

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan masalah kesehatan utama di dunia dan penyakit yang menjadi perhatian serius pada bidang kedokteran. Hal ini disebabkan oleh jumlah penderita kanker yang terus meningkat dari tahun ke tahun dan belum ditemukan cara yang efektif untuk pengobatannya. Kanker ditandai dengan proliferasi sel yang berlebihan dan tidak terkendali, gangguan *Deoxyribonucleic acid* (DNA) *repair*, penurunan apoptosis dan mempunyai kemampuan bermetastase.<sup>1</sup>

Kanker merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Setiap tahunnya, kanker paru, hati, kolorektal dan payudara merupakan penyebab terbesar kematian akibat kanker. Kanker ini juga lebih banyak menyebabkan kematian dari pada penyakit jantung koroner ataupun stroke.<sup>1</sup>

*World Health Organization* (WHO, 2011) menyebutkan bahwa, terdapat sekitar 22 juta orang penderita kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2020, jumlah kasus kanker di seluruh dunia diprediksikan akan mengalami peningkatan 5 juta hingga 15 juta kasus baru setiap tahunnya. GLOBOCAN (2012) menyatakan bahwa, kanker payudara merupakan kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% dengan mortalitas sebesar 12,9% dan kanker paru merupakan penyebab utama kematian pada penduduk laki-laki, demikian juga pada penduduk perempuan kanker paru juga memiliki persentase kasus baru cukup tinggi yaitu

sebesar 13,6% dengan mortalitas sebesar 11,1%. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya.<sup>2</sup>

Prevalensi kanker di Indonesia sendiri tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker tertinggi yaitu sebesar 4,1‰. Prevalensi tertinggi berikutnya berada pada Provinsi Jawa Tengah dan Bali yaitu sebesar 2,1‰ dan 2‰. Sedangkan prevalensi kanker di Provinsi Sumatera Barat yaitu sebesar 1,7‰.<sup>1</sup>

Penentuan *staging* dan *grading* kanker merupakan bagian yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis kanker karena akan menentukan jenis pengobatan yang paling efektif. Penatalaksanaan kanker dapat berupa pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Pada kebanyakan kasus, pasien datang dalam stadium lanjut sehingga pilihan metode pengobatan yaitu dengan kemoterapi.<sup>2</sup>

Kemoterapi merupakan modalitas terapi yang penting dalam pengobatan kanker, bekerja dengan menghancurkan sel-sel yang berproliferasi dengan cepat. 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 sum-sum tulang, folikel rambut dan mukosa gastrointestinal.<sup>3</sup>

Kemoterapi pada pasien kanker sering disertai dengan aplasia sumsum tulang yang bermanifestasi berupa anemia, leukopenia, trombositopenia atau

gabungan dari beberapa kondisi tersebut. Komplikasi ini berkontribusi untuk meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta menurunkan kualitas hidup pasien.<sup>4</sup>

Anemia merupakan hasil akhir dari kegagalan proses eritropoeisis yang disebabkan oleh kanker ataupun kemoterapi yang disebut *Cancer-related Anemia* (CRA).<sup>5</sup> Anemia didefinisikan sebagai berkurangnya satu atau lebih parameter sel darah merah: konsentrasi hemoglobin, hematokrit atau jumlah eritrosit. Menurut *Chinese Society of Clinical Oncology*, anemia dinyatakan apabila kadar Hb < 10 gr/dl atau hematokrit < 30%.<sup>6</sup>

Gilreat JA (2014) menyatakan bahwa, anemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien kanker. Sebagian besar pasien kanker akan menderita anemia selama perjalanan penyakit atau kemoterapi.<sup>5</sup> Dampak dari penyakit kankernya sendiri dapat berupa anemia defisiensi besi, hemolitik ataupun karena perdarahan. Sedangkan dampak dari obat-obatan kemoterapi berupa supresi sumsum tulang.<sup>7</sup>

Pada CRA, anemia terjadi ketika jumlah eritrosit menurun sehingga tubuh mengalami hipoksia pada tingkat sel di jaringan perifer. Hal ini, dapat disebabkan oleh kelainan absorpsi nutrient, kemoterapi jangka panjang maupun yang disebabkan oleh kanker itu sendiri.<sup>5,8</sup>

*European Cancer Anemia Survey* (ECAS, 2004) menyatakan bahwa, 33% pasien kanker sebelum dilakukan kemoterapi akan mengalami anemia dan 67% mengalami anemia setelah dikemoterapi atau disebut *Chemotherapy-induced Anemia* (CIA). Sitotoksik kemoterapi dapat menyebabkan anemia karena secara langsung mengganggu proses hematopoiesis yaitu penurunan sintesis eritrosit di

sumsum tulang.<sup>9</sup> Xu H (2016) menyatakan bahwa, lebih dari 75% pasien kanker yang sedang menjalani kemoterapi dan atau radioterapi mengalami anemia ringan-sedang dengan kadar hemoglobin 9-11 g/dl.<sup>10,11</sup>

Berdasarkan suatu penelitian di Amerika Serikat pada pasien dengan tumor padat yang menjalani kemoterapi, didapatkan 89,5% pasien mengalami anemia setelah menjalani kemoterapi. Dimana, 59,7% terjadi pada kanker ovarium yang diberikan regimen terapi carboplatin dan paclitaxel serta sekitar 63% kasus terjadi pada kanker payudara yang diberikan kemoterapi adjuvan berbasis antrasiklin. Kirshner J *et al* (2004) melaporkan, sekitar 40% kasus kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin mengalami anemia sedang sampai berat. Pada penelitian ini, resiko anemia semakin besar pada kanker yang telah bermetastasis jauh.<sup>10,12</sup>

Keadaan anemia sangat erat kaitannya dengan *erythropoietin* (Epo), dimana anemia ini akan merangsang sel yang memproduksi Epo untuk memproduksi dan melepaskan Epo ke pembuluh darah dan mengedarkan ke jaringan yang membutuhkannya terutama sel progenitor eritroid di sum-sum tulang untuk memacu proses eritropoiesis.<sup>13</sup> Kemoterapi sendiri akan mensupresi sum-sum tulang sehingga mengganggu eritropoiesis dan merangsang produksi Epo.<sup>7,13</sup> Hasegawa *et al* (1992) menyatakan bahwa, didapatkan peningkatan Epo pada pasien anemia yang menjalani kemoterapi.<sup>13</sup> Hal senada dilaporkan oleh Pedain *et al* (2001) yang menyatakan bahwa, terdapat peningkatan kadar Epo pada pasien anemia yang menjalani kemoterapi.<sup>14</sup> Demikian juga disampaikan oleh Auerbach *et al* (2004) dan Gao *et al* (2006) juga menyatakan bahwa, terdapat peningkatan kadar Epo pada pasien anemia yang menjalani kemoterapi.<sup>15,16</sup>

Pilihan terapi anemia pada pasien kanker dapat berupa transfusi darah. Disamping itu juga dapat diberikan *Erythropoiesis-Stimulating Agent* (ESA) yang dapat meningkatkan produksi eritrosit di sumsum tulang.<sup>17,18</sup>

Jerome *et al* (2014) menyatakan bahwa, frekuensi tertinggi transfusi darah pada CIA terjadi pada pasien limfoma, kanker paru, kanker ovarium dan kanker genitourinaria, di mana insidennya sekitar 50%-60% kasus. Dalam sebuah audit terhadap 28 pusat onkologi di Inggris yang melibatkan 2.821 pasien dengan tumor padat, 33% pasien memerlukan setidaknya satu transfusi dan 16% memerlukan beberapa kali transfusi.<sup>19</sup>

Pemberian transfusi darah ini dapat meningkatkan hemoglobin (Hb) dengan cepat, namun efek samping yang mungkin terjadi juga tidak sedikit. Dapat terjadi reaksi antigen-antibodi sampai reaksi anafilaktis dan dapat pula terjadi potensial transmisi infeksi dari berbagai virus diantaranya hepatitis dan HIV serta kejadian *Acute Lung Injury*. Sehingga saat ini, pemberian ESA mulai dipertimbangkan pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.<sup>5,20</sup>

Mastro *et al* (1998) melaporkan bahwa, pemberian ESA pun gagal untuk mengatasi anemia yang ternyata masih membutuhkan transfusi sekitar 20%-40% kasus.<sup>21</sup> Glaspy *et al* (2010) pada penelitian metaanalisis menemukan bahwa, penggunaan ESA meningkatkan resiko tromboemboli dalam 14 hari dan meningkatkan pertumbuhan sel kanker.<sup>22</sup>

Peningkatan proses eritropoiesis yang diinduksi oleh ESA akan berikatan dengan *Erythropoietin Receptor* (EpoR) di permukaan sel eritropoetik di sum-sum tulang mulai dari eritroblas sampai eritrosit matang. Pertama kali, EpoR ditemukan

di permukaan sel-sel eritroid di sum-sum tulang dengan jumlah ratusan sampai ribuan per sel. Belakangan ini, ekspresi EpoR ditemukan di berbagai jaringan kanker non-hematopoetik. *Soluble* EpoR ini akan diekspresikan pada sel darah di perifer. *Soluble* EpoR ini mencerminkan ekspresi EpoR di sum-sum tulang.<sup>23</sup>

Arcasoy *et al* (2002) menyatakan bahwa, ekspresi EpoR meningkat pada kanker. Hal senada dilaporkan oleh Matthew (2006) yang menyatakan bahwa, terdapat peningkatan ekspresi EpoR pada pasien kanker.<sup>24,25</sup> Sedangkan jumlah EpoR berkisar antara  $34-3.000 \times 10^3$  copies/ $\mu$ L.<sup>26</sup>

Widnes *et al* (2007) menyatakan bahwa, terjadi penurunan EpoR pada saat anemia setelah kemoterapi.<sup>27</sup> *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2015) menganjurkan bahwa, pemberian ESA terbatas hanya pada pasien kanker yang menjalani terapi paliatif dan tidak dianjurkan penggunaan ESA pada pasien yang mendapat kemoterapi mielosupresif untuk tujuan kuratif.<sup>28</sup> Sejauh ini, peran Epo dan EpoR pada progresivitas sel-sel kanker masih kontroversial dan memerlukan pembuktian lebih lanjut. Oleh karena itu, cara kerja Epo dan pensinyalan Epo/EpoR pada sel-sel kanker perlu dipelajari dan diteliti lebih lanjut.<sup>23</sup>

Hipoksia atau anemia akan merangsang sel yang memproduksi Epo untuk memproduksi dan melepaskan Epo ke pembuluh darah dan mengedarkan ke jaringan yang membutuhkannya terutama sel progenitor eritroid di sum-sum tulang untuk memacu proses eritropoiesis. Sebagai akibatnya, akan terjadi peningkatan pelepasan retikulosit ke darah tepi. Sehingga, apabila didapatkan konsentrasi retikulosit yang rendah pada pasien kanker, kemungkinan hal ini disebabkan oleh

karena produksi Epo yang tidak adekuat atau respon sel induk eritroid yang tidak optimal.<sup>29</sup>

*Absolute reticulocyte count* (ARC) merupakan penanda produksi eritrosit yang lebih akurat dalam membedakan hipo atau hiperproliferatif anemia. ARC merupakan indeks yang dihitung berdasarkan persentase hitung retikulosit dan hitung eritrosit. Jumlah retikulosit normal adalah 0,5-2,5% dan jumlah ARC normal adalah  $50-100 \times 10^9 /L$ . ARC ini sangat membantu dalam evaluasi awal anemia.<sup>30</sup>

Jumlah retikulosit yang menurun drastis dapat disebabkan oleh kemoterapi, anemia aplastik, anemia pernisiiosa, malignansi sum-sum tulang, masalah pada produksi *erythropoietin* atau penyebab lainnya.<sup>28</sup> Gao *et al* (2006) menyatakan bahwa terjadi penurunan jumlah retikulosit pada pasien anemia setelah menjalani kemoterapi.<sup>16</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian dengan melihat apakah telah terjadi penurunan ekspresi EpoR pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi dan untuk melihat korelasi antara ekspresi EpoR dengan ARC pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara ekspresi EpoR dengan ARC pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi EpoR dengan ARC pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata ekspresi EpoR pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.
2. Mengetahui rerata ARC pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.
3. Mengetahui korelasi antara ekspresi EpoR dengan ARC pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.

#### 1.4 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang ekspresi EpoR dan korelasinya dengan ARC pada pasien kanker dengan anemia akibat kemoterapi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan ekspresi EpoR pada pasien kanker yang mengalami anemia akibat kemoterapi.