

Peran Eritropoietin pada Anemia Akibat Keganasan pada Anak

Reni Suryanty, Nelly Rosdiana, Bidasari Lubis

Anemi relatif sering terjadi pada kasus keganasan hematologi atau tumor padat, namun penyebab anemia belum jelas diketahui. Eritropoietin merupakan suatu glikoprotein hormon yang dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel progenitor darah merah. Salah satu penanganan anemia yaitu pemberian transfusi yang mempunyai banyak risiko diantaranya risiko transmisi infeksi, hemolitik, non- hemolitik, penumpukan besi dan penekanan produksi eritropoietin endogen. Dipertimbangkan pemberian eritropoietin eksogen (*human recombinan erythropoietin*) yang identik dengan eritropoietin endogen pada keganasan terutama yang mendapat kemoterapi bila Hb \leq 10 g/dL dengan dosis 150 U/kg BB 3x seminggu selama 4 minggu dan dosis dapat ditingkatkan hingga 300 U/kg BB dan diberikan selama 4 - 8 minggu. Diperlukan pemeriksaan secara periodik terhadap kadar besi, TIBC, (*total iron binding capacity*) saturasi transferin dan feritin. Rhu-EPO dipasaran yaitu epoetin alfa dan beta. Efek samping Rhu-EPO antara lain hipertensi, nyeri kepala, nyeri tulang, mual, edem, lemah dan diare. Dilaporkan pada epoetin beta relatif jarang terjadi hipertensi dan dilaporkan tentang terjadinya kasus *pure red cell aplasia* pada pemberian epoetin alfa (*eprex*).

Kata kunci : keganasan, anemia, eritropoietin

Anemia adalah berkurangnya sel darah merah atau konsentrasi hemoglobin akibat gangguan keseimbangan antara kehilangan sel darah merah dan gangguan produksi.¹ Anemia relatif lebih sering terjadi pada pasien dengan keganasan hematologi atau tumor padat. Penyebab anemia pada keganasan masih belum jelas diketahui, tetapi pada kebanyakan kasus dapat disebabkan akibat pengobatan, latar belakang penyakit

ataupun keduanya yang berpengaruh terhadap respon produksi eritropoietin.¹⁻³

Untuk mengatasi anemia dan mengurangi kebutuhan transfusi yang berulang pada kasus keganasan maka Brumariu dkk⁴, Ludwig dkk⁵, mempertimbangkan penggunaan pemberian eritropoietin eksogen (*recombinant human erythropoietin* = rhu - EPO) karena pemberian transfusi darah mempunyai risiko transmisi infeksi (*transfusion transmitted disease*) dan dapat menyebabkan risiko hemolitik, non hemolitik, penumpukan besi, immunosupresi, serta menekan produksi eritropoietin endogen.^{4,5}

Recombinant human erythropoietin (rhu-EPO) mengandung protein kecil yang tersusun dari 165 amino acid glycoprotein yang merupakan hasil rekayasa genetik (*recombinant DNA technology*) yang indentik eritropoietin endogen,^{1,4} merupakan asam amino dan mempunyai dampak merangsang maturasi retikulosit

Alamat korespondensi:

Dr. Nelly Rosdiana, SpA.
Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RS HAM Jalan Bunga Lau No.
17 Medan.
Telepon: (061) 8361721, Fax: (061) 8361721.

dr. Reni Suryantii PPDS IKA FK – USU / RSHAM, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Medan

menjadi eritrosit pada sel induk di sumsum tulang, meningkatkan jumlah eritrosit dan selanjutnya meningkatkan cadangan oksigen serta memperbaiki kemampuan penyebaran oksigen.¹

Eritropoiesis

Eritropoiesis merupakan proses pembentukan sel darah merah. Sel darah merah berfungsi sebagai pengangkut oksigen ke jaringan dan mengikat CO₂ dari jaringan. Dalam keadaan normal eritropoiesis memerlukan 3 faktor yaitu (1) stem sel hematopoetik, (2) sitokin spesifik, *growth factor* dan hormonal regulator, serta (3) hematopoietik yang mempengaruhi *micro-environment* yang merupakan stroma pendukung dan interaksi sel dengan sel yang diikuti proliferasi dan diferensiasi hematopoetik sel stem dan mempengaruhi *erythroid progenitor* yang akhirnya menghasilkan sel darah merah yang matur.

Proliferasi dan maturasi ini diatur oleh sitokin termasuk eritropoietin sebagai faktor yang terpenting dalam mekanisme ini. Bila terjadi hipoksia, nefron ginjal akan merespons dengan memproduksi eritropoietin. Eritropoietin (EPO) merupakan suatu glikoprotein hormon dengan berat molekul 30 – 39 kD yang akan terikat pada reseptor spesifik progenitor sel darah merah yang selanjutnya memberi sinyal merangsang proliferasi dan diferensiasi.⁶ Sebaliknya bila terjadi peningkatan volume sel darah merah di atas normal misalnya oleh karena transfusi, aktivitas eritropoietin di sumsum tulang akan berkurang.^{1,2,7}

Eritropoietin terutama dihasilkan oleh *peritubular interstitial (endothelial)* ginjal (\pm 90%) dan sisanya (10-15%) dihasilkan di hati.^{1,2,4,7,8} Produksi EPO akan meningkat pada keadaan anemia ataupun hipoksia jaringan.⁷⁻⁹

Patofisiologi Anemia Keganasan

Anemia merupakan kelainan hematologi yang paling sering ditemukan pada pasien keganasan anak dan mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap klinis dan kualitas hidup pasien. Faktor-faktor seperti tipe, stadium, jenis keganasan dan intensitas kemoterapi atau radiasi serta komplikasi pengobatan seperti infeksi, sepsis mendukung terjadinya anemia ini. Beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan terjadinya anemia

pada keganasan.

- Kerusakan sumsum tulang karena pengaruh langsung keganasan itu sendiri (*bone marrow replacement*).^{7,10,11}
- Kemoterapi dapat menyebabkan dan memperburuk anemia dengan cara menurunkan atau mengurangi produksi eritropoietin atau sensitivitas terhadap hormon ini dan merusak sel progenitor serta hematopoietik yang matur, sementara terapi radiasi menyebabkan kerusakan pada sumsum tulang.^{7,12}
- Kehilangan darah dan defisiensi nutrisi merupakan faktor pendukung timbulnya anemia pada pasien keganasan anak.
- Metastase ke sumsum tulang dapat menimbulkan kerusakan dan destruksi sel progenitor, mengganggu lingkungan mikro dan produksi sel deret eritrosit.¹²
- Adanya gangguan yang diperantarai oleh sitokin (*cytokine associated syndrome*). Dalam hal ini tumor berinteraksi dengan sistem imun sehingga menyebabkan produksi sitokin yang berlebihan (*inflammatory cytokine*) seperti interleukin-1, interleukin-6 dan *tumor necrosis factor α* .

Sitokin – sitokin ini dapat mengganggu formasi koloni eritroid dalam merespon eritropoietin, penurunan masa hidup (*life span*) eritrosit, mengganggu/menghalangi produksi eritropoietin dan mencegah penggunaan besi.^{7,12}

Anemia keganasan adalah *normochromic normocytic* pada umumnya merupakan anemia ringan (Hb > 9 g/dL) dan jarang Hb < 7 g/dL. Konsentrasi besi serum dan kapasitas ikat besi total (TIBC) menurun, pemeriksaan morfologi sumsum tulang terhadap *erythroid precursor* tampak normal.^{12,13}

Penggunaan Human Erythropoietin Recombinant (rhu-EPO)

Pada tahun 1989 FDA (*Food and drug administration*) menyetujui penggunaan eritropoietin rekombinan pada anemia oleh karena gagal ginjal kronik.^{1,15,16} Beberapa peneliti menggunakan eritropoietin rekombinan tersebut sebagai alternatif transfusi pada pasien keganasan, prematuritas, atau penyakit kronik.¹⁶

Penggunaan eritropoietin pada anak dengan keganasan masih terbatas, terutama studi dilakukan pada pasien dewasa.¹⁶ Penelitian awal menunjukkan

penggunaan eritropoietin pada pasien keganasan dengan dosis dan jadwal yang berbeda. Berdasarkan beberapa penelitian tersebut ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) dan ASH (*American Society of Hematology*) pada 1997 mulai mendiskusikan panduan praktis klinis penggunaan rhu-EPO pada pasien keganasan. Rekomendasi yang dianjurkan sebagai berikut.¹⁵

1. Pemberian rhu-EPO pada pasien anemia yang disebabkan kemoterapi apabila kadar Hb \leq 10 g/dL. Transfusi sel darah merah pada keadaan anemia berat merupakan pilihan pengobatan.
2. Rhu-EPO digunakan bila kadar Hb \leq 10 g/dL dan tergantung keadaan klinis. Transfusi darah merah dapat merupakan pilihan pengobatan pada keadaan klinis yang berat.
3. Rhu-EPO diberikan secara subkutan 3 kali per minggu dengan dosis awal 150 U/kg paling sedikit 4 minggu. Dosis dapat ditingkatkan hingga 300 U/kg dan dapat diberikan selama 4 – 8 minggu; dosis total per minggu 40.000 U.
4. Apabila terapi dengan rhu-EPO tidak memberi respons setelah 6 – 8 minggu yaitu peningkatan kadar Hb kurang dari 1 – 2 g/dL dianggap terapi tersebut tidak berhasil dan dipertimbangkan untuk menghentikan pengobatan. Pemeriksaan progresifitas tumor atau kemungkinan defisiensi besi perlu dilakukan.
5. Apabila kadar Hb telah mendekati 12 g/dL maka dosis rhu-EPO harus dikurangi untuk menjaga kestabilan kadar tersebut. Jika kadar Hb turun mendekati 10 terapi awal dapat dimulai kembali.
6. Pemeriksaan secara periodik kadar besi, TIBC, saturasi transferrin, feritin dapat dilakukan untuk membatasi penggunaan rhu-EPO dan mengetahui penyebab gagalnya pengobatan. Waktu pemeriksaan belum dapat ditentukan.
7. Pada beberapa penelitian penggunaan rhu-EPO pada pasien anemia yang disebabkan mielodisplasia risiko rendah sangat baik, tetapi belum ada penelitian mendukung penggunaannya pada pasien anemia dengan *myeloma*, *non hodgkin lymphoma* atau *chronic lymphoblastic leukemia* tanpa kemoterapi.
8. Pasien dengan penyakit *myeloma*, NHL, CLL yang diberikan kemoterapi dengan atau tanpa kortikosteroid, dilakukan observasi hematologis sampai tumor mengalami reduksi sebelum dipertimbangkan pemberian rhu-EPO. Rhu-EPO dapat

digunakan bila tidak didapati kenaikan hemoglobin sesudah kemoterapi. Transfusi darah merupakan pilihan pada keadaan klinis yang berat.

Killian A dkk¹⁶ meneliti secara random, terhadap anak umur 1 – 7 tahun dengan diagnosis ALL yang mendapat rhu-EPO 150 U/kg BB 3x seminggu intravena atau subkutan dibandingkan dengan anak yang tidak mendapatkan rhu-EPO selama tiga periode kemoterapi. Hasil penelitian tidak menunjukkan perbedaan bermakna kebutuhan transfusi. Namun diantara anak-anak yang didiagnosis ALL risiko rendah, secara bermakna lebih sedikit volume transfusi yang diperlukan pada group rhu-EPO dan tidak ditemukan efek samping dengan rhu-EPO, namun defisiensi besi terjadi pada kedua group.

Ludwig Heinz. dkk⁵ melakukan penelitian terhadap 13 pasien dewasa *multiple myeloma* yang telah mendapat kemoterapi diberikan rhu-EPO dengan dosis awal 150 U/kg dan diobservasi dalam 3 minggu, dosis dapat dinaikkan hingga 200 U/kg. Periode median pemberian rhu-EPO selama 32 minggu (2 – 42 minggu). Hasil penelitian sebagai berikut: 85 % terjadi peningkatan Hb lebih kurang 2 g/dL selama 5 minggu dan 2 pasien terjadi peningkatan Hb lebih dari 2 bulan.

Killian dkk.¹⁶ melaporkan hasil penelitian secara random dengan menggunakan rhu-EPO dan tanpa rhu-EPO terhadap 34 anak berusia 6 bulan – 18 tahun yang menjalani kemoterapi. Dosis rhu-EPO yang diberikan 150 U/kg BB, 3x seminggu selama 8 minggu terhadap 17 anak sedangkan 17 anak lainnya sebagai kontrol mendapat pengobatan baku. Dijumpai peningkatan rata-rata Hb dari 8,5 menjadi 10,2 g/dL sesudah 4 minggu pengobatan pada group rhu-EPO, pada group kontrol rata-rata Hb tidak berubah. Secara bermakna lebih sedikit keperluan transfusi pada group rhu-EPO dibanding group kontrol. Satu pasien yang mendapat rhu-EPO mengalami hipertensi dan terapi dihentikan, namun 1 minggu kemudian terapi dilanjutkan tanpa komplikasi lebih lanjut.

Rhu-EPO yang terdapat di pasaran adalah *Epoetin- α* (Epogen, Eprex, Procrit) dan *Epoetin-beta* (Neorecormon) yang berbeda struktur, proses produksi dan stabilitasnya. Dapat diberikan secara subkutan atau intra-vena, namun pemberian intra-vena memerlukan dosis yang lebih besar dari pada subkutan karena konsentrasinya lebih cepat berkurang dalam serum.¹⁶ Rhu-EPO berfungsi meningkatkan atau mem-

pertahankan kadar RBC, sehingga menurunkan keperluan transfusi darah. Masa paruh berkisar antara 4-13 jam pada pasien dengan gagal ginjal kronik setelah intra-melalui vena dan kira-kira 27 jam pada pemberian subkutan. Kadar serum puncak dicapai 5-24 jam setelah pemberian subkutan. Rhu-EPO merupakan obat yang mahal, sehingga memerlukan biaya lebih dari 1 milyar per tahun. Sediaan rhu-EPO yang tersedia adalah 1000 IU, 2000 IU, 4000 U (dalam 1 *syringe*) 2000 IU, dan 4000 IU (dalam 1 ampul).^{16,17} Cheer dan Wagstaff, melaporkan bahwa pemberian epoetin beta sekali seminggu mempunyai efektifitas yang sama dibandingkan pemberian 3 x seminggu pada pasien anemia dengan keganasan hematologi.¹⁸

Efek Samping dan Kontra Indikasi

Efek samping yang dilaporkan lebih sering pada pasien dewasa yang menderita gagal ginjal kronik, antara lain hipertensi (24%), nyeri kepala (16%), nyeri tulang (11%), mual (11%), edem (9%), lemah (9%) dan diare (9%). Efek samping pada anak yang menderita gagal ginjal hampir sama dengan dewasa.¹⁶

Ludwig dkk. dalam penelitiannya pada pasien dewasa *multiple myeloma* menyatakan bahwa tidak terjadi efek samping selama uji klinis.⁵ Porter dkk menyatakan efek toksik rhu-EPO minimal, tidak ada pasien yang menderita hipertensi atau kejang, dua pasien mengeluh nyeri pada tempat injeksi, tanpa adanya infeksi.⁹ Studi lain menyatakan pencegahan anemia dengan injeksi eritropoietin dua kali per minggu intraperitoneal selama 6 minggu menyebabkan lebih banyak kejadian hipertensi sistemik dan kerusakan glomerular yang ditentukan secara histologis.¹⁸ Means dkk²⁰ dalam penelitiannya terhadap dua orang pasien yang menerima rhu-EPO selama 8 minggu dengan dosis 150 U/kg, 3x perminggu terjadi defisiensi besi.

Pada pasien gagal ginjal kronik yang mendapat rhu-EPO terjadi peningkatan tekanan darah arteri pada beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah onset terapi. Umumnya peningkatan tekanan darah berkaitan dengan peningkatan hematokrit pada pasien yang mendapat EPO. Pada beberapa studi terbaru, didapatkan bahwa pada terapi EPO terjadi gangguan sistem vasodilator yang berperan terhadap terjadinya hipertensi. Terapi EPO juga menunjukkan rangsangan

pada ekspresi gen renin dan substrat renin kedua ginjal dan jaringan vaskular. Namun beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian EPO tidak meningkatkan aktifitas plasma renin atau konsentrasi angiotensin II pada tikus.²²

Kontra indikasi pemberian epoetin termasuk keadaan hipertensi yang tidak terkontrol, hipersensitif terhadap albumin yang berasal dari mamalia atau manusia, pada pasien gagal ginjal kronik dengan anemia berat, atau pada pasien HIV maupun keganasan yang mengalami anemia yang disebabkan oleh defisiensi besi, folat, hemolisis, atau perdarahan cerna.¹⁷ Meskipun tidak ada obat yang berinteraksi bermakna dengan epoetin, namun beberapa peneliti melaporkan diperlukan dosis yang lebih besar pada pasien yang mendapat *angiotensin converting enzim inhibitor* dan yang mendapat heparin.¹⁶

Kesimpulan

Rhu-EPO bermanfaat mengurangi kebutuhan transfusi darah pada pasien anak dengan keganasan, dengan efek samping yang minimal. Beberapa kasus dilaporkan terjadinya aplasia sel darah merah oleh karena penggunaan epoetin alfa khususnya Eprex. Diperlukan monitoring secara periodik pada penggunaan epoetin.

Daftar Pustaka

1. The agency for health care research and quality (AHRQ). Uses of epoetin for anemia in oncology. Evidence report/technology assessment 2001; 30:1-13.
2. Christensen RD, Ohls RK,. Development of the hematopoietic system. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin Am, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-15. Philadelphia: Saunders, 1996. h. 1375-82.
3. Firat D, Banzon J. Erythropoietic effect of plasma from patients with advanced cancer. *Cancer Res* 1971; 31:1353-9.
4. Brumariu O, Miron I, Munteanu M, Gavrilovici C. The use of growth factors in pediatric diseases. Didapat dari: URL: <http://www.nefroped.net> 2000.rol/article 002.htm
5. Ludwig H, Eritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.

6. Lubis B. Eritropoietin pada sepsis pediatrik. Disampaikan pada Simposium Nasional Pediatri Gawat Darurat VI, Medan, 4 Oktober, 2003.
7. Miller DR. Eritropoietin, hypoplastic anemia, and disorders of heme synthesis, Dalam: Miller DR, Bachner RL, Miller LP. Blood diseases of infancy and childhood. Edisi ke – 7. St Louis: Mosby, 1995. h. 140-82.
8. Ganong WF. Erythropoietin. Riview of Medical Physiology. Edisi ke 14. London: Prentice – Hall, 1989. h. 392.
9. Porter JC, Leahey A, Polise K, Buning, Manno CS. Recombinant human erythropoietin reduces the need erythrocyte and platelet transfusion in pediatrics patient with sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 1996; 129:656-60.
10. Miller CB, Platanius LC, Mills SR, Zahurak ML, Ratain MJ, Ettinger DS. Phase I – II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin – associated anemia. *J National Cancer Institute* 1992; 84:100-3
11. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanism of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer*, 1983; 51:1101-6.
12. Permono B. Anemia dan eritropoietin. Disampaikan pada Simposium Nasional Nefrologi Anak IX Hemato-Onkologi Anak. Batu. 12-14 Desember, 2003.
13. Miller CB, Jones RJ, Piantodosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1689-2.
14. Pizzo PA, Poplack DG. Erythrocyte replacement therapy. Principles and practice of pediatric oncology. Edisi ke – 3. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. h. 1053.
15. Rizzo JD, Lichtin AE, Woold SH, Seldenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancers ; evidence – based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100:2303-20.
16. Killian A. Pediatric use of recombinant human erythropoietin. *Pediatr Pharm* 2002; 8:1-5.
17. Drug information organized alphabetically. Epoetin alfa recombinant. Diambil dari: URL : <http://www.healthdigest.org/dug/epoetinalfarecombinant.html>.
18. Cheer SM, Wagstaff AJ. Epoetin beta: a review of its clinical use in the treatment of anemia in patients with cancer. *Drugs* 2004; 64 (3):323-46.
19. Exchbach JW, Kelly MR, Haley R. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Engl J Med* 1989; 321:158-63.
20. Means RT, Olsen NJ, Krantz SB. Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: Clinical and in vitro studies. *Arthritis and rheumatoid*, 1989; 32:638-42.
21. Cazzola M. Erythropoietin therapy : need for rationality and active surveillance. *Heamatologica* 2003; 06:601-3
22. Vaziri ND, Tang DH. Dissociation of the pressor and erythropoietic effects of Erythropoietin. Didapat dari URL: <http://www.uninet.edu/cid2000/comferences/vaziri.html>.