

RESPON HEMATOLOGI PASIEN LEUKEMIA MIELOID KRONIK YANG MENDAPAT PENGobatan *TYROSINE KINASE INHIBITOR* SELAMA SETAHUN DI RSUP SANGLAH DENPASAR

I Made Bagus Ambara Putra¹, Renny A Rena², Ketut Suega²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

² Divisi Hematologi Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Leukemia Mieloid Kronik (LMK) merupakan kelainan keganasan mieloproliferatif yang sering terjadi, disebabkan oleh translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 yang menghasilkan cimerik onkogen yang disebut BCR-ABL, yaitu produk dari protein tirosin kinase yang menyebabkan pembelahan yang tidak terkontrol dari sel myeloid. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui respon hematologi pasien LMK yang mendapat pengobatan TKI selama setahun. Penelitian ini menggunakan rancangan metode deskriptif retrospektif yang bertempat di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar dari bulan Juli 2015 sampai November 2015. Dari 29 pasien yang menjadi responden, semua pasien terdiagnosis LMK. Pasien LMK ini di evaluasi selama setahun setelah menggunakan TKI untuk menentukan respon hematology. Evaluasi dilakukan dari awal terdiagnosis, 3 bulan, 6 bulan, 9 bulan, dan 12 bulan setelah menjalani terapi TKI. Informasi pasien diperoleh dari rekam medis dan wawancara pasien. Setelah di evaluasi didapatkan hasil rerata dari leukosit sebelum menjalani terapi TKI $227,59 \pm 22,03 \times 10^3/\text{mm}^3$ menjadi $14,61 \pm 3,45 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 12 bulan menjalani terapi TKI. Rerata hemoglobin sebelum menjalani terapi TKI $9,68 \pm 0,42\text{g/dL}$ menjadi $12,07 \pm 0,42 \text{ g/dL}$ setelah 12 bulan menjalani terapi TKI. Rerata trombosit sebelum menjalani terapi TKI $458,32 \pm 86,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ menjadi $276,79 \pm 29,68 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 12 bulan menjalani terapi TKI. Dari hasil studi dapat disimpulkan terjadinya perbaikan respon hematologi pasien LMK yang menjalani pengobatan TKI selama setahun. Terjadi penurunan rerata leukosit, peningkatan rerata hemoglobin, dan penurunan rerata trombosit.

Kata Kunci: Respon hematologi, Leukemia Mieloid Kronik, *Tyrosine Kinase Inhibitor*

HEMATOLOGY RESPONSE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENT WHO GETS TYROSINE KINASE INHIBITOR TREATMENT FOR A YEAR IN GENERAL HOPITAL CENTER SANGLAH DENPASAR

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is disorder that cause by reciprocal translocation in chromosome 9 and 22, that produce cimeric oncogene called BCR-ABL, which is the product of protein Tyrosine Kinase and cause uncontrolled proliferation of myeloid cell. The objective of this study is to determine the hematologic response of CML patient who received treatment TKI for a year. This study is Retrospective descriptive study which conduct at Sanglah General Hospital from july to November 2015. A total number of 29

patient were study, all of patient were diagnose as CML. Chronic Myeloid Leukemia patient evaluate to determine the hematologic response after use TKI for a year. Evaluate is done from the beginning diagnose, 3 month, 6 month, 9 month, and 12 month. The information obtaining from medical record and interviews. After evaluate, the mean result of leukocyte prior TKI therapy $227.59 \pm 22.03 \times 10^3/\text{mm}^3$ be $14.61 \pm 3.45 \times 10^3/\text{mm}^3$ after 12 months receive TKI. The mean hemoglobin prior TKI $9.68 \pm 0.42\text{g/dL}$ be $12.07 \pm 0.42\text{g/dL}$ after 12 month receive TKI. The mean thrombocyte prior TKI $458.32 \pm 86.35 \times 10^3/\text{mm}^3$ be $276.79 \pm 29.68 \times 10^3/\text{mm}^3$ after 12 month receive TKI.

From the result of this study can conclude an improvement of hematologic response CML patient who receive TKI for a year. Decrease in the mean leukocyte, an increase in the mean hemoglobin, and decrease in the mean thrombocyte.

Key Word : *Hematologic Response, Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitor*

PENDAHULUAN

Leukemia Mieloid Kronik (LMK) merupakan kelainan keganasan mieloproliferatif yang sering terjadi, disebabkan oleh translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 yang menghasilkan cimerik onkogen yang disebut BCR-ABL, yaitu produk protein tirosin kinase dan mengakibatkan proliferasi yang tidak terkontrol dari sel mieloid.¹

Angka kejadian LMK sekitar 1-2 dari 100.000 orang dewasa.¹ Sekitar 15% kasus leukemia baru terdiagnosis pada orang dewasa dengan onset umur 40-60 tahun. Angka kejadian di Amerika Serikat sekitar 5000 kasus. Prevalensinya meningkat setiap tahun (pada tahun 2000 angka mortalitasnya 1-2%); diperkirakan menjadi 80000 kasus pada tahun 2013,

dan akan menjadi 180000 kasus pada tahun 2030.²

Leukemia mieloid kronik ditandai dengan kadar sel darah putih (leukosit) yang tinggi, splenomegali, penurunan berat badan, letargi, dan anemia. Leukemia mieloid kronik dapat dibagi menjadi 3 fase berdasarkan gambaran klinis dan patologiannya. Fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blastik.³

Tahun 1960 Rudkin et al. secara konsisten mendeteksi kromosom abnormal pada LMK, yang disebut philadelphia (Ph) kromosom. Philadelphia kromosom merupakan hasil dari translokasi resiprokal, yang melibatkan protonkogen ABL pada kromosom 9 dan BCR (*Break Cluster Region*). Translokasi ini membentuk fusi gen BCR/ABL, yang dipercaya secara prinsip sebagai

penyebab LMK, dan dianggap sebagai *hallmark* dari penyakit ini.⁴

Belakangan ini berkembang terapi baru untuk pengobatan pasien LMK, yaitu *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI). Molekul kecil TKI berkembang pada target onkoprotein BCR-ABL yang abnormal pada penyakit LMK. *Tyrosine kinase inhibitor* merubah perjalanan natural dari penyakit ini, meningkatkan harapan hidup sekitar 10 tahun dari 20% sampai 80-90%.²

Pada pasien LMK yang menggunakan TKI, idealnya mencapai *Complete Hematological Response* (CHR) setelah 3 bulan menjalani terapi dan dipertahankan selama terapi. Mengingat banyaknya pasien LMK yang dirawat di RSUP Sanglah, dalam penelitian ini membahas respon hematologi pasien LMK yang mendapat pengobatan TKI selama setahun di RSUP Sanglah. Manfaat yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah untuk lebih memahami apa itu Leukemia Mieloid Kronik serta respon pengobatan pasien LMK yang menggunakan terapi TKI.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif. Penelitian

ini bertempat di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, dari bulan juli 2015 sampai November 2015. Total 29 pasien LMK menjadi responden dalam penelitian ini.

Populasi target dari penelitian ini adalah seluruh pasien leukemia mieloid kronik di RSUP Sanglah Denpasar yang berjumlah 40 orang. Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien leukemia mieloid kronik yang mendapat pengobatan TKI selama setahun dan telah melakukan pemeriksaan darah lengkap di RSUP Sanglah Denpasar. Metode pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *total sampling*.

Definisi Operasional Variabel pada penelitian ini, yaitu:

1. Leukemia Mieloid Kronik (LMK) merupakan kelainan keganasan mieloproliferatif yang sering terjadi, disebabkan oleh translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 yang menghasilkan cimerik onkogen yang disebut BCR-ABL (Hari Menon, 2013).
2. Respon Hematologi lengkap adalah normalnya pemeriksaan darah lengkap, usapan darah tepi, dan

normalnya limfa dalam pemeriksaan fisik (Ibrahim C.haznedaroglu, 2014).

3. *Tyrosine kinase inhibitor*, kelas molekul kecil target tirosin kinase (TK), terutama tirosin kinase BCR-ABL, yang menyebabkan leukemia transformasi dan leukemia dengan karakteristik Ph⁺ hematopoietik stem sel (Michele Baccarani, et al. 2014).
4. Darah Lengkap adalah pemeriksaan laboratorium dalam penegakan diagnosis LMK.

Pasien yang menjadi responden dalam penelitian ini, akan diwawancara dan dilihat rekam medisnya selama setahun. Setelah itu, dievaluasi hasil pemeriksaan darah lengkap pasien LMK dari awal terdiagnosis, 3 bulan, 6 bulan, 9 bulan, dan 12 bulan setelah mendapat pengobatan TKI. Data yang telah terkumpul akan digunakan untuk

menganalisis respon hematologi pasien LMK, yaitu sel darah putih (leukosit), hemoglobin, dan trombosit. Selanjutnya, data akan dimasukkan dalam *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 21. Setelah itu, akan dianalisis menggunakan *statistic deskriptif* sehingga hasil dari pengolahan dapat dilihat.

HASIL

Karakteristik Sampel

Dari 29 orang pasien ini, terdapat 19 orang (65,5%) pasien lelaki dan 10 orang (34,5%) pasien perempuan. Rasio antara pasien lelaki dan perempuan, yaitu 1,9:1orang. Rentang umur pasien LMK di RSUP Sanglah Denpasar berkisar antara umur 18 -75 tahun, dengan rerata umur 36,76±13 tahun. Gejala klinis awal yang di alami pasien LMK pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut.

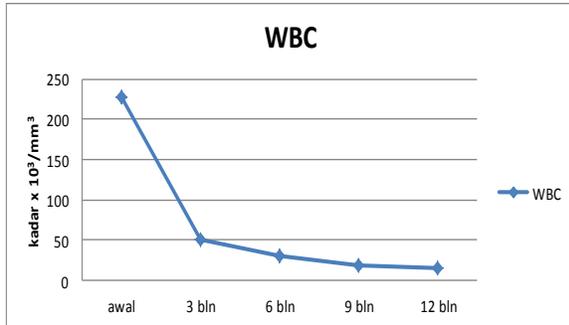
Tabel 1. Gejala Klinis Awal Pasien Leukemia Mieloid Kronik

Klinis awal	Nilai	Mean±SD
Demam		1,31 ± 0,09 orang
Ya	20 orang (69%)	
Tidak	9 orang (31%)	
Penurunan Berat Badan		1,00 ± 0 orang
Ya	29 orang (100%)	
Tidak	0 orang (0%)	
Anemia		1,21 ± 0,08 orang
Ya	23 orang (79,3%)	
Tidak	6 orang (20,7%)	
Pendarahan		1,69 ± 0,09 orang
Ya	9 orang (31%)	
Tidak	20 orang (69%)	
Splenomegali		1,03 ± 0,03 orang
Ya	28 orang (96,6%)	
Tidak	1 orang (3,4%)	
Hepatomegali		1,90 ± 0,06 orang
Ya	3 orang (10,3%)	
Tidak	26 orang (89,7%)	

Respon hematologi

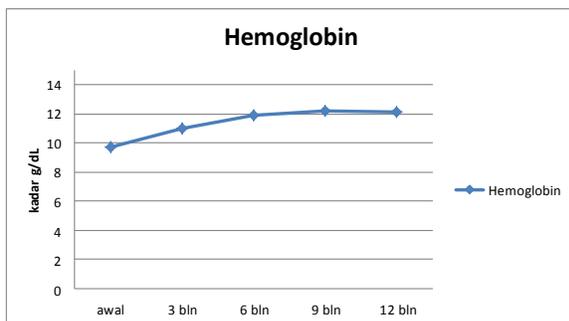
Penelitian ini menggambarkan respon hematologi dari 29 pasien LMK yang mendapat pengobatan TKI selama setahun di RSUP Sanglah Denpasar. Respon hematologi pasien LMK pada penelitian ini

di nilai dengan mengukur kadar sel darah putih, hemoglobin, dan trombosit. Kadar dari ketiga komponen darah pasien LMK dari awal diagnosis sampai setahun setelah menggunakan terapi TKI dapat dilihat pada gambar berikut.



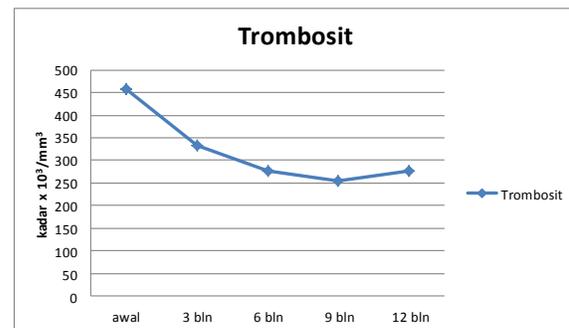
Gambar 1. Respon Sel Darah putih Pasien LMK Yang Mendapat Pengobatan TKI Selama 12 Bulan

Dari grafik di atas dapat dilihat kadar sel darah putih, dari rata-rata wbc $227,59 \pm 22,03 \times 10^3/\text{mm}^3$ saat awal diagnosis menjadi $50,00 \pm 13,29 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 3 bulan, lalu rerata wbc menjadi $30,08 \pm 8,58 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 6 bulan mendapat pengobatan TKI. Setelah 9 dan 12 bulan mendapat pengobatan TKI rerata wbc menjadi $18,55 \pm 6,13 \times 10^3/\text{mm}^3$ saat 9 bulan dan $14,61 \pm 3,45 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 12 bulan mendapat pengobatan TKI.



Gambar 2. Respon Hemoglobin Pasien LMK Yang Mendapat Pengobatan TKI Selama 12 Bulan

Dari grafik di atas dapat dilihat pada awal diagnosis rerata hemoglobin $9,68 \pm 0,42$ g/dL, setelah 3 bulan mendapat pengobatan TKI rerata hemoglobin menjadi $10,99 \pm 0,48$ g/dL, rerata hemoglobin meningkat menjadi $11,94 \pm 0,48$ g/dL setelah 6 bulan mendapat pengobatan TKI. Setelah 9 dan 12 bulan mendapat pengobatan TKI rerata kadar hemoglobin menjadi $12,16 \pm 0,42$ g/dL dan $12,07 \pm 0,42$ g/dL.



Gambar 3. Respon Trombosit Pasien LMK Yang Mendapat Pengobatan TKI Selama 12 Bulan

Dari grafik di atas dapat dilihat pada awal diagnosis rerata trombosit pasien LMK $458,32 \pm 86,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ menjadi $333,93 \pm 52,03 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 3 bulan, dan rerata trombosit menjadi $276,16 \pm 42,55 \times 10^3/\text{mm}^3$ setelah 6 bulan mendapat pengobatan TKI. Setelah 9 bulan rerata trombosit menjadi $253,81 \pm 28,89 \times 10^3/\text{mm}^3$ dan setelah 12 bulan rerata trombosit menjadi $276,79 \pm 29,68 \times 10^3/\text{mm}^3$.

PEMBAHASAN

Dalam pengobatan pasien LMK ada beberapa respon yang harus dilihat, yaitu respon hematologi, molekular, dan sitogenetik. Penelitian ini hanya membahas respon hematologi dari pasien LMK yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar, jadi yang dimaksud dengan *Complete Hematological Response* (CHR) adalah normalnya pemeriksaan darah lengkap, usapan darah tepi, dan normalnya limfa dalam pemeriksaan fisik.⁵ Menurut NCCN Guideline ada beberapa kriteria yang harus dipenuhi untuk mencapai CHR, yaitu⁶

- Normalnya usapan darah tepi dengan jumlah wbc kurang dari $10 \times 10^3/\text{mm}^3$
- Platelet kurang dari $450 \times 10^3/\text{mm}^3$
- Tidak adanya sel imatur seperti, mielosit, promielosit, atau blast pada darah tepi
- Tidak adanya tanda dan gejala penyakit dengan tidak adanya splenomegali.

Complete Hematological Response dalam pengobatan jangka panjang idealnya dicapai setelah 3 bulan menjalani terapi TKI dan dipertahankan selama pengobatan.⁵ Dalam penelitian ini hanya 11 orang (37,9%) pasien yang memenuhi kriteria CHR dalam rentang waktu dari awal

diagnosis dan setelah 3 bulan menjalani pengobatan TKI. Dalam rentang waktu dari awal diagnosis dan setelah 6 bulan menjalani pengobatan TKI, terdapat 15 orang (51,7%) pasien yang dapat mencapai CHR. Jumlah pasien LMK yang mencapai CHR meningkat setelah 9 bulan mendapat pengobatan TKI menjadi 18 orang (62%), dan setelah 12 bulan mendapat pengobatan TKI jumlah pasien LMK yang mencapai CHR menjadi 17 orang (58,6%).

Berdasarkan penelitian retrospektif dari *Glivec International Patient Assistance Program* (GIPAP) di Rumah Sakit Ruijin, Shanghai dari 151 pasien LMK fase kronik yang di amati selama 21,5 bulan mencapai CHR 96,9%.⁶ Penelitian Mohzen Rasavi juga menyebutkan dari 21 pasien LMK fase kronik 90% menunjukkan pasien LMK mencapai CHR dengan rerata konsumsi imatinib selama 28,8 bulan.⁸ Besarnya persentase pasien LMK yang mencapai CHR pada penelitian Yu Zhu and Si-Xian Qian (96,9%) dan penelitian Mohzen Rasavi (90%) yang berbeda dengan besarnya pasien LMK yang mencapai CHR pada penelitian ini (62%) mungkin disebabkan oleh perbedaan waktu pemantauan pasien LMK, yaitu hanya 12 bulan pada penelitian ini dan 21,5 bulan pada penelitian Yu Zhu and Si-Xian Qian

serta 28,8 bulan pada penelitian Mohzen Rasavi. Perbedaan ini juga mungkin disebabkan karena perbedaan suku bangsa, dimana penelitian ini dilakukan di Bali, Indonesia dan penelitian Yu Zhu and Si-Xian Qian di china serta penelitian Mohzen Rasavi di Mumbai, India.

Menurut penelitian Michael R. Savona dan Giuseppe Saglio menyatakan, walaupun imatinib merupakan pengobatan yang paling efektif untuk pasien LMK fase kronis yang baru terdiagnosis, beberapa pasien memerlukan pengobatan alternatif karena intoleransi atau resistensi. Yang dimaksud dengan pengobatan alternatif adalah TKI generasi setelah imatinib, seperti nilotinib, dasatinib, bosutinib, dan ponatinib yang memiliki efektivitas yang baik untuk mutasi dari mutasi gen BCR-ABL.⁹ Sedangkan berdasarkan penelitian Ibrahim C. Haznedaroglu, jika *Complete Hematology Response* yang tidak tercapai pada stadium LMK manapun, menandakan penyakit LMK sudah menjadi lebih progresif.⁵ Tidak tercapainya CHR pada pasien LMK dalam penelitian ini, mungkin berhubungan dengan pernyataan di atas, karena pasien LMK di RSUP Sanglah Denpasar sebagian besar menggunakan imatinib sebagai lini pertama dalam pengobatan pasien LMK. Sehingga mungkin terjadi intoleransi atau resistensi

terhadap imatinib. Namun sekarang banyak pasien LMK di RSUP sanglah sudah diberikan TKI generasi kedua, seperti nilotinib sebagai terapi lini pertama.

Selain faktor-faktor di atas ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan tidak tercapainya CHR pasien LMK pada penelitian ini, seperti tidak taatnya pasien dalam meminum obat TKI, dan pasien wanita hamil yang menghentikan pengobatan TKI.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar pada pasien Leukemia Mieloid Kronik yang menjalani pengobatan TKI selama setahun dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat 29 orang pasien leukemia mieloid kronik di RSUP Sanglah Denpasar, dengan 19 orang pasien lelaki dan 10 orang perempuan. Dari 29 orang pasien tersebut rerata umur seluruh pasien sekitar 37 tahun.
2. Respon hematologi pasien LMK di RSUP Sanglah Denpasar dari awal terdiagnosis sampai 12 bulan memakai TKI, terlihat kecenderungan terjadi penurunan leukosit, peningkatan hemoglobin, dan penurunan trombosit.
3. Berdasarkan kriteria CHR, pada penelitian ini hanya 58% dari pasien LMK yang

mampu mencapai CHR dalam 12 bulan. Dimana seharusnya CHR sudah harus dicapai sejak 3 bulan pemakaian TKI.

4. Tidak tercapainya CHR pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh banyak factor, seperti faktor infeksi, ketidaktaatan dalam mengkonsumsi obat, resistensi obat, dan ketersediaan obat yang tidak mencukupi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hari Menon. 2013. Issues in current management of chronic myeloid leukemia: Importance of molecular monitoring on long term outcome. South Asian Journal of Cancer.
2. Elias Jabbour and Hagop Kantarjian. 2012. Chronic myeloid leukemia : 2012 Update on diagnosis, monitoring, and management. Continuing medical education activity in American Journal of Hematology.
3. Vivian M. Rumjanek. et al. 2013. Multidrug resistance in chronic myeloid leukemia: how much can we learn from MDR-LMK cell lines?. Bioscience Report.
4. Ewelina Trela. et al. 2014. Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Twilight of the Imatinib Era?. ISRN Oncology.
5. Ibrahim C. Haznedaroglu. 2014. Monitoring the Response to Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (CML). Mediterranean Journal of Hematology and Infection Disease.
6. Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline). 2015
7. Yu Zhu and Si-Xuan Qian. 2014. Clinical efficacy and safety of imatinib in the management of Ph⁺ chronic myeloid or acute lymphoblastic leukemia in Chinese Patient. Dovepress: open access to scientific and medical research
8. Mohzen Razavi. 2010. Hematologic and Molecular Responses to Generic Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. The journal for laboratory professionals
9. Michael R. Savona and Giuseppe Saglio. 2013. Identifying the Time to Change BCR-ABL Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Acta Hematologica