

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menurut data organisasi kesehatan dunia atau *World Health Organization* (WHO), kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia dan bertanggung jawab terhadap 9,6 juta kematian pada tahun 2018 dan sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kanker merupakan sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal. Faktor-faktor risiko kanker dapat bertindak secara bersamaan atau bertahap untuk memulai atau menyebabkan pertumbuhan kanker (*American Cancer Society*, 2018).

Lekemia adalah kanker darah yang terjadi akibat perubahan dalam proses pengaturan sel normal menyebabkan proliferasi sel-sel induk hematopoietik tidak terkendali di sumsum tulang (Davis *et al.*, 2014). Darah terdiri dari berbagai sel darah seperti *red blood cells* (RBC), *white blood cells* (WBC) dan trombosit. Pembentukan, fungsi dan kematian sel darah pada kondisi normal dikendalikan oleh sumsum tulang, apabila terjadi gangguan pada siklus hidup WBC akan menyebabkan terjadinya leukemia (Liesveld, 2012). Berdasarkan data statistik kanker *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program National Cancer Institute*, prevalensi leukemia 13,7 per 100.000 populasi per tahun dan jumlah kematian

leukemia 6,8 per 100.000 populasi per tahun (*United States Cancer Statistics*, 2014).

Pemberian terapi pada leukemia meliputi kemoterapi, radiasi, antibodi monoklonal dan transplantasi sumsum tulang. Penekanan sistem imun oleh karena kemoterapi, transplantasi sumsum tulang atau kondisi leukemia itu sendiri merupakan risiko untuk terjadinya infeksi (Davis *et al.*, 2014). *Invasive fungal infection* (IFI) merupakan masalah serius pada pasien leukemia akut yang dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Leukemia akut dengan kemoterapi merupakan populasi risiko tinggi untuk perkembangan IFI (Chamilos *et al.*, 2006; Bow, 2008). Efek sitotoksik kemoterapi pada pasien leukemia akut menyebabkan supresi sistem hemopoietik dan mengganggu mekanisme sistem pertahanan *host*. Supresi produksi netrofil dapat menyebabkan kondisi netropenia pada pasien leukemia akut setelah kemoterapi yang merupakan efek yang serius karena dapat meningkatkan risiko infeksi (Crawford *et al.*, 2004).

Prevalensi IFI pada leukemia akut sekitar 28,2% (Bartlett *et al.*, 2018). Diagnosis awal infeksi jamur masih sulit dilakukan karena gejala pasien hanya demam persisten (Buchner *et al.*, 2002; Hsiao *et al.*, 2006). Mortalitas pasien leukemia semakin menurun dengan kemajuan perkembangan pengobatan akan tetapi efek sekunder kelangsungan hidup yang lebih lama pasien leukemia dalam perawatan suportif menyebabkan peningkatan infeksi jamur. Pasien leukemia akut dalam perawatan diperkirakan angka mortalitas karena IFI sebesar 35% (Auberger *et al.*, 2008). Selain itu, peningkatan ini

diduga karena peningkatan kontrol infeksi bakteri dengan penggunaan antibiotik (Leventakos *et al.*, 2010), penggunaan kemoterapi intensif (Sung *et al.*, 2009), dan *hematopoietic stem cell transplantation*/HSCT (Bow, 2008).

Aspergillus dan *candida* merupakan jamur terbanyak penyebab IFI pada pasien leukemia akut. Diagnosis dini IFI sangat penting untuk keberhasilan manajemen pasien (Zeller *et al.*, 2017). Kultur merupakan *gold standard* untuk diagnosis infeksi jamur, akan tetapi memiliki sensitivitas yang rendah. Waktu tunggu pemeriksaan yang lama sekitar 2-3 hari dan jamur tidak selalu dapat tumbuh merupakan penyebab keterbatasan kultur jamur dalam mendeteksi infeksi jamur (Clancy and Nguyen, 2018). *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan pemeriksaan molekuler yang dapat mendeteksi infeksi jamur. Pemeriksaan yang cepat dan dapat mendeteksi mikroorganisme yang tidak dapat tumbuh pada kultur merupakan kelebihan PCR dengan menggunakan urutan asam basa dalam kompleks gen *deoxyribonucleic acid ribosom* (rDNA) (Kementrian Kesehatan/Kemenkes, 2015; Kemenkes, 2016). Penelitian pada pasien IFI oleh Valero *et al.* (2016) menemukan bahwa *real time*-PCR (rt-PCR) memiliki sensitivitas 83,3% dan spesifisitas 100% dalam mendiagnosis IFI. Penelitian rt-PCR untuk mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi belum ada di Indonesia, oleh karena itu, penelitian ini ingin melihat performa diagnostik rt-PCR dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Infeksi jamur invasif merupakan salah satu masalah kesehatan pada pasien leukemia dengan kemoterapi.
2. Deteksi awal IFI masih sulit sehingga diperlukan pemeriksaan yang dapat mendeteksi IFI untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.
3. Di Indonesia, belum ada penelitian rt-PCR dalam mendeteksi IFI pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.

C. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana performa diagnostik rt-PCR dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui performa diagnostik rt-PCR dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui sensitivitas diagnostik rt-PCR.
- b. Untuk mengetahui spesifisitas diagnostik rt-PCR.
- c. Untuk mengetahui *positive predictive value* (PPV) rt-PCR.
- d. Untuk mengetahui *negative predictive value* (NPV) rt-PCR.
- e. Untuk mengetahui *positive likelihood ratio* (PLR), *negative likelihood ratio* (NLR) dan akurasi rt-PCR.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Memberikan hasil performa diagnostik rt-PCR dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi yang dibandingkan dengan metode kultur sebagai metode *gold standard* dengan sampel darah.

2. Manfaat Aplikatif

- a. Mendukung peran laboratorium dalam penegakan diagnosis IFI pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.
- b. Memberi masukan kepada klinisi dalam penegakan diagnosis IFI pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.

F. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Metode dan Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
1.	Valero <i>et al.</i> , 2016 <i>A New Panfungal rt-PCR Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections (IFIs).</i> <i>J. Clin. Microbiology.</i> Doi:10.1128/JCM.01580-16	<u>Desain</u> : tidak disebutkan <u>Subjek</u> : 60 sampel	<u>Tujuan</u> : Metode molekuler PCR merupakan alternatif dalam mendeteksi IFI <u>Hasil</u> : Didapatkan Sensitivitas 83,3%, spesifisitas 100%.
2.	Zeller <i>et al.</i> , 2017 <i>Detection of Fungal Pathogens by a New Broad Range rt-PCR Assay Targeting the Fungal ITS2 Region.</i> <i>Journal of Medical Microbiology.</i> 66:1383–1392. Doi: 10.1099/jmm.0.000575	<u>Desain</u> : <i>cohort prospective</i> <u>Subjek</u> : 98 pasien suspek infeksi jamur	<u>Tujuan</u> : Mengetahui rt-PCR dalam mendeteksi DNA jamur pada pasien suspek infeksi jamur. <u>Hasil</u> : <i>Real time</i> -PCR pada sampel darah didapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 95,7%.

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Metode dan Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
3.	Badiee <i>et al.</i> , 2017 <i>Incidence of Fungal Infections in Pediatric Patients with Hematologic Neoplasms. Arch Pediatr Infect Dis. Published online January. Doi:10.5812/pedinfect.41317</i>	<u>Desain</u> : <i>cohort prospective</i> <u>Subjek</u> : 86 pasien dengan kelainan hematologi	<u>Tujuan</u> : Meninvestigasi angka kejadian IFI pada pasien anak dengan keganasan hematologi menggunakan hapusan, kultur dan PCR. <u>Hasil</u> : Insiden IFI tinggi pada pasien keganasan hematologi. PCR lebih efektif dalam mendeteksi agen penyebab.
4.	Teranishi and Ouchi. 2014 <i>Detection of Bacteria, Fungi, and Viruses by a rt-PCR Assay using Universal Primers and Probes from Blood in Patients with Febrile Neutropenia. Kawasaki Medical Journal. 40(1):1-11. Doi:10.11482/KMJ-E40(1)1</i>	<u>Desain</u> : <i>cohort prospective</i> <u>Subjek</u> : 76 pasien keganasan hematologi yang menerima kemoterapi	<u>Tujuan</u> : Melihat metode rt-PCR dalam mendeteksi mikroba <u>Hasil</u> : Pemeriksaan rt-PCR pada pasien demam neutropenia dapat meningkatkan angka deteksi mikroba, waktu pemeriksaan yang singkat dan sampel yang lebih sedikit.
5.	Cornelia <i>et al.</i> , 2013 <i>Utility of PCR in Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Real-Life Data from a Multicenter Study. Journal of Clinical Microbiology. 51:863–868. doi:10.1128/JCM.02965-12</i>	<u>Desain</u> : tidak disebutkan <u>Subjek</u> : 206 sampel	<u>Tujuan</u> : Membandingkan PCR dengan mikroskopis pada IFI <u>Hasil</u> : Pemeriksaan mikroskopis yang negatif dan PCR dapat membantu dalam mendiagnosis IFI.

Keterangan: PCR, *polymerase chain reaction*; IFI, *invasive fungal infection*; ITS, *internal transcribed spacer*; DNA, *Deoxyribonucleic acid*; rt, *real time*.

Penelitian rt-PCR sebagai alat dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi belum dilakukan di Indonesia terutama di Surakarta, Jawa Tengah, sehingga peneliti ingin mengetahui sejauh mana performa rt-PCR dalam mendeteksi infeksi jamur pada pasien leukemia akut dengan kemoterapi.