

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Limfoma maligna merupakan keganasan primer kelenjar getah bening dan jaringan limfoid. Berdasarkan adanya sel Reed-Sternberg dibedakan menjadi limfoma Hodgkin (LH) dan limfoma non-Hodgkin (LNH) (Kemenkes, 2015a). Satu dari sepuluh keganasan terbanyak di dunia yaitu limfoma maligna dengan prevalensi 3,37% dari seluruh keganasan yang ada. Insidensinya di seluruh dunia meningkat 3-4% dalam 4 dekade terakhir dengan insiden LNH 6% pada laki-laki dan 4,1% pada wanita (Mengko & Surarso, 2009; Kemenkes, 2015a; Pufall, 2015; Setyowati *et al.*, 2017). *The American Cancer Society* tahun 2019, memperkirakan terdapat 74.200 kasus baru (4.2 %) dan 19.970 (3.3 %) di antaranya meninggal dunia akibat LNH serta harapan hidup 5 tahun ke depan sebesar 72 % (ACS, 2019). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013, angka kejadian limfoma di Indonesia sebesar 0.06% dengan estimasi 14.905 pasien dan 2.296 pasien diantaranya berasal dari Provinsi Jawa Timur (Kemenkes, 2015a; Setyowati *et al.*, 2017). Data ini menunjukkan LNH merupakan keganasan yang banyak terjadi dengan tingkat mortalitas yang cukup dan usia harapan hidup yang tinggi. Modalitas terapi pada pasien LNH yaitu kemoterapi dan radiasi. Pilihan

kemoterapi lini pertama yaitu kombinasi siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, dan prednison (CHOP) (Kemenkes, 2015b; NCCN, 2019).

Agen kemoterapi CHOP pada LNH memiliki efek samping yang tidak diinginkan salah satunya yaitu hiperglikemia (NCI, 2017; NCCN, 2019). Hiperglikemia merupakan kondisi peningkatan glukosa darah lebih dari normal yang dapat berkembang secara kronis progresif menjadi penyakit metabolik yaitu diabetes melitus (DM). Penelitian di Jepang tahun 2013 menyatakan 32.5% pasien limfoma non-Hodgkin (LNH) tanpa riwayat DM yang mendapatkan kemoterapi CHOP akan berkembang menjadi DM (Lee *et al.*, 2013). Pada tahun yang sama, penelitian di Meksiko menyatakan 40.6% kejadian DM pada pasien LNH dan leukemia limfoblastik akut disebabkan penggunaan glukokortikoid dosis tinggi terkait kemoterapi (Gonzalesz *et al.*, 2013). Pada tahun 2018, penelitian di USA menyatakan 47% pasien LNH mengalami episode hiperglikemia pada minggu pertama setelah dilakukan kemoterapi RCHOP atau REPOCH (Lamar *et al.*, 2018).

Kondisi hiperglikemia sangat berpengaruh pada kualitas sumber daya manusia dan berdampak pada peningkatan biaya kesehatan yang cukup besar (Perkeni, 2019a; IDF, 2017). Di era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) ini, pengelolaan pembiayaan kesehatan diusahakan seefektif dan seefisien mungkin. Hiperglikemia terkait kemoterapi dapat menimbulkan komplikasi akut berupa infeksi, sepsis, ketoasidosis (3,6 %), hiperosmolar non-ketotik (7,2 %), sindrom akut hiperglikemia, dan dehidrasi (Harris *et al.*, 2013; Brady *et al.*, 2014; Rowbottom *et al.*, 2015;

Flory & Farooki, 2016; Jeong *et al.*, 2016). Selain itu, hiperglikemia dapat mempengaruhi keberhasilan kemoterapi, tingkat kekambuhan kanker, dan resistensi terhadap agen kemoterapi. Kendali glukosa darah saat kemoterapi menjadi penting terkait peningkatan angka keberhasilan terapi dan angka harapan hidup pasien kanker (Mitri *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2014; Rowbottom *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2016).

Pada LNH terjadi inflamasi kronis yang berhubungan dengan peningkatan stress oksidasi, peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), dan peningkatan sitokin pro-inflamasi. Hal ini menyebabkan perubahan ke arah keganasan (Lightfoot *et al.*, 2006). Selain itu, hiperglikemia juga menyebabkan produksi ROS meningkat melalui mekanisme stres oksidatif, *advanced glycation end products* (AGEs), dan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan kematian sel baik secara autofagia patologis atau apoptosis termasuk pada sel β pankreas (Kaneto *et al.*, 2009; Volpe *et al.*, 2018).

Mekanisme hiperglikemia pada penggunaan kemoterapi CHOP melalui berbagai mekanisme dengan dominasi mekanisme dari penggunaan kortikosteroid. Siklofosamid melalui mekanisme kerusakan imunologis sel β pankreas (Sharma *et al.*, 2016). Doksorubisin menyebabkan perburukan signaling insulin, atrofi otot, menginduksi pro-inflamasi, dan menginduksi metabolisme glikolitik anaerobik di otot rangka (Supriya *et al.*, 2016). Kortikosteroid melalui penurunan regulasi *glucose transporter type 4* (GLUT-4) di membran sel (Jeong *et al.*, 2016), peningkatan glukoneogenesis, resistensi insulin pada sel otot dan jaringan

adiposa, disfungsi sel β pankreas, peningkatan preteolisis dan lipolisis, serta penghambatan enzim 11- β hidroksisteroid dehidrogenase tipe 1 (Oyer *et al.*, 2006; Srokowski *et al.*, 2009; Harris *et al.*, 2013; JBDS, 2014; Raalte & Diamant, 2014). Evaluasi peningkatan glukosa darah lebih sering dijumpai pada post prandial dibandingkan pada saat puasa disebabkan dominasi mekanisme hiperglikemia melalui jalur penggunaan kortikosteroid (Gonzales *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lamar *et al.*, 2018).

Saat ini di Indonesia pemeriksaan rutin profil glikemik selama kemoterapi belum dimasukkan dalam panduan monitoring kemoterapi. Perbaikan profil glikemik diharapkan dapat menurunkan komplikasi terkait LNH dan hiperglikemia sehingga menurunkan morbiditas, mortalitas, serta berefek pada penurunan pembiayaan JKN. Untuk dapat mendeteksi dini kejadian hiperglikemia pada pasien LNH non DM yang menjalani kemoterapi CHOP, maka dilakukan penelitian terhadap pasien LNH di RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebagai rumah sakit rujukan pasien kanker di Indonesia Timur. Komponen yang dinilai adalah profil glikemik berupa kadar glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP) ketika pasien sebelum dilakukan kemoterapi dan evaluasi sesudah mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perubahan profil glikemik pasien LNH non DM pada pemberian kemoterapi CHOP yang pertama di Unit Rawat Inap Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menentukan perubahan profil glikemik pasien LNH non DM sebelum dan hari ke-6 mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama di Unit Rawat Inap Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik umum pada sampel penelitian yang mendapatkan kemoterapi CHOP.
2. Mengetahui kadar glukosa darah pada pasien LNH non DM sebelum makan pagi, sebelum makan siang, sebelum makan malam, dan sebelum tidur malam saat mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama pada hari ke-1, 2, 3, 4, dan 5.
3. Menentukan perbedaan kadar glukosa darah puasa pada pasien LNH non DM pada hari sebelum kemoterapi atau hari ke 1 dan hari ke 6 mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama.
4. Menentukan perbedaan kadar glukosa darah 2 jam post prandial pada pasien LNH non DM pada hari sebelum kemoterapi atau hari ke 1 dan hari ke 6 mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama.
5. Mengetahui insidensi DM baru pasien LNH pada hari ke 6 sesudah mendapatkan kemoterapi CHOP yang pertama.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bagi ilmu pengetahuan

1. Tersedianya data mengenai profil glikemik pada pasien LNH sebelum dan sesudah kemoterapi CHOP yang pertama, khususnya di Unit Rawat Inap Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Sebagai landasan penelitian selanjutnya terkait profil glikemik pada pasien LNH sesudah kemoterapi CHOP.

1.4.2. Manfaat bagi pelayanan kesehatan

1. Hasil penelitian ini nantinya dapat dijadikan bahan pertimbangan untuk memeriksa profil glikemik (skrining) bagi pasien LNH di waktu yang tepat, karena gejala sulit terdeteksi.
2. Petugas kesehatan mendapat informasi tambahan mengenai profil glikemik pasien LNH sebelum dan sesudah kemoterapi CHOP.

1.4.3. Manfaat bagi subjek penelitian

1. Subjek penelitian mendapatkan pemeriksaan terhadap profil glikemik dan terpantau keamanan serta kesehatannya selama kemoterapi.
2. Subjek penelitian yang mengalami kelainan profil glikemik akan diperiksa secara langsung oleh tim peneliti untuk pemeriksaan lebih lanjut menentukan DM atau tidak serta intervensi yang sesuai agar memperbaiki prognosis penyakitnya.