

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia granulositik kronik (LGK) merupakan kelainan myeloproliferatif yang ditandai dengan adanya kromosom *philadelphia* (Ph) yang positif. LGK merupakan salah satu jenis leukemia yang terbanyak dengan presentase sekitar 15% dari semua leukemia dan 7-20% dari leukemia pada usia dewasa dengan angka insiden sekitar 1-1,5 kasus baru tiap 100.000 orang pertahun. Manajemen dan prognosis dari leukemia granulositik kronik mengalami kemajuan yang pesat sejak diperkenalkannya penggunaan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI). Angka kesintasan pasien LGK 30 tahun yang lalu hanya berkisar antara 4-6 tahun, namun saat ini hasil penelitian menunjukkan angka kesintasan yang mampu mencapai hingga 10 tahun. (Jabbour, 2018). Hal yang sebaliknya terjadi di Indonesia, angka kesintasan pasien LGK di Indonesia masih tergolong rendah dibanding dengan negara di Eropa dan Amerika. Pada tahun 2010, Reksodiputro mendapatkan hasil bahwa angka kesintasan pasien LGK hanya 66%, jauh lebih rendah dibandingkan angka kesintasan di luar negeri yang mencapai lebih dari 80% (Reksodiputro, 2010; Hughes, 2014;). Telah dilakukan beberapa penelitian untuk menilai hubungan respon terapi hematologi dengan kesintasan pasien LGK, namun jumlah penelitian masih terbatas dengan skala yang kecil. Penderita LGK meningkat tiap tahunnya tidak terkecuali di Indonesia, pengetahuan mengenai faktor-faktor prediktor akan membantu untuk perencanaan manajemen terapi yang tepat. Penelitian mengenai respon hematologi sebagai faktor prediktor kesintasan pasien LGK belum pernah dilakukan di Indonesia

Respon terapi sudah lama diteliti sebagai faktor prognostik di berbagai jenis kanker. Respon terapi pada LGK dibagi menjadi respon terapi hematologi, sitogenetik, dan molekuler. Respon terapi akan dievaluasi pada bulan ketiga, 6, dan 12. Respon

molekuler merupakan standar yang digunakan untuk manajemen pada pasien LGK. Respon terapi juga diketahui berhubungan dengan kesintasan pasien LGK. Pencapaian respons molekuler dini berhubungan dengan kesintasan 8 tahun pada pasien LGK dengan $P < 0,0001$. Respon terapi molekuler dinilai dengan menghitung kadar BCR ABL yang diperiksa melalui PCR. Metode ini membutuhkan biaya dan sumber daya yang tidak sedikit, sehingga masih sulit diterapkan secara menyeluruh di negara berkembang. Respon hematologi dinilai berdasarkan pemeriksaan darah tepi yang relatif lebih mudah dan murah. Marin pada 1998 pertama kali meneliti hubungan respon hematologi dengan kesintasan pada pasien LGK yang mendapatkan interferon. Faye mendapatkan bahwa terapainya respon hematologi komplet pada 3 bulan awal berhubungan dengan kesintasan pasien LGK ($p < 0,05$) (Faye, 2016). Oyekunle di Afrika melakukan penelitian pada 272 pasien dan mendapatkan hasil bahwa pencapaian respons hematologi komplet berhubungan dengan kesintasan 5 tahun pasien dengan $P < 0,0001$ (Oyekunle 2015). Pada penelitian di Meksiko tahun 2018 dengan 411 subyek penelitian didapatkan hasil bahwa respon hematologi pada 3 bulan awal berhubungan dengan kesintasan pasien LGK ($p < 0,001$) (Soria, 2018). Pengamatan respon terapi dilakukan pada tiga bulan awal setelah pemberian terapi dikarenakan tercapainya respon hematologi momplet ekuivalen dengan penurunan BCR ABL hingga $< 10\%$. Di Indonesia penelitian mengenai respon hematologi hanya terbatas pada paparan deskriptif mengenai proporsi pencapaian respon. Belum didapatkan adanya penelitian mengenai respon hematologi sebagai faktor prediktor pasien LGK.

Pada LGK terjadi translokasi kromosom 9 dan 22 yang akan menghasilkan gen BCR ABL. Gen ini akan mengakibatkan aktivitas tyrosine kinase konstitutif. Tyrosine kinase akan mengaktifkan berbagai macam jalur persinyalan. 3 jalur persinyalan utama yang telah banyak diteliti adalah jalur GRB2/SOS, jalur PI3K/AKT dan jalur JAK/STAT.

Jalur GRB2 akan mengaktifkan MAPK, Jalur PI3K/AKT akan mengaktifkan protein p53 dan menghambat protein p27 dan jalur JAK akan mengaktifkan protein STAT. Selain aktivasi berbagai macam jalur, tyrosine kinase juga mengganggu susunan protein skeletal sehingga mengganggu proses adesi protein. Berbagai macam jalur tersebut akan berakibat pada meningkatnya proliferasi dan terhambatnya apoptosis. Meningkatnya proliferasi dan terhambatnya apoptosis akan meningkatkan produksi *myeloid stem cell* yang berakibat peningkatan jumlah blast, leukosit dan trombosit. Peningkatan sel sel darah tersebut akan meningkatkan pooling sel pada sistem res dan berakibat terjadinya splenomegali. Jumlah leukosit, blast, trombosit dan splenomegali merupakan komponen-komponen yang dievaluasi pada pemantauan respon hematologi. Pada respon hematologi yang tidak tercapai bisa terjadi progresi klonal yang kemudian menjadi perburukan fase penyakit LGK menjadi fase akselerasi dan fase krisis blastik. Pada respon yang tidak tercapai, komponen seperti leukosit dan trombosit yang tinggi akan mengakibatkan aktivitas koagulasi yang meningkat baik melalui pembentukan Net, aktivasi trombin maupun terjadinya kerusakan epitel. Aktivitas koagulasi yang meningkat bisa menyebabkan peningkatan tromboemboli yang akan berpengaruh pada kesintasan. Pada pasien yang mencapai respon hematologi jika respon tersebut bisa terjaga dengan baik maka kesintasan pasien akan meningkat. Respon hematologi dapat menghilang dikarenakan kepatuhan minum obat yang kurang ataupun terjadinya perubahan dosis baik karena efek samping atau munculnya komorbid. Respon hematologi yang menghilang bisa juga disebabkan oleh mutasi.

Berdasarkan kajian di atas diperlukan data tentang kesintasan pasien LGK dan faktor prediktornya. Pada penelitian ini kami akan meneliti respons hematologi komplet 3 bulan sebagai faktor prediktor kesintasan. Penelitian ini memiliki masa pemantauan kesintasan lebih lama daripada penelitian serupa yang pernah dilakukan dengan masa

pemantauan pasien dari 2010 hingga 2018 .Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk peningkatan pelayanan di bidang hematologi di RSUD Dr. Soetomo seperti pemberian edukasi, pencegahan, manajemen tatalaksana, serta peningkatan dalam kualitas catatan medik pasien LGK di RSUD Dr. Soetomo.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah tercapainya respons hematologi komplet 3 bulan merupakan faktor prediktor kesintasan pada pasien leukemia granulositik kronik yang mendapat terapi imatinib di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis tercapainya respons hematologi komplet 3 bulan sebagai faktor prediktor kesintasan pada pasien LGK yang mendapatkan terapi imatinib di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik umum pasien LGK yang mendapatkan terapi imatinib di RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2. Menentukan distribusi pencapaian respons hematologi pada subjek penelitian
3. Menentukan kesintasan pada subjek penelitian yang mendapatkan terapi imatinib
4. Menentukan hubungan tercapainya respons hematologi komplet 3 bulan dengan kesintasan pada pasien LGK yang mendapatkan terapi TKI di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

1. Sebagai data awal untuk identifikasi kesintasan pasien LGK yang mendapatkan terapi imatinib
2. Menjajaki kemungkinan menggunakan respons hematologi lengkap sebagai prediktor kesintasan pada pasien LGK yang mendapatkan terapi imatinib
3. Hasil penelitian ini diharapkan bisa digunakan sebagai data dasar untuk melakukan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

1. Dapat membantu klinisi dalam menyeleksi dan memutuskan perubahan dosis atau penggantian regimen TKI pada pasien LGK yang tidak mencapai respons hematologi lengkap.
2. Menjadi dasar pemberian edukasi dan informasi pada pasien dan keluarga tentang kemungkinan kesintasan bagi pasien pasien LGK yang tidak mencapai respons hematologi lengkap.

1.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian

1. Pasien mendapatkan informasi yang lebih dini tentang kemungkinan kesintasan paska pemberian imatinib
2. Pada pasien yang tidak mencapai respon hematologi lengkap dapat dipertimbangkan perubahan dosis atau penggantian regimen TKI