

TATALAKSANA ANEMIA PADA NHL (NON HODGKIN LIMFOMA)

Management of anemia in NHL (NonHodgkin lymphoma)

Antung Khairina* Asna Rosida**

*Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

**Bagian Ilmu penyakit dalam, RSUD DR Harjono S Ponorogo

Antung Khairina. Alamat email: khairinaantung@gmail.com

ABSTRAK

Non Hodgkin Limfoma (NHL) merupakan sekumpulan besar keganasan primer kelenjar getah bening, yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan terkadang sel Natural Killer (NK). Anemia sering ditemukan pada saat diagnosis awal NHL. Anemia dapat terjadi karena beberapa kondisi, seperti perdarahan terkait NHL dengan atau tanpa anemia defisiensi besi, anemia karena penyakit kronik, infiltrasi sel-sel NHL ke sumsum tulang, anemia hemolitik autoimun maupun anemia terkait kemoterapi. Anemia mempengaruhi perjalanan klinis pasien-pasien NHL. Dilaporkan seorang wanita usia 48 tahun menderita NHL stadium III yang tidak menjalani kemoterapi disertai dengan gejala anemia (lemas, pusing dan jantung berdebar). Terapi utama pada pasien dengan NHL stadium III adalah kemoterapi namun sebelumnya dilakukan perbaikan keadaan umum terlebih dahulu.

Kata kunci: NHL, Anemia, stadium, kemoterapi

ABSTRACT

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is a large collection of primary lymph node malignancies, which can originate from B lymphocytes, T lymphocytes, and sometimes Natural Killer (NK) cells. Anemia is often found during the initial diagnosis of NHL. Anemia can occur due to several conditions, such as NHL-related bleeding with or without iron deficiency anemia, anemia due to chronic disease, infiltration of NHL cells into the bone marrow, autoimmune hemolytic anemia or chemotherapy-related anemia. Anemia affects the clinical course of NHL patients. Reportedly a 48-year-old woman suffering from NHL stage III who did not undergo chemotherapy accompanied by symptoms of anemia (weakness, dizziness and palpitations). The main therapy in patients with stage III NHL is chemotherapy, but the general condition is improved first.

Keywords: NHL, Anemia, stage, chemotherapy

PENDAHULUAN

Limfoma merupakan istilah umum yang diberikan untuk semua kelainan neoplastik pada jaringan limfoid. Istilah limfoma sering sendiri dipakai untuk menyatakan limfoma maligna karena limfoma yang jinak jarang ditemukan (Friel JP. 2011).

Berdasarkan histologiknya, limfoma dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu Limfoma Non Hodgkin dan Hodgkin. Pada protokol ini hanya akan dibatasi pada limfoma non-Hodgkin. Non Hodgkin Limfoma (NHL) merupakan sekumpulan besar keganasan primer kelenjar getah bening dan jaringan limfoid ekstra nodal, yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sel NK *”natural killer” (Kemenkes, 2015).

Penyebab pasti terjadinya keganasan NHL pada manusia masih belum jelas. Penelitian selama ini banyak dilakukan terhadap hewan menunjukkan keterlibatan virus yang dikenal sebagai virus onkogenik. Faktor lain yang diduga berperan pada terjadinya limfoma antara lain: mutasi, faktor lingkungan, imunodefisiensi, diet dan paparan lainnya (Little R., *et al* 2013).

Manifestasi klinis pada pasien limfoma diantaranya adalah pembengkakan kelenjar getah bening (leher, ketiak dan lipat paha), penurunan berat badan, demam berulang, lemas, mudah lelah, sakit kepala, gatal terus-menerus diseluruh tubuh tanpa sebab, pembesaran amandel (Mengko, S. K., & Surarso, B. 2009).

Diagnosis pasti limfoma non Hodgkin dengan biopsi kelenjar

getah bening, pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk mengetahui seberapa jauh penyakit tersebar dengan tes darah, bone marrow test, imaging (x-ray, CT-Scan, MRI, tomografi) (Little R., *et al* 2013).

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 48 tahun datang ke IGD RSUD Dr. Harjono S Kabupaten Ponorogo dengan keluhan utama badan lemas. Pasien juga mengeluhkan nyeri saat menelan yang menyebabkan tidak bisa makan, dirasakan kurang lebih selama 2 minggu. Pasien memiliki riwayat penyakit NHL (Non Hodgkin Limfoma).

Sebelumnya 4 tahun yang lalu pasien menjalani operasi untuk benjolan di inguinal dextra. Kemudian satu tahun setelahnya benjolan muncul lagi dan terdapat diinguinal kanan kiri, setelah itu

pasien menjalani kemoterapi di RS Mawardi Solo terakhir satu bulan yang lalu. Enam bulan terakhir terdapat benjolan di leher kanan dan 2 minggu ini menyebabkan nyeri saat menelan yang sehingga pasien tidak bisa makan dan akhirnya ke rumah sakit.

Pasien juga mengalami penurunan berat badan, cepat lelah, pusing, mual, sering batuk pilek dan berkeringat, serta gatal diseluruh tubuh tanpa sebab. Pasien sehari-hari bekerja sebagai petani, Riwayat penyakit serupa dalam keluarga disangkal, pasien tidak memiliki kebiasaan mengonsumsi makanan tinggi lemak hewani dan tidak merokok.

Kedadaan umum pasien pada saat pasien datang di IGD tampak lemas, kesadarannya *compos mentis* (E4V5M6), dengan tekanan darah

pasien 130/80 mmHg, suhu 36,7°C, RR 20 kali/menit, HR 125 kali/menit. Status generalis pasien dalam batas normal, pemeriksaan thorax paru dan jantung, juga dalam batas normal. Pemeriksaan abdomen bising usus positif, supel, namun terdapat benjolan di region inguinal dextra dan sinistra. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan edema pada kedua tungkai.

Pemeriksaan laboratorium awal yang dilakukan menunjukkan kadar Hb rendah yaitu 9,2 gr/dL, hitung jenis leukosit dominan monosit tinggi 19,4% dan kadar gula darah sewaktu 72 mg/dL. Kemudian pasien disarankan untuk melakukan pemeriksaan USG abdomen dan hasilnya tidak terdapat metastase ke organ lain. Hasil pemeriksaan FNAB sebelumnya pada pasien didapatkan hasil Non hodgkin lymphoma. Dan

pada pemeriksaan imunohistokimia didapatkan CD-20 positif.

Berdasarkan keluhan, riwayat penyakit dahulu, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium, USG abdomen, pemeriksaan biopsi dan imunohistokimia diagnosis pada pasien adalah Non Hodgkin limfoma dengan anemia dan disfagia. Pasien selanjutnya menjalani rawat inap di bangsal mawar dan diberi terapi infus kabiven 20 tpm dilanjutkan RL 16 tpm, injeksi ranitidine 2x1 amp, ondancetron 3x1 amp, transfuse PRC 2 kolf, asam folat 1x1 tab, metilprednisolon tab 4x1 pagi dan dipasang NGT, konsul dokter spesialis THT untuk nyeri telannya.

PEMBAHASAN

Anemia

Anemia adalah keadaan berkurangnya jumlah eritrosit atau

hemoglobin (protein pembawa O₂) dari nilai normal dalam darah sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa O₂ dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer sehingga pengiriman O₂ ke jaringan menurun. Secara fisiologi, nilai normal hemoglobin bervariasi tergantung umur, jenis kelamin, kehamilan, dan ketinggian tempat tinggal. Oleh karena itu, perlu ditentukan batasan kadar hemoglobin pada anemia (Arisman, 2007).

Anemia sering terjadi pada penderita-penderita LNH, dimana Morrow et al. melaporkan insidensi anemia pada LNH sebesar 35,3%.⁷ Pada studi terbaru mengenai spektrum klinis pada penderita LNH, bahkan anemia dilaporkan sebanyak 90,4%.⁸ Anemia tersebut dapat terkait LNH maupun terkait kemoterapi yang diberikan. Anemia terkait LNH dapat disebabkan oleh

pendarahan akut maupun kronis dengan predileksi LNH pada tempat-tempat tertentu seperti saluran cerna (misalnya mucosa-associated lymphoid tissue [MALT] lymphoma saluran cerna), penekanan hematopoiesis akibat infiltrasi sel-sel limfoma, anemia hemolitik autoimun dan anemia akibat inflamasi kronis. Sedangkan anemia terkait kemoterapi, pada umumnya disebabkan karena supresi sumsum tulang akibat obat kemoterapi itu sendiri. Kadar hemoglobin (Hb) awal menunjukkan prediktor kegagalan kemoterapi yang signifikan dan kadar Hb awal yang rendah berhubungan dengan kadar LDH serum yang tinggi serta stadium yang lebih lanjut.⁷ Walaupun tidak termasuk dalam kriteria International prognostic index (IPI), anemia dapat dijadikan sebagai prediktor prognosis yang buruk pada LNH yang agresif

terutama untuk terjadinya mortalitas dini (Winarto, D., *et al.* 2018).

Non Hodgkin Limfoma

Definisi

Non-Hodgkin Limfoma adalah kelompok keganasan primer yang berasal dari limfosit B, Limfosit T dan kadang berasal dari NK (Natural Killer). Pada NHL sebuah sel limfosit berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. (Reksodiputro & Irawan, 2015)

Epidemiologi

Di Indonesia NHL bersama-sama dengan penyakit Hodgkin dan leukemia menduduki urutan ke enam tersering. NHL dilaporkan sebagai penyebab kematian akibat kanker utama pada pria usia 20-39 tahun. Insidensi NHL meningkat seiring bertambahnya usia dan mencapai

puncak pada kelompok usia 80-84 tahun. (Kemenkes, 2015).

Faktor Resiko

1) Usia

Sebagian besar limfoma non Hodgkin akan meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu usia diatas 60 tahun.

2) Jenis kelamin

Limfoma lebih banyak menyerang pria dibandingkan wanita.

3) Genetik

Resiko untuk terkena limfoma akan meningkat pada orang yang memiliki anggota keluarga yang menderita kanker yang sama.

4) Imunodefisiensi

Kekebalan tubuh yang lemah misalnya karena mengidap HIV (Human Immunodeficiency Virus) atau menggunakan obat imunosupresan.

5) Agen Infeksius

EBV (Epstein-Barr Virus) DNA ditemukan pada 95% limfoma burkit endemik

6) Paparan lingkungan dan pekerjaan

Beberapa pekerjaan yang dihubungkan dengan resiko tinggi adalah peternak, pekerja hutan dan pertanian disebabkan karena adanya paparan herbisida dan pelarut organik.

7) Diet dan paparan lainnya

Risiko meningkat pada orang yang mengonsumsi makan tinggi lemak hewani, merokok, dan paparan ultraviolet.

(Rinaldi, Giselvania, & Dewi, 2016)

Patofisiologi

Sel limfosit dari kelenjar limfe berasal dari sel-sel induk multipotensial di dalam sumsum tulang. Sel induk akan bertransformasi menjadi sel progenitor limfosit yang kemudian akan berdeferensiasi melalui dua jalur. Sebagian akan mengalami

pematangan di dalam kelenjar timus menjadi limfosit T. sebagian lagi akan menuju kelenjar limfe ataupun tetap berada di sumsum tulang dan berdeferensiasi menjadi limfosit B.

Apabila ada rangsangan antigen yang sesuai maka limfosit T akan aktif berproliferasi sebagai respon sistem imun seluler. Sedangkan limfosit B akan aktif menjadi imunoblas yang kemudian menjadi sel plasma dan akan membentuk immunoglobulin. Terjadi perubahan pada sitoplasma sel plasma menjadi lebih banyak dari pada sitoplasma sel B. sedangkan limfosit T yang aktif akan berukuran lebih besar daripada sel T yang belum aktif.

Perubahan sel limfosit normal menjadi sel limfoma (abnormal) merupakan akibat terjadinya mutasi gen pada salah satu sel dari kelompok sel limfosit belum aktif

yang tengah berada dalam proses transformasi menjadi imunoblas akibat respon dari adanya antigen. Beberapa perubahan pada sel limfosit inaktif ialah ukurannya semakin lebih besar, kromatin inti menjadi lebih halus nukleolinya terlihat dan protein permukaan sel mengalami perubahan (Reksodiputro, 2009).

Tanda dan Gejala

- a) Pembengkakan pada kelenjar getah bening
- b) Demam berulang dan keringat berlebihan malam hari
- c) Penurunan berat badan
- d) Kehilangan selera makan
- e) Kelelahan terus menerus dan kekurangan energi
- f) Sesak nafas dan batuk
- g) Gatal terus-menerus diseluruh tubuh tanpa sebab
- h) Pembesaran amandel
- i) Sakit kepala

(Reksodiputro & Irawan, 2015)

Penegakan Diagnosis

1. Anamnesa :
Sewaktu penderita masuk, dilakukan anamnesa singkat. Hal yang perlu ditanyakan :
 - a. Gejala dan tanda yang menunjang diagnosis
 - b. Faktor resiko yang terdapat pada pasien
 - c. keluhan anemia
 - d. Penyakit autoimun, kelainan darah dan infeksi
 - e. Riwayat penyakit serupa pada keluarga
2. Pemeriksa fisik
Pada pemeriksaan fisik dilakukan dengan inspeksi palpasi, perkusi dan auskultasi untuk mencari pembesaran KGB dan kelainan / pembesaran organ.
3. Pemeriksaan penunjang
 - a) Laboratorium rutin :
 - 1) Hematologi (darah lengkap dan gambaran darah tepi)

- 2) Urinalisis (urin lengkap)
- 3) Kimia klinik (SGOT, SGPT, Protein total, Gula darah puasa dan GDPP, elektrolit)
- 4) Biopsi (hanya dilakukan pada kelenjar yang paling representative, superficial dan perifer)
- 5) Aspirasi sumsum tulang (BMP) dan biopsy sumsum tulang
- 6) Radiologi (USG, CT-scan, limfografi, limfosinsitigrafi)
- 7) Immunophenotyping (paraffin panel CD 20 dan CD 3)

(Reksodiputro & Irawan, 2015)

Pada pasien ini didapatkan benjolan di inguinal dextra dan sinistra serta terdapat juga benjolan pada region coli dextra, kemudian pasien juga bekerja sebagai petani yang meningkatkan resiko terpapar pestisida

dan terpapar sinar ultraviolet. Selain itu pasien juga mengaku sering mengonsumsi makanan tinggi lemak hewani. Kemudian pasien juga mengeluhkan lemas, dan berdebar-debar yang merupakan tanda anemia. Pasien juga sulit menelan dan sering merasa gatal dikulit yang tidak diketahui sebabnya.

Anemia pada pasien ini adalah anemia normositik normokromik dapat disebabkan karena penyakitnya sendiri yang merupakan inflamasi kronis. Selain itu dapat juga disebabkan karena faktor dari luar kurangnya asupan karena pasien ini mengalami nyeri telan dan efek samping dari kemoterapi. Nyeri telan pada pasien ini bisa disebabkan karena keterlibatan tonsil. Tonsil merupakan organ limfatik sekunder yang diperlukan untuk diferensiasi dan proliferasi limfosit yang sudah disensitisasi.

Pasien ini sebelumnya sudah menjalani pemeriksaan biopsi

didapatkan hasil Non hodgkin lymphoma. Kemudian dari USG tidak didapatkan metastase ke organ lain. Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan kadar Hb rendah yaitu 9,2 gr/dL, hitung jenis leukosit dominan monosit 19,4% dan kadar gula darah sewaktu 72 mg/dL.

Tatalaksana

a) Indolen stadium I dan II

- Radioterapi
- Kemoterapi dengan radio terapi
- Radioterapi extended (regional) untuk mencapai nodal yang bersebelahan
- Kemoterapi saja (wait and see) jika radioterapi tidak dapat dilakukan
- Radioterapi limfoid subtotal/total

b) Indolen stadium II/III/IV

- Tanpa terapi (wait and see) pada pasien asimtomatik dilakukan penundaan terapi dengan observasi

- Rituximab sebagai terapi lini pertama
- Purine nucleoside analogs
- Alkylating agen oral
- Kemoterapi kombinasi
- Antibody monoclonal radioaktif
- Kemoterapi intensif dengan atau tanpa total body irradiation diikuti dengan transplantasi sumsum tulang
- Radioterapi paliatif → diberikan pada kasus tumor besar (bulky)

c) Agresif

Kemoterapi dosis tinggi dan transplantasi sel induk
(Rinaldi, Giselvania, & Dewi, 2016)

Pasien ini sebelumnya telah menjalani kemoterapi. Saat ini untuk memperbaiki keadaan umum pasien diberikan terapi infus kabiven 20 tpm diberikan sebagai nutrisi parenteral, dilanjutkan RL 16 tpm, injeksi ranitidine 2x1 amp, ondancentron 3x1 amp, transfusi PRC 2 kolf untuk

memperbaiki anemia, asam folat 1x1. Asam folat mendukung dalam metabolisme beberapa asam amino termasuk histidin, serin, glisin dan methionin (Groff, 2005). Asam folat dan vitamin B12 penting dalam pematangan akhir sel darah merah (Guyton dan Hall, 2008). metilprednisolon tab 1x4mg pagi hari untuk mengurangi inflamasi dan dipasang NGT untuk mengoptimalkan nutrisi yang masuk. Pasien juga dikonsulkan ke dokter spesialis THT dan di dapatkan pembesaran pada kelenjar tonsil.

Prognosis

- Limfoma Indolen memiliki prognosis yang relative baik, tetapi biasanya tidak dapat disembuhkan pada stadium lanjut. Sebagian besar tipe indolen adalah noduler atau folikuler
- Limfoma agresif dapat disembuhkan secara signifikan dengan kemoterapi kombinasi intensif

- Resiko kambuh lebih tinggi pada pasien dengan gambaran histologis divergen baik dalam kelompok indolen maupun agresif.

(Reksodiputro & Irawan, 2015)

KESIMPULAN

Kasus ini menggambarkan kondisi pasien non hodgkon limfoma dengan komorbid anemia dan disfagia. Anemia pada pasien ini disebabkan penyakitnya sendiri atau faktor dari luar. Sedangkan disfagia dapat terjadi karena penekanan keterlibatan tonsil. Terapi yang diberikan pada pasien limfoma Hodgkin stadium III ini adalah dengan kemoterapi. Karena tidak tersedia di rumah sakit ini maka terapi awal yang dilakukan adalah perbaikan kondisi umum pasien terlebih dahulu yaitu dengan perbaikan anemia pada pasien dan mengurangi gejala penyerta seperti

disfagi, serta mengoptimalkan pemasukan nutrisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Arisman. 2009. Gizi dalam Daur Kehidupan. EGC. Jakarta : 193-195
- Friel JP. 2011. Kamus Kedokteran Dorland. Alih bahasa: Tim penerjemah EGC. Edisi ke-2. Jakarta: EGC;:1447 Rinaldi, I., Giselvania, A., & Dewi, F. L. (2016). *Panduan Pelaksanaan Limfoma Non-Hodgkin*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Groff James L ,Gropper, sareen S, and Smith ,Jack L, 2005. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, Fourth edition. Wadsworth,a division of Thomson Learning,Inc. USA . 301-315
- Guyton Arthur C and Hall, John E, 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, edisi 11. EGC. Jakarta ; 440-448
- Kemkes. (2015). *Data dan Kondisi Penyakit Limfoma di Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan.
- Little R and Wilson W. *Non-Hodgkin Lymphomas*. Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 275-6.
- Mengko, S. K.,& Surarso, B. 2009. Patogenesis Limfoma Non Hodgkin Ekstra Nodal Kepala dan Leher. *Jurnal THT-KL*. Vol.2, No.1, Januari – April 2009, hlm 32 – 47.
- Reksodiputro, H. A., & Irawan, C. (2015). Limfoma Non Hodgkin (LNM). In S. Setiati, *Ilmu Penyakit Dalam* (p. 2977). Jakarta: Interna Publishing.
- Winarto, D., et al. 2018. Kadar hemoglobin awal sebagai faktor prognostik penderita limfoma non-hodgkin (LNH) yang menjalani kemoterapi. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*. Volume 2, No 2: 2018 ; 38-43