

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, menurut *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) sekitar 18,1 juta kasus baru dan 9,6 juta kanker terkait kematian pada tahun 2018. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 pasien kanker dari setiap 100.000 penduduk. Prevalensi penyakit kanker secara nasional pada penduduk semua umur tahun 2013 sebesar 1,4 % atau diperkirakan sekitar 347.792 orang.^{1,2}

Penatalaksanaan kanker memerlukan multimodalitas terapi yang dapat dilakukan secara bersama-sama atau tidak bersama-sama. Masing-masing modalitas terapi memiliki kelebihan dan kekurangan. Bila digunakan bersama maka apa yang kurang dari terapi yang satu akan didapatkan dari terapi lainnya. Demikian juga dalam hal efektivitas dan toksisitas terapi akan dapat dikendalikan dengan melakukan terapi tersebut. Alasan penting lainnya adalah karena sel-sel kanker adalah sel-sel dengan populasi yang heterogen. Setiap sel kanker memiliki kepekaan terhadap masing-masing terapi. Beberapa terapi yang digunakan pada pasien kanker, yaitu pembedahan, radioterapi, terapi hormonal, dan kemoterapi.³

Kemoterapi pada pasien keganasan sering diiringi dengan anemia, neutropenia, trombositopenia, atau gabungan dari beberapa kondisi tersebut. Neutropenia merupakan komplikasi yang sering terjadi selama kemoterapi yaitu 20 – 40 % pada tumor solid dan 50 – 70 % pada keganasan hematologi. Durasi dan tingkat

keparahan neutropenia sering menimbulkan kejadian infeksi ketika *Absolute Neutrophil Count* (ANC) turun dari $1000/\mu\text{L}$ sampai kurang dari $100/\mu\text{L}$. Neutropenia yang parah serta kejadian *febrile neutropenia* utamanya akan berdampak pada tertundanya dan berkurangnya dosis regimen kemoterapi sehingga dapat mengganggu *outcome* berupa kesembuhan dan *survival* pasien.^{4,5}

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.⁶

Neutropenia didefinisikan sebagai hitung absolut neutrofil kurang dari $1500/\mu\text{L}$ dan dibagi menjadi 3 derajat yaitu ringan, sedang dan berat menurut jumlah hitung absolutnya. *Febrile neutropenia* (FN) didefinisikan sebagai temperatur di atas $38,3^{\circ}\text{C}$ pada sekali pengukuran suhu oral atau didapatkan suhu $38,0^{\circ}\text{C}$ dalam jangka waktu lebih dari 1 jam dengan hitung jenis neutrofil kurang dari $500/\mu\text{L}$ atau hitung jenis neutrofil kurang dari $1000/\mu\text{L}$ dengan prediksi penurunan sampai $500/\mu\text{L}$ dalam waktu 48 jam.⁷

Kemoterapi menyebabkan neutropenia diakibatkan dari efek toksisitas regimen kemoterapi yang memiliki efek mielosupresif pada sumsum tulang. Kondisi ini menjadi penting oleh karena neutropenia dapat mengakibatkan kejadian klinis yang serius misalnya infeksi berat, tertundanya kemoterapi dan penurunan dosis

kemoterapi hingga kadar suboptimal yang pada akhirnya menurunkan efikasi kemoterapi dan kematian. Kemoterapi mengurangi jumlah sel leukosit, khususnya neutrofil sekitar 70 % dari sirkulasi leukosit. Fungsi utama dari neutrofil adalah untuk melawan bakteri, virus dan patogen lainnya. Dibutuhkan sekitar 10 sampai 14 hari neutrofil matang untuk meninggalkan sumsum tulang dan memasuki aliran darah, dan kelangsungan hidupnya hanya 4 sampai 8 jam.⁸

Kejadian neutropenia pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi sangat tinggi. Nordvig *et al* (2018), melakukan penelitian pada pasien keganasan yang menjalani kemoterapi di Rigshospitalet, Jerman, didapatkan insiden rata-rata sebesar 20,4 % dari 1472 pasien kanker yang mengalami neutropenia. Rapoport *et al* (2018), mendapatkan kejadian neutropenia setelah kemoterapi sebesar 21,4 % dari 466 pasien yang menjalani kemoterapi. Kejadian neutropenia ini akan mempengaruhi biaya perawatan pasien kanker. Biaya untuk perawatan kemoterapi penting dan biaya yang dikeluarkan untuk mengobati toksisitas terkait kemoterapi berkontribusi terhadap keseluruhan biaya perawatan kanker. Pada tahun 2007, biaya kanker di Amerika Serikat (AS) diperkirakan mencapai \$ 219,2 miliar, dengan 40% (\$ 89 miliar) dikaitkan dengan biaya medis langsung dan 60% (\$ 130,2 miliar) disebabkan oleh biaya tidak langsung. Komplikasi neutropenia akibat kemoterapi berkontribusi secara signifikan terhadap biaya perawatan kanker sebagai bagian pengobatan untuk pasien kanker. Penelitian oleh Caggiano *et al*, dari data tahun 1999, rawat inap yang terkait dengan neutropenia di AS diperkirakan 60.294 per tahun, dengan biaya rata-rata \$ 13.400 untuk rawat inap neutropenia pada 13 tipe kanker. Penelitian lain juga menyatakan bahwa komplikasi neutropenia berkontribusi secara signifikan terhadap

biaya langsung dan tidak langsung perawatan kanker. Kuderer *et al*, menggunakan data dari 1995 sampai 2000, melaporkan biaya rawat inap rata-rata untuk neutropenia sebesar AS \$ 12.372 untuk pasien kanker payudara, AS \$ 18.437 untuk pasien limfoma dan AS \$ 38.583 untuk pasien leukemia. Data dari Weycker *et al*, yang menggunakan data klaim dari 2001-2003. Dalam penelitian tersebut, dilaporkan rata-rata biaya rawat inap awal karena komplikasi terkait neutropenia adalah AS \$7.813 dan biaya perawatan kesehatan termasuk terapi antibiotik, semua rawat inap dan pasien rawat jalan adalah AS \$ 6,594.^{9,10,11,12,13}

Penggunaan *granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) saat ini banyak diberikan pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi. *Granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) merupakan glikoprotein yang dapat digunakan sebagai terapi pada neutropenia dan termasuk ke dalam kelompok protein *colony stimulating factors*. *Granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) bekerja spesifik terhadap granulosit. Pemberian GCSF pada manusia akan menyebabkan peningkatan neutrofil dan bersifat *dose dependent* karena berkurangnya masa transit dari sel induk menjadi neutrofil matur. Beberapa jenis GCSF adalah filgastrim, lenogastrim dan pegfilgrastim. Pemberian GCSF merupakan salah satu upaya untuk mengatasi neutropenia.¹⁴

Lyman (2010) menyatakan bahwa mekanisme kerja GCSF terkonsentrasi pada *granulocyte lineage* yang menyebabkan tidak hanya untuk peningkatan neutrofil dalam darah perifer, tetapi juga pengurangan dalam waktu pematangan dari sel induk untuk neutrofil. Carulli (2007) dan Fazzi (2007) menyatakan bahwa GCSF memberi efek pada fagositosis, motilitas, aktivitas bakterisida, dan ekspresi permukaan

neutrofil dan monosit. Oleh karena itu, kemampuan dari GCSF diyakini tidak hanya berfungsi melalui pemendekan episode neutropenik tetapi juga dengan meningkatkan kapasitas anti infeksi sel myeloid.¹⁵

Penggunaan GCSF itu sendiri tidak selalu memberikan hasil yang bagus dalam hal pengurangan lamanya kejadian neutropenia yang akan mempengaruhi untuk pemberian kemoterapi selanjutnya, dilihat dari beberapa penelitian yang telah dilakukan. Ohno *et al* (1990), melakukan percobaan acak pertama pemberian GCSF pada 100 orang pasien Leukemia Mieloid Akut (LMA) yang menjalani kemoterapi. Pemberian GCSF dilakukan setelah 2 hari kemoterapi. Didapatkan perbaikan neutrofil 22 hari. Usuki *et al* (2002), studi dilakukan pada 245 orang pasien LMA yang mendapatkan GCSF setelah 2 hari kemoterapi. Perbaikan neutrofil didapatkan 12 hari setelah pemberian GCSF. Studi yang dilakukan Amadori *et al* (2005) dari 722 pasien LMA didapatkan perbaikan neutrofil 20 hari.^{16,17,18}

Hartman *et al* (1997), melakukan penelitian pada 143 pasien tumor padat dengan neutropenia yang mendapatkan GCSF tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok plasebo dalam hal durasi neutropeni, lama rawatan dan pemberian antibiotik. Penelitian lain oleh Ozkaynak *et al* (2005), pada pasien kanker didapatkan perbedaan bermakna dengan plasebo dalam lama terjadi neutropenia, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam lama demam.¹⁹

Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF) berikatan dengan reseptornya (GCSF-R) dan mengaktifkan jalur JAK (Janus Kinase) dan STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) yang selanjutnya menstimulasi pertumbuhan granuloipoiesis dan produksi neutrofil. Pada situasi dimana produksi neutrofil

menurun, kadar GCSF di sirkulasi meningkat dalam usaha untuk meningkatkan produksi neutrofil.²⁰

Ekspresi GCSF-R terutama terdapat pada sel hematopoietik CD34⁺, sel progenitor granulosit, mieloblas dan neutrofil oleh karena itu transkripsi GCSF-R RNA dapat dideteksi pada turunan sel hematopoietik, sumsum tulang dan darah tepi. Jumlah GCSF-R pada individu sehat berkisar antara 300 – 1000 x 10³ *copies/μL*.²¹

Pada saat neutropenia akibat kemoterapi, jumlah GCSF *receptor* per sel menurun hampir setengah dari individu sehat. Penelitian yang dilakukan oleh Terashi *et al* (1999), pada pasien kanker paru dan kanker payudara yang melakukan kemoterapi didapatkan hasil korelasi positif antara reseptor GCSF dengan kadar neutrofil.²²

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian dengan melihat apakah telah terjadi penurunan ekspresi GCSF-R pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi dan untuk melihat korelasi ekspresi GCSF-R dengan ANC pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi ekspresi GCSF-R dengan ANC pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi *Granulocyte colony stimulating factor receptor* (GCSF-R) dengan *absolute neutrophil count* (ANC) pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi *Granulocyte colony stimulating factor receptor* (GCSF-R) pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.
2. Mengetahui rerata *absolute neutrophil count* (ANC) pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.
3. Mengetahui korelasi antara ekspresi *Granulocyte colony stimulating factor receptor* (GCSF-R) dengan *absolute neutrophil count* (ANC) pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.

1.4. Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang ekspresi *Granulocyte colony stimulating factor receptor* (GCSF-R) dan korelasinya dengan *absolute neutrophil count* (ANC) pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan ekspresi *Granulocyte colony stimulating factor receptor* (GCSF-R) pada pasien kanker yang mengalami neutropenia paska kemoterapi.