

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan masalah utama penyakit di dunia yang mendapatkan perhatian serius pada bidang kedokteran.^{1,2} Setiap tahun, jutaan pasien terdiagnosis menderita kanker diseluruh dunia, dan lebih dari setengah jumlah tersebut mengalami kematian.³ Pada tahun 2015 diperkirakan terdapat lebih kurang 17.5 juta orang menderita kanker. Diantara tahun 2005 dan 2015, insiden kanker meningkat sebanyak 33 %. Angka tersebut diperkirakan akan meningkat lagi sebanyak 5 juta sampai dengan 15 juta kasus baru setiap tahunnya pada tahun 2020.⁴ Data dari *International Agency for Research on Cancer / Global Burden Cancer* (IARC/GLOBOCAN), juga menunjukkan angka insidensi yang tidak jauh berbeda. Laporan GLOBOCAN tahun 2008 menyatakan terdapat 12.7 juta kasus baru kanker di dunia dan 7.6 juta kematian akibat kanker.⁵ Pada tahun 2012, angka tersebut meningkat menjadi 14.1 juta kasus baru kanker dan 8.2 juta kematian akibat kanker.⁶ Data terbaru *World Health Organization* (WHO) – GLOBOCAN 2018 menyatakan terdapat 18,1 juta kasus baru kanker di dunia, dengan angka kematian mencapai 9,6 juta kasus. Kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 24,2 %. Kanker paru merupakan jenis kanker dengan kasus baru tertinggi pada penduduk laki-laki, yaitu sebesar 14.5 %.⁷

Secara nasional, angka kejadian penyakit kanker di Indonesia pada tahun 2013 yaitu sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker yaitu sebesar

4,1% dengan estimasi jumlah penderita kanker sebesar 14.596 orang. Prevalensi tertinggi berikutnya berada di Provinsi Jawa Tengah dan Bali yaitu sebesar 2,1% dan 2% dengan estimasi jumlah penderita kanker sebesar 68.638 orang dan 8.279 orang. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker, Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker terbanyak, yaitu sekitar 68.638 orang dan 61.230 orang. Provinsi Sumatera Barat memiliki prevalensi kanker sebesar 1,7% dengan estimasi jumlah penderita kanker sebesar 8.560 orang.¹ Data terbaru WHO – GLOBOCAN 2018, di Indonesia, terdapat 348 ribu kasus baru kanker dengan angka kematian mencapai 207 ribu kasus.⁷

Di banyak negara, kanker menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian setelah penyakit kardiovaskular. Dengan meningkatnya kemajuan pengobatan dan pencegahan penyakit kardiovaskular, kematian akibat penyakit kardiovaskular menurun sebanyak 45 % sejak tahun 2015, dan terus menurun. Dengan demikian, kanker dengan segera akan menjadi penyakit dengan angka kematian tertinggi.⁴ Secara global, 1 dari 6 kematian yang terjadi disebabkan oleh kanker. Kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker, baik pada pria maupun wanita. Kanker payudara merupakan penyebab kedua kematian akibat kanker, diikuti oleh kanker prostat, kanker kolorektal, kanker pankreas dan kanker hati.⁷

Kanker merupakan penyakit dengan proliferasi sel yang berlebihan dan tidak terkendali, gangguan *Deoxyribonucleic acid (DNA) repair*, penurunan *apoptosis*, serta memiliki kemampuan untuk *metastase*. Kanker dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi, diantaranya komplikasi hematologi.⁸

Anemia merupakan temuan klinis yang paling sering ditemui pada pasien kanker. Diperkirakan 40% pasien kanker mengalami anemia, insiden tersebut meningkat menjadi 90% pada pasien yang mendapatkan kemoterapi. Knight K *et al* (2004) melaporkan bahwa *Cancer* dan *chemotherapy-induced anemia* (CIA) terjadi pada 30 % - 90 % pada pasien kanker.⁹ Anemia pada pasien kanker biasanya ditemukan pada saat pertama kali diagnosis. Moullet *et al* (1998) melaporkan anemia ditemukan sebanyak 32% pada pasien Penyakit Hodgkin dan Ludwig *et al* (2004) melaporkan terdapat anemia sebanyak 49% pada pasien keganasan ginekologi pada saat awal diagnosis.^{10,11} Anemia menurunkan kualitas hidup pasien kanker, berkontribusi pada *cancer-induced fatigue* dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien kanker. Anemia juga digunakan sebagai faktor prognostik pada pasien kanker.^{12,13}

Patofisiologi anemia pada pasien kanker dapat dibagi dalam tiga kategori yakni berkurangnya produksi sel darah merah fungsional, peningkatan destruksi sel darah merah dan perdarahan. Penyebab anemia pada pasien kanker sering multifaktorial.¹³ Anemia dihubungkan dengan penyakit lain yang mendasari seperti perdarahan, hemolisis, defisiensi nutrisi, penyakit hereditas, insufisiensi renal, disfungsi hormon, atau kombinasi faktor - faktor tersebut.^{14,15}

Kanker sendiri dapat menyebabkan anemia, baik secara langsung menekan hematopoiesis melalui infiltrasi sumsum tulang, maupun dengan produksi sitokin yang menyebabkan sekuestrasi besi (anemia pada penyakit kronis), menurunkan produksi sel darah merah dan memendekkan umur eritrosit.¹⁶ Perdarahan kronis pada tumor atau kerusakan organ akan memperberat anemia pada pasien kanker. Sebagai tambahan efek tidak langsung dapat menyebabkan anemia, termasuk

didalamnya defisiensi nutrisi yang disebabkan hilangnya nafsu makan, hemolisis yang diperantarai *immune-mediated antibodies*, atau perubahan kapabilitas koagulasi. Anemia juga dapat disebabkan oleh efek mielosupresif dari obat – obat kemoterapi, terapi radiasi, dan imunoterapi.^{17,18}

Defisiensi besi merupakan penyebab terbanyak anemia di dunia, tetapi anemia penyakit kronik lebih sering ditemukan pada pasien dengan keganasan. Berbeda dengan anemia defisiensi besi yang disebabkan cadangan besi yang inadekuat, anemia penyakit kronik disebabkan berkurangnya ketersediaan besi untuk proses eritropoesis meskipun cadangan besi cukup atau disebut dengan defisiensi besi fungsional.^{19,20}

Anemia didefinisikan sebagai penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb), *red blood cell* (RBC) *count*, atau hematokrit (Hct) dibawah nilai normal.¹⁸ Menurut *National Cancer Institute* (NCI), anemia dinyatakan apabila kadar Hb < 13 gr/dl pada laki-laki dewasa dan < 12 gr/dl pada wanita dewasa. Sedangkan untuk keperluan klinis dipakai kriteria Hb < 10 gr/dl atau hematokrit < 30%.²¹ *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) menganjurkan untuk dilakukan evaluasi anemia pada pasien kanker dengan kadar Hb \leq 11 g/dL. Pada pasien dengan kadar Hb yang tinggi, penurunan kadar Hb lebih sama 2 g/dL juga sebaiknya dilakukan evaluasi anemia.¹⁸

Anemia terkait kanker / *cancer related anemia* (CRA) merupakan suatu kondisi yang terjadi tanpa adanya perdarahan, hemolisis, infiltrasi tumor ke sumsum tulang, kelainan ginjal dan kelainan hati. Keadaan ini diakibatkan oleh peradangan kronis yang dihubungkan dengan stadium kanker lanjut dan sintesis

sitokin proinflamasi oleh sel imun pasien dan sel kanker. Sitokin proinflamasi tersebut mengakibatkan umur eritrosit memendek, penekanan eritropoiesis di sumsum tulang, berkurangnya produksi *eritropoietin*, dan yang terpenting terjadi restriksi besi untuk proses eritropoiesis akibat peningkatan produksi hepsidin. Hepsidin bertanggung jawab untuk terjadinya defisiensi besi fungsional, yang mendasari anemia terkait kanker.²²

Defisiensi besi absolut merupakan keadaan berkurangnya cadangan besi total, ditandai dengan nilai Hb rendah, kadar besi turun, *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat, *transferrin saturation* (TSAT) < 20%, atau feritin < 30 ng/mL. Defisiensi besi fungsional didefinisikan nilai feritin > 30 ng/mL atau TSAT 20 - 50%. Pemeriksaan feritin dan TSAT juga dilakukan untuk evaluasi setelah dilakukan pengobatan.¹⁸

Pemeriksaan baku emas (*gold standar*) untuk diagnosis defisiensi besi adalah pengecatan besi pada sumsum tulang. Pengecatan besi sumsum tulang dilakukan dengan biru prusia (*Perl's stain*), dengan hasil butir hemosiderin negatif pada defisiensi besi yang menunjukkan cadangan besi yang negatif. Tetapi, pemeriksaan tersebut memiliki keterbatasan karena merupakan pemeriksaan invasif dan penilaian yang berbeda-beda pada tiap pemeriksa.^{23,24}

Feritin telah dikenal merupakan prediktor yang baik untuk menilai cadangan besi. Tetapi, feritin merupakan reaktan fase akut yang dapat meningkat pada keadaan inflamasi. Pada inflamasi, nilai serum feritin yang tinggi tidak dapat menyingkirkan adanya defisiensi besi. Feritin juga meningkat pada penyakit hati, dan di produksi oleh beberapa jenis kanker. Dilain pihak, produksi transferin

tertekan oleh adanya inflamasi, yang akan mempengaruhi hasil pemeriksaan saturasi transferin. Dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan feritin dan transferin sangat terbatas pada anemia.²⁴

Hepsidin dikontrol secara ketat oleh berbagai stimulan yang berbeda. Kadar besi merupakan pengatur utama produksi hepsidin pada keadaan normal. Kadar besi menginduksi produksi *bone morphogenetic protein 6* (BMP6) dari sel endotel sinusoid hati. *Bone morphogenetic protein 6* berikatan dengan BMP reseptor di hepatosit akan mengaktifkan jalur *S-mothers against decapentaplegic* (SMAD) intrasel yang akan menginduksi *hepcidin antimicrobial peptide* (HAMP) untuk memproduksi hepsidin. *Transferrin receptor 2* (TFR2) dan protein *hemochromatosis / human factor engineering* (HFE) merupakan *iron-sensing* protein lain di hepatosit yang juga dapat menginduksi hepsidin, tetapi mekanismenya belum diketahui dengan jelas. Stimulan inflamasi juga merupakan regulator penting dalam ekspresi hepsidin. Sitokin yang diproduksi selama inflamasi, seperti *interleukin-6* (IL-6) mengaktifkan jalur *janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3* (JAK2/STAT3), meningkatkan ekspresi hepsidin. Hepsidin juga dipengaruhi oleh sinyal eritropoetik. Prekursor eritrosit memproduksi *erythroferrone* (ERFE) sebagai respon terhadap *erythropoietin*. *Erythroferrone* (ERFE) memediasi *downregulation hepsidin*. Faktor lain yang juga dapat mengontrol ekspresi hepsidin yaitu hormon, *growth factor*, dan heparin. Meskipun hepsidin terutama dihasilkan di hati, organ lain dapat juga menghasilkan hepsidin, seperti jantung, prostat, paru, ginjal dan organ-organ lain.^{25,26}

Pada pasien kanker *bone morphogenetic protein* (BMP) merupakan stimulan utama dan terkuat dalam ekspresi hepsidin. *Bone morphogenetic protein*

6 (BMP6) merupakan molekul BMP utama untuk mengontrol ekspresi hepsidin, tetapi molekul BMP lain juga memiliki kemampuan mengekspresikan hepsidin. Kadar IL-6 meningkat pada pasien kanker, dan dihubungkan juga dengan kadar hepsidin. Sinyal *erythropoietic* melalui ERFE tidak berpengaruh terhadap ekspresi hepsidin pada pasien kanker.²⁵

Hepsidin akan berinteraksi dengan *ferroportin* yang akan menghambat absorpsi besi di usus. Selain itu, hepsidin juga menghambat pelepasan besi oleh makrofag mengakibatkan tingginya nilai feritin. Efek tersebut menyebabkan kadar besi dalam plasma berkurang. Besi tidak tersedia untuk proses pembentukan hemoglobin di retikulosit.²⁷

Pengembangan pemeriksaan yang sensitif dan akurat dari hepsidin manusia telah memberikan definisi yang jelas terhadap perubahan fisiologi dan patologi hepsidin pada manusia. Perubahan konsentrasi hepsidin merupakan penyebab kelainan besi. Pengukuran kadar hepsidin merupakan pemeriksaan yang bermanfaat untuk mediagnosis defisiensi besi absolut maupun fungsional. Pada defisiensi besi absolut, kadar hepsidin akan sangat rendah. Pada pasien dengan *iron sequestration syndrome*, kadar hepsidin akan tinggi.²⁸ Wendy *et al* (2013) menyatakan nilai hepsidin menurun pada anemia defisiensi besi, dan meningkat pada anemia yang disebabkan inflamasi. Hepsidin merupakan pemeriksaan potensial untuk membedakan kedua anemia tersebut.²⁹ Shu *et al* (2014) menyatakan bahwa hepsidin memiliki sensitivitas dan spesivitas yang lebih baik dibandingkan dengan feritin, serum iron, TIBC dan TSAT untuk membedakan anemia defisiensi besi dengan anemia penyakit kronik.²⁷

Secara klinis, akan sangat berguna apabila dapat mendeteksi perubahan awal pada sel darah merah yang menggambarkan keterbatasan besi dalam proses eritropoiesis. Pemeriksaan yang dapat dilakukan saat ini yaitu dengan menilai retikulosit. *British Guideline* tahun 2013 merekomendasikan pemeriksaan CHr untuk diagnosis defisiensi besi fungsional.^{20,30} Pemeriksaan analisa *flow cytometric* pada retikulosit, dapat menentukan kadar CHr atau persentase retikulosit hipokrom (% HYPO).²⁸ Kadar CHr merupakan parameter untuk menilai jumlah hemoglobin di dalam retikulosit. Kadar CHr menggambarkan nilai rata-rata distribusi kandungan hemoglobin (*hemoglobin content*) di dalam retikulosit dan dapat menggambarkan ketersediaan besi dalam proses eritropoiesis di sumsum tulang dalam beberapa hari terakhir.³⁰

Retikulosit merupakan bentuk awal dari perkembangan sel darah merah. Retikulosit diproduksi di sumsum tulang dan keluar ke dalam darah, berkembang menjadi sel darah merah matang dalam satu atau dua hari. Retikulosit sangat aktif memproduksi hemoglobin, sedangkan sel darah merah matang tidak. Dengan melihat retikulosit, dapat mendapatkan gambaran produksi sel darah merah pada sumsum tulang. Kandungan hemoglobin di dalam retikulosit dapat membantu membedakan defisiensi besi absolut dengan defisiensi besi fungsional dan menunjukkan variabilitas yang rendah dibandingkan dengan feritin atau indikator status besi lainnya.^{19,31,32,33}

T Karlsson (2011) melaporkan bahwa CHr memiliki sensitivitas yang tinggi untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi pada orang tua, tetapi memiliki spesifisitas yang rendah.³⁴ Mast *et al* (2002) melaporkan bahwa CHr lebih sensitif dibandingkan feritin, TSAT dan *mean corpuscular volume* (MCV) untuk

mendiagnosis anemia defisiensi besi. Pada pasien yang menjalani hemodialisa rutin, CHr memiliki sensitivitas 73% dan spesifisitas 100% untuk diagnosis defisiensi besi.³⁵ Markovic *et al* (2004) melaporkan CHr memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan feritin dan MCV untuk diagnosis defisiensi besi. Pada wanita hamil, CHr memiliki sensitivitas yang tinggi (80.7%) dibandingkan dengan feritin.³⁶

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian dengan melihat apakah pemeriksaan hepsidin dan CHr dapat digunakan dalam diagnosis anemia terkait kanker.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi hepsidin dengan feritin dan *Reticulocyte Hemoglobin Content* pada pasien anemia terkait kanker?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi hepsidin dengan feritin dan *Reticulocyte Hemoglobin Content* pada pasien anemia terkait kanker.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar hepsidin pada pasien anemia terkait kanker.
2. Mengetahui rerata kadar feritin pada pasien anemia terkait kanker .
3. Mengetahui rerata kadar *Reticulocyte Hemoglobin Content* pada pasien anemia terkait kanker.



4. Mengetahui korelasi hepsidin dengan feritin pada pasien anemia terkait kanker.
5. Mengetahui korelasi hepsidin dengan *Reticulocyte Hemoglobin Content* pada pasien anemia terkait kanker.

1.4 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang hepsidin, feritin, dan *Reticulocyte Hemoglobin Content* serta korelasinya pada pasien anemia terkait kanker.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan hepsidin dan *Reticulocyte Hemoglobin Content* pada pasien anemia terkait kanker.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk uji klinis inhibitor hepsidin pada pasien anemia terkait kanker

