

TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
VDBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	<i>Vitamin D Response Element</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Anak dengan kanker sangat berisiko terjadi sepsis karena kelemahan sistem imun (Pound, Johnston, Armstrong, Gaboury, & Menon, 2008). Menurut data *Union for International Cancer Control* (IOCC) setiap tahun terdapat sekitar 176.000 anak yang didiagnosis kanker (Kementerian Kesehatan, 2015). Menurut Riskesdas 2018 dalam panduan yang diluncurkan Kementerian Kesehatan RI, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 4,9% per 1.000 penduduk dan kanker menduduki peringkat ketujuh penyebab kematian (Kementerian Kesehatan, 2018), data dari RS kanker Darmas tahun 2010-2013, leukemia merupakan penyakit dengan jumlah kasus dan kematian terbanyak (Kementerian Kesehatan, 2015). Penelitian Widiaskara tercatat bahwa leukemia akut pada anak menduduki peringkat pertama penyebab keganasan pada anak dari tahun 1991-2000 di RSUD dr. Soetomo Surabaya sejumlah 524 kasus/59% dari seluruh keganasan (Permono & Ratwita, 2010). Penelitian di Amerika Serikat tahun 2006, dari 854 juta pasien yang dirawat terdapat 9% pasien kanker dan 2% dari semua yang dirawat adalah pasien kanker yang menderita sepsis. Rata-rata insidens sepsis adalah 1465 per 100.000 pasien kanker dibandingkan dengan 150 per 100.000 pasien tanpa kanker (dengan *relative risk* 9,8%) (Danai, 2006). Salah satu komplikasi akut yang paling penting pada pasien kanker adalah sepsis neutropenia. Keterlambatan pemberian antibiotika *broad* spektrum satu atau dua jam dapat

memperburuk keadaan, untuk itu diperlukan pemeriksaan diagnostik yang cepat dan akurat untuk menentukan sepsis. Biomarker yang telah banyak diteliti untuk mendiagnosis sepsis seperti CRP, IL-2, IL-6, TNF, sTREM-1 tetapi belum ada biomarker yang benar-benar spesifik dan sensitif untuk diagnosis sepsis. Kultur masih merupakan baku emas untuk diagnosis sepsis, namun hasil kultur membutuhkan waktu 2- 5 hari dan banyak hasil yang negatif (Mitchell, Hall, & Clarke, 2009). Salah satu biomarker yang telah lama digunakan untuk sepsis pediatrik adalah *C- Reactive Protein* (CRP), yang meningkat 4-6 jam setelah terpapar pemicu inflamasi namun bersifat tidak spesifik. CRP sebagai biomarker diagnostik yang dipakai tunggal, sensitivitas dan spesifisitas terbatas untuk membedakan antara infeksi bakteri dan infeksi nonbakteri. Prokalsitonin dapat disekresi oleh berbagai jaringan yang dapat meningkatkan level prokalsitonin di serum sehingga prokalsitonin dipercaya sebagai biomarker untuk membedakan sepsis dari SIRS. Prokalsitonin juga digunakan sebagai indikator sepsis dan bakteremia pada pasien anak yang menderita kanker dan febris neutropenia dan lebih akurat dibandingkan CRP (Lanziotti *et al.*, 2016). Akhir-akhir ini banyak penelitian yang meneliti tentang kadar *25 dihydroxyvitamin D* pada pasien kanker dan sepsis dengan hasil yang berbeda-beda. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa pada anak yang menderita kanker memiliki kadar *25 hydroxyvitamin D* yang rendah karena kurangnya paparan sinar matahari, kurangnya asupan makanan yang mengandung vitamin D dan pengaruh obat-obatan yang dikonsumsi (Sheikhpour, Sadri, Heydari, & Ghanizadeh, 2018) sedangkan penelitian vitamin D pada pasien anak dengan sepsis didapatkan hasil yang berbeda-beda yaitu ada yang meningkat dan

menurun pada keadaan sepsis. Hingga saat ini, peran *25 hydroxyvitamin D* sebagai penanda sepsis pada kanker anak yang menderita sepsis belum jelas.

Negara berkembang seperti Indonesia, penanganan sepsis pada pasien kanker sering terlambat karena terbatasnya sumber daya dan fasilitas yang memadai sehingga menyebabkan angka kematian karena sepsis sangat tinggi yaitu sekitar 25 % (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016). Bila dengan mengetahui perbedaan kadar vitamin D pada pasien kanker dengan dan tanpa sepsis dapat digunakan sebagai penanda untuk kejadian sepsis maka akan menyebabkan tatalaksana infeksi cepat, tepat dan efisien, biaya perawatan murah, angka kematian menurun dan angka *survival rate* meningkat (Pascale et al., 2016).

Vitamin D berperan penting pada banyak fungsi fisiologis yang berbeda. Fungsi utama dari vitamin D adalah untuk menjaga keseimbangan kalsium, fosfat dan mineralisasi tulang. Akhir-akhir ini banyak penelitian yang fokus pada efek baru dari vitamin D, seperti metabolisme glukosa, fungsi endotel dan modulasi imun yang dihubungkan dengan keadaan sepsis. Mekanisme dari Vitamin D pada peningkatan imunitas adalah kompleks, mekanisme ini mungkin memiliki peran penting dalam fungsi optimal sistem imun bawaan dengan menginduksi peptida antimikroba dalam sel epitel, neutrofil dan makrofag. *1,25-dihydroxyvitamin D3* yang diproduksi di ginjal, diproduksi juga oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh terutama selama infeksi (Cekmez et al., 2014). Vitamin D juga berperan penting pada kanker yaitu melibatkan berbagai mekanisme pengaturan dan interaksi pada tingkat sel, antara lain adalah efek

antiproliferatif, apoptosis, antiangiogenesis, prodiferensiasi, antiinflamasi/metabolisme prostaglandin, perbaikan DNA, autofagi dan efek terhadap sistem imun (Beker, Training, & Ozkan, 2013). Penelitian tentang status vitamin D pada 41 pasien anak yang baru terdiagnosis kanker di Divisi Hematologi Onkologi pediatric *University Hospital of Split* Kroasia pada tahun 2015 mengatakan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D sangat tinggi pada pasien kanker terutama pada tumor *solid*, sehingga hal ini berdampak negatif pada sistem imun pasien (Culic, Markic, & Konjevoda, 2018). Penelitian di RSUP Haji Adam Malik Medan tentang kadar *25-hydroxyvitamin D* sebagai penanda sepsis pada anak menyatakan bahwa kadar *25-hydroxyvitamin D* pada kelompok sepsis lebih rendah dibandingkan dengan kelompok nonsepsis dengan spesifisitas 92% dan sensitivitas 60%(Tjowanta, Yoel, & Lubis, 2017). Penelitian yang dilakukan di PICU *Medical college and Associated Group of hospitals*, Bikaner (Rajasthan) India tentang “Hubungan antara defisiensi vitamin D pada sepsis” menemukan hal yang sama yaitu kadar *25-hydroxyvitamin D* yang rendah berhubungan dengan sepsis (Ahmed et al., 2016). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Turki tahun 2014 yang menemukan bahwa serum *25-hydroxyvitamin D* lebih tinggi pada pasien anak yang sepsis dan kadar *25-hydroxyvitamin D* menurun setelah di terapi dengan antibiotik (Aydemir et al., 2014).

Melihat uraian diatas, ada peluang untuk melakukan penelitian perbandingan kadar *25-hydroxyvitamin D* pada pasien anak dengan kanker yang menderita sepsis dan tanpa sepsis. Anak dengan kanker lebih sering menderita sepsis daripada anak normal.

Hal ini disebabkan karena anak dengan kanker harus mendapatkan berbagai pengobatan seperti radioterapi, kemoterapi, operasi besar, neutropenia dan karakteristik tumor itu sendiri yang menyebabkan lebih mudah terkena sepsis. Anak dengan kanker juga memiliki tubuh yang lemah sehingga lebih sering berada di dalam ruangan sehingga paparan sinar UV berkurang, nafsu makan yang menurun juga menyebabkan *intake* 7 dehidrokolesterol dan esgosterol berkurang. Sel-sel kanker dapat menyebabkan terjadinya perubahan VDR yang mengakibatkan berkurangnya aktivitas transkripsi $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Enzim CYP27B1 yaitu suatu enzim yang diperlukan untuk konversi $25(\text{OH})\text{D}_3$ menjadi $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga menurun aktivitasnya. Hal ini mengakibatkan penurunan kadar kalsidiol dalam serum yang juga menyebabkan penurunan fungsi imunitas yang mengakibatkan lebih mudah terkena sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D* serum pada anak yang menderita kanker dengan dugaan sepsis dan tanpa sepsis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis kadar *25-hydroxyvitamin D* pada anak yang menderita kanker dengan dugaan sepsis dan tanpa sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar *25-hydroxyvitamin D* pada anak yang menderita tumor *solid* dengan dugaan sepsis dan tanpa sepsis.