akibat kemoterapi.

## 1.6 Kerangka konsep



Gambar 1.1 Kerangka konseptual

### **Keterangan:**

Kemoterapi pada pasien keganasan padat menimbulkan efek samping mielosupresif, salah satunya penurunan megakariositopoiesis. Sebagai kompensasi tubuh terjadi peningkatan *thrombopoietin* dalam upaya peningkatan megakariositopoiesis. Tetapi TPO yang tinggi tidak mampu meningkatkan megakariositopoiesis karena terjadi penurunan ekspresi c-MPL yang merupakan reseptor TPO. Dampaknya adalah terjadi penurunan transduksi sinyal pada sel-sel yang terlibat dalam sistem megakariositopoiesis yakni sel stem, sel progenitor, megakariosit dan trombosit melalui jalur JAK, STAT. Disamping itu terjadi pula penurunan transduksi sinyal melalui GRB2, RAS, MAPK, p42/44. Hal ini melibatkan sitokin IL-3, IL-6 dan IL-11. Penurunan transduksi sinyal itu menyebabkan penurunan proliferasi dan meningkatkan apoptosis pada sel-sel dalam sistem megakariositopoiesis. Hasil akhirnya adalah terjadinya penurunan jumlah trombosit/trombositopenia.

Faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia adalah radiasi, infeksi virus HIV, hepatitis B, hepatitis C, herediter, akselerasi destruksi trombosit ataupun kelainan distribusi atau abnormal *pooling* yang sering terjadi akibat kondisi splenomegali