

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Leukemia merupakan salah satu keganasan hematologi yang dapat menyebabkan kematian. Berdasarkan data yang diambil dari Surveillance, Epidemiology, and End Result Program (2014) diperkirakan tiap tahunnya didapatkan 13,7 per 100.000 kasus baru dan 6,7 per 100.000 kematian akibat leukemia di seluruh dunia. Pada tahun 2017, leukemia termasuk peringkat 9 untuk kasus baru dari semua jenis kanker (SEER, 2014).

Leukemia terjadi akibat produksi sel darah putih yang tidak terkontrol disebabkan oleh mutasi yang bersifat kanker pada sel mielogen atau sel limfogen. Secara umum leukemia diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), Leukemia Limfoblastik Kronik (LLK), Leukemia Myeloid Akut (LMA), dan Leukemia Myeloid Kronik (LMK) (Guyton and Hall, 2014).

Leukemia Mieloid Kronik (LMK) menempati kasus terbanyak kedua dari semua tipe leukemia pada orang dewasa, yaitu sekitar 15%. Rata – rata usia pasien LMK yang terdiagnosis umur 67 tahun, walaupun penyakit ini dapat terjadi pada semua kelompok usia. LMK paling banyak ditemui pada laki – laki daripada wanita dengan perbandingan 1,6 : 1 (NCCN guidelines, 2017).

LMK ditemukan dari munculnya kromosom Philadelphia (Ph) pada pasien *myeloproliferative neoplasm* (MPN). Kromosom Ph adalah hasil dari translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan kromosom 22 [t(9;22)] yang memunculkan fusi gen BCR (*Break Cluster Region*)– ABL1 (*Abelson Murine Leukemia*), produk dari fusi gen tersebut adalah protein dengan regulasi aktivitas tyrosine kinase (p210) memegang peran penting dalam patogenesis dari LMK. Fusi protein lain yang juga diproduksi, p190

biasanya dalam pengaturan Ph positive leukemia limfoblastik akut (LLA), p190 terdeteksi hanya 1% pada pasien LMK (NCCN, 2017). Gen BCR – ABL1 secara terus menerus mengaktifkan tirosin kinase yang mendorong pertumbuhan dan replikasi melalui jalur seperti RAS, RAF, JUN kinase, MYC dan STAT. Pengaruh dari leukomegenesis terbentuk dari *cytokine independent cell cycle* dengan sinyal apoptosis yang terganggu /menyimpang dalam respon mundurnya aktivitas sitokin (Bakta, 2015).

Tidak seperti LMA, LMK memiliki awitan yang lambat dan tidak khas. LMK dibagi menjadi 3 fase yaitu fase kronik (*CML- CP*), fase akselerasi (*CML- AP*), dan fase blast (*CML-BP*). Gejalanya tidak spesifik, seperti *fatigue*, penurunan berat badan, *malaise*, dan perut penuh. Splenomegali adalah pemeriksaan fisik yang paling sering ditemukan sekitar 50 – 60% pada kasus LMK. Ciri khas pasien LMK lainnya, leukositosis ( $WBC > 20 \times 10^9/L$ , dengan basofilia dan granulosit yang imatur seperti neutrofil, metamyelosit dan myelosit. *Goal standart* diagnosis LMK dengan pemeriksaan sitogenetik untuk mendeteksi t(9;22) (kromosom *Philadelphia*) atau transkrip gen Bcr – Abl dengan pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) (Leukemia & Lymphoma Society,2014).

Standart pemberian terapi pada pasien LMK secara historis terdiri dari transplantasi sumsum tulang, hydroxyurea, busulpan atau interferon alpha. Pemberian hydroxyurea yang merupakan obat kemoterapi diberikan pada pasien LMK untuk mengontrol jumlah hematologi. Pemberian terapi ini biasanya diberikan pada pasien baru didiagnosis LMK , dimana terapi ini akan mengontrol jumlah leukosit yang meningkat tajam, jumlah trombosit yang meningkat tajam, dan mempertahankan jumlah hemoglobin sehingga tidak terjadi anemia. Tetapi terapi hydroxyurea saat ini tidak dapat diberikan sebagai terapi utama pada pasien LMK hanya sebagai terapi paliatif karena senyawa kimia pada obat tersebut tersebar merata didalam tubuh dan dapat berikatan dengan

reseptor tubuh yang lain, yang menyebabkan efek yang tidak dikehendaki walaupun sampai saat ini terapi hydroxyurea masih tetap dapat diberikan pada pasien LMK (FDA,2010).

Para peneliti akhirnya melakukan penelitian dan menemukan pengobatan yang tertuju pada satu target saja dari tubuh , yaitu *molecular targeted therapy*. Pada pasien LMK, *molecular targeted therapy* yang diberikan dengan terapi target *tyrosin kinase inhibitor* (TKI). TKI adalah kelas molekul kecil yang bekerja dengan target tirosin kinase (TK), terutama tirosin kinase BCR-ABL, yang menyebabkan leukemia transformasi dan leukemia dengan karakteristik Ph<sup>+</sup> hematopoietik stem sel. TKI merubah perjalanan natural dari penyakit ini dan dapat meningkatkan harapan hidup pasien LMK (Elias Jabbour, 2012).

Imatinib mesylate (Gleevec/Glivec) merupakan Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) BCR-ABL pertama yang menunjukkan aktivitas yang sangat signifikan pada semua fase. Namun dalam perkembangannya imatinib menimbulkan intoleransi dan resisten dalam pasien LMK yang dilihat dari respon sitogenetik, respon molekular dan respon hematologinya .(NCCN 2017). Dalam mengatasi intoleransi dan resisten imatinib dibutuhkan pengobatan alternatif. Pengobatan alternatif yang dimaksud adalah generasi TKI setelah imatinib, seperti nilotinib, dasatinib, bosutinib, dan ponatinib yang memiliki efektivitas yang baik untuk mutasi gen BCR-ABL (NCCN guidelines, 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials–Newly Diagnosed Patients* (ENESTnd), sebagian besar pasien LMK yang resisten atau intoleransi terapi imatinib diberikan terapi nilotinib. Hal ini dikarenakan nilotinib menunjukkan respon pengobatan yang tinggi dengan risiko yang lebih rendah dibandingkan imatinib. Selain itu nilotinib diperkirakan 30 kali lebih poten in vitro dibanding imatinib dalam melawan tipe ganas Bcr-Abl. Sehingga nilotinib selain

diberikan pada pasien baru LMK fase kronis dapat pula diberikan pada pasien LMK yang resisten terapi imatinib (FDA,2017).

Selama pengobatan pasien LMK harus selalu dimonitoring sitogenetik, molekular dan hematologi selama 3 bulan, 6 bulan, 12 bulan sampai 18 bulan. Pada penelitian ini, peneliti hanya ingin melihat respon hematologi dari pasien LMK yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta. Respon terapi yang ingin dilihat adalah pasien yang menggunakan terapi hydroxyurea dan nilotinib. Respon Hematologi Lengkap pasien LMK berdasarkan Guideline NCCN 2017 adalah normalnya pemeriksaan darah tepi lengkap dengan leukosit  $< 10 \times 10^9/L$ , jumlah trombosit  $< 450 \times 10^9/L$ , tidak ditemukan sel imatur seperti myelosit, promyelosit, atau sel blast di darah tepi, tidak ada tanda dan gejala seperti splenomegali. Pemeriksaan hematologi yang akan peneliti teliti meliputi jumlah leukosit, jumlah Hb, dan jumlah trombosit pada pasien LMK yang mendapat terapi hydroxyurea dan yang mendapat terapi nilotinib selama 3 bulan.

Sehingga manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan hematologi pasien LMK yang meliputi jumlah leukosit, jumlah Hb dan jumlah trombosit pada pasien LMK yang mendapatkan tidak mendapat terapi hydroxyurea dengan yang mendapat terapi nilotinib selama tiga bulan di RSUD Dr Moewardi.

## **B. Rumusan Masalah**

Bagaimanakah perbedaan kadar leukosit, Hb dan trombosit pada pasien Leukemia Myeloid Kronis yang mendapat terapi hydroxyurea dan nilotinib selama 3 bulan di RSUD Dr.Moewardi ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar leukosit, hemoglobin dan trombosit pada pasien LMK yang mendapat pengobatan terapi hydroxyurea dan terapi nilotinib di RSUD dr Moewardi.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### 1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan memberikan gambaran mengenai perbedaan kadar leukosit, hemoglobin, dan trombosit pada pasien LMK yang mendapat pengobatan terapi hydroxyurea dan nilotinib .Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat dapat memberikan masukan dan bahan pertimbangan dalam memilih terapi yang tepat untuk bisa meningkatkan kesehatan pasien LMK. Selain itu, bagi dunia penelitian dapat memberikan sumbangan pemikiran dan acuan untuk penelitian yang akan datang.

#### 2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk para dokter dan tenaga medis untuk dapat memberikan tatalaksana yang efektif dan memberi respon yang baik untuk meningkatkan kualitas hidup pasien LMK. Selain itu , bagi peneliti dapat melatih kemampuan menulis dalam melakukan penelitian dalam bidang kesehatan.