

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Salah satu dari penyakit non-infeksi adalah penyakit keganasan. Penyakit keganasan merupakan penyebab kematian nomor 2 di dunia, dengan angka mortalitas sebesar 13% setelah penyakit kardiovaskular. Menurut estimasi *World Health Organization* (WHO) dalam kurun waktu 2005-2015 ada sebanyak 84 juta kematian akibat penyakit keganasan. Data yang diperoleh dari WHO tahun 2013, terjadi peningkatan insiden penyakit keganasan tahun 2008 sebesar 12,7 juta kasus dan mengalami peningkatan menjadi 14,1 juta kasus pada 2012, dimana jumlah kematian tahun 2008 sebanyak 7,6 juta orang dan meningkat pada tahun 2012 menjadi 8,2 juta orang.<sup>1,2</sup>

Penyakit keganasan sel darah atau leukemia merupakan penyakit klonal dimana terjadi proliferasi satu atau lebih sel induk hematopoetik yang mengalami ekspansi progresif menjadi ganas dalam sumsum tulang sehingga menyebabkan penekanan serta penggantian unsur sumsum tulang normal, kemudian sel ganas tersebut beredar secara sistemik.<sup>3</sup>

Leukemia masih menjadi masalah kesehatan di dunia, dengan kejadian leukemia di dunia sebanyak 4,7% kasus baru dan angka kematiannya sebesar 3,4%<sup>2</sup>. Menurut *American Cancer Society* estimasi kasus leukemia baru tahun 2017 di US adalah sebesar 62.130 kasus. Dengan klasifikasi berikut, Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) sebesar 5.970 kasus, Leukemia Limfoblastik Kronik (LLK) sebesar 20.110 kasus, Leukemia Myeloblastik Akut (LMA) sebesar 21.380 kasus, dan Leukemia Granulositik Kronik (LGK) sebesar 8.950 kasus. Sedangkan estimasi kematian akibat leukemia sebanyak 24.500 kematian, dimana LLA menyebabkan kematian sebanyak 1.440 orang, LLK menyebabkan kematian sebanyak 4.660 orang, LMA menyebabkan kematian sebanyak 10.590 orang, dan LGK menyebabkan kematian sebanyak 1.080 orang.<sup>4</sup>

Meskipun leukemia sering dianggap sebagai penyakit keganasan sel darah pada masa kanak-kanak, sebanyak 92% kasus didiagnosis pada orang dewasa usia 20 tahun ke atas. Jenis leukemia yang paling umum terjadi pada dewasa adalah LLK sebesar 37% kasus dan LMA sebesar 31%, sedangkan LLA paling umum terjadi pada anak usia 0 sampai 19 tahun, terjadi sebanyak 75% kasus.<sup>5</sup>

Salah satu jenis leukemia adalah Leukemia Granulositik Kronik. LGK merupakan keganasan hematologi yang paling umum di Asia, yang mana insidennya berbanding terbalik dengan Amerika Serikat, di Amerika insiden dan usia terjadinya leukemia ini lebih rendah dibandingkan dengan yang terjadi di Asia.<sup>6</sup>

LGK merupakan leukemia yang pertama kali diketahui patogenesisnya, berkaitan dengan translokasi kromosom resiprokal lengan panjang kromosom 22 ke kromosom 9. LGK memiliki 3 fase, yaitu fase kronis, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Kromosom yang diduga kuat penyebab kelainan proliferasinya disebut kromosom philadelphia, dapat ditemukan pada 95% kasus LGK.<sup>7,8</sup>

Sebuah studi *cross sectional* dari data rekam medik pasien LGK fase kronik dengan BCR-ABL positif yang berobat ke Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2009. Penelitian tersebut mendapatkan 20 pasien LGK fase kronik yang memiliki BCR-ABL positif. Rentang umur penderita adalah 13-62 tahun, dengan mediannya pada usia 36 tahun. Perbandingan antara penderita LGK laki-laki wanita adalah 1,7: 1.<sup>9</sup>

Berdasarkan data dari bagian rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang, tahun 2014 terdapat 152 pasien LGK (108 pasien rawat jalan, 44 pasien rawat inap). Pada tahun 2015 terjadi penurunan insiden LGK menjadi 76 kasus. Kemudian tahun 2016 terjadi peningkatan sebanyak 430 kasus. Dan dari Januari-Juli 2017 didapatkan pasien LGK sebanyak 258 orang, dengan rincian 228 orang pasien rawat jalan dan 30 orang pasien rawat inap.

Pada awalnya pilihan obat-obatan untuk terapi LGK adalah myelosupresif *hydroxyurea* atau *busulfan*. *Hydroxyurea* merupakan terapi terpilih untuk menginduksi terjadinya remisi hematologis. *Hydroxyurea* lebih efektif dibandingkan *busulfan*, setelah dilakukan *randomized controlled trial* dengan membandingkan kelangsungan hidup pasien dengan terapi *busulfan* dan pasien

yang diterapi dengan *hydroxyurea* yaitu 45 bulan dan 58 bulan. Dengan *5 years survival rate* masing-masing adalah 32% dan 44%.<sup>10</sup> Pemberian obat dapat diberikan dalam dosis tunggal atau dibagi menjadi 2-3 dosis sehari. Tetapi efek mielosupresinya masih berlangsung beberapa hari hingga 1 minggu setelah penghentian terapi. Selama pemakaian *Hydroxyurea* harus dipantau hemoglobin, leukosit, trombosit, faal ginjal, dan faal hepar.<sup>7</sup>

Sejak ditemukannya *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI), *5 years survival rate* pasien LGK meningkat dibandingkan dengan pemakaian obat-obat sebelumnya. *Imatinib Mesylate* merupakan TKI generasi pertama, memberikan hasil klinis yang sangat baik. Terutama pada pasien LGK dengan kromosom Ph+. Sehingga kini di Indonesia, pemakaian TKI telah diterapkan pada pasien LGK. Parameter yang digunakan untuk melihat hasil klinis pada pemakaian TKI adalah respon hematologi, sitologi, dan biomolekuler.<sup>8,11,12</sup>

Terapi medikamentosa pada pasien LGK di dunia sudah menggunakan *imatinib mesylate* sebagai pengobatan lini pertama sesuai dengan NCCN *Guidelines* 2017. *Imatinib mesylate* diberikan kepada semua pasien LGK tanpa pengecualian dan persyaratan tertentu. Sedangkan di Indonesia, sesuai dengan formularium nasional dari keputusan menteri kesehatan RI 2016, *imatinib mesylate* dapat diberikan dengan syarat pasien LGK melakukan pemeriksaan BCR-ABL terlebih dahulu dan menunjukkan hasil pemeriksaan gen BCR-ABL yang positif atau kromosom Ph+.<sup>13</sup>

Tujuan terapi kepada pasien LGK adalah untuk mencapai respon lengkap, baik dari segi respon hematologi, respon sitogenetik maupun biomolekularnya. Maka diberikan obat-obatan mielosupresif untuk mencapai remisi hematologis. Apabila sudah mencapai remisi hematologi, pasien diberikan terapi lanjutan ataupun transplantasi sumsum tulang.<sup>7</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah, pada 29 pasien LGK yang diterapi *imatinib mesylate*, terjadinya perbaikan respon hematologi berupa penurunan leukosit, peningkatan hemoglobin, dan penurunan trombosit pada pasien LGK yang menjalani pengobatan selama setahun. Dengan rerata leukosit sebelum terapi imatinib adalah  $227,59 \pm 22,03 \times 10^3/\text{mm}^3$ , setelah 3 bulan diterapi imatinib menjadi  $30,08 \pm 8,58 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Sedangkan rata-rata hemoglobin

sebelum terapi imatinib adalah  $9,68 \pm 0,42$ g/dL, setelah 3 bulan diterapi imatinib menjadi  $10,99 \pm 0,48$  g/dL. Dan rata-rata trombosit sebelum terapi imatinib adalah  $458,32 \pm 86,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ , setelah 3 bulan menjalani terapi dengan imatinib menjadi  $276,16 \pm 42,55 \times 10^3/\text{mm}^3$ .<sup>14</sup>

Penelitian lain yang pernah dilakukan pada 18 pasien LGK yang diberikan terapi *maintenance* dengan *hydroxyurea* didapatkan 12 pasien mengalami penurunan jumlah leukosit hingga rata-rata di bawah  $10.000/\text{mm}^3$ , trombositopenia terjadi pada sepertiga pasien, dan ukuran splenomegali berkurang lebih dari 50% pada delapan dari sembilan pasien yang mengalami splenomegali.<sup>15</sup> Karena *hydroxyurea* merupakan agen mielosupresi, maka obat tersebut dapat menimbulkan efek samping anemia, leukopenia, dan trombositopenia yang dapat ditemukan dalam pemeriksaan laboratorium setelah pengobatan. Selain itu, angka kelangsungan hidup rata-rata pasien lebih rendah dibandingkan dengan *imatinib mesylate* sebagai terapi target.<sup>16</sup>

Berdasarkan penjelasan dan data di atas, peneliti ingin mengetahui bagaimana respon hematologi pasien LGK yang mendapat terapi *hydroxyurea* dan yang terapi dengan *imatinib mesylate* serta mengetahui bagaimana perbandingan respon hematologi kedua jenis terapi tersebut di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana perbandingan respon hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *hydroxyurea* dengan *imatinib mesylate* di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan respon hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *hydroxyurea* dengan *imatinib mesylate* di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran hematologi pada pasien LGK sebelum diberikan terapi di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- b. Mengetahui gambaran hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *hydroxyurea* selama 1 bulan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- c. Mengetahui gambaran hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *imatinib mesylate* selama 3 bulan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- d. Mengetahui perbandingan respon hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *hydroxyurea* dengan *imatinib mesylate* di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Manfaat bagi Peneliti

1. Hasil penelitian dapat menambah ilmu pengetahuan bagi peneliti.
2. Hasil penelitian dapat menjadi data dasar untuk penelitian selanjutnya.

#### 1.4.2. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian dapat menambah pengetahuan mengenai perbandingan respon hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *Hydroxyurea* dengan *Imatinib Mesylate* di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang.
2. Menjadi sumber informasi bagi peneliti lain yang tertarik melakukan penelitian tentang LGK.

#### 1.4.3. Manfaat bagi Tenaga Kesehatan dan Instansi Kesehatan

Dengan mengetahui perbandingan respon hematologi pada pasien LGK yang mendapat terapi *Hydroxyurea* dengan *Imatinib Mesylate*, diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengobatan untuk pasien LGK sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.