

## KORELASI ANTARA LESI LITIK DENGAN KADAR KALSIMUM DARAH PADA PASIEN MIELOMA MULTIPLE

Helen Widiani<sup>1</sup>, Ketut Suega<sup>2</sup>, Joko Anggoro<sup>3</sup>

### Abstrak

**Latar Belakang:** Mieloma multiple (MM) merupakan kelainan neoplastik sel plasma yang ditandai oleh proliferasi klonal sel plasma maligna pada sumsum tulang dengan manifestasi berupa protein monoklonal dalam darah dan urin serta disfungsi organ. Adapun gejala manifestasi yang paling sering berupa hiperkalsemia (28%), insufisiensi renal (48%), anemia (73%), kerusakan tulang/*bone lesion* (67%) (CRAB). Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah ada korelasi antara lesi litik dengan kadar kalsium darah pada pasien MM.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang retrospektif mulai bulan September 2019 hingga September 2020 pada penderita MM yang datang berobat di Poli Hemato-Onkologi, Departemen Penyakit Dalam RSUP Sanglah. Korelasi antara lesi litik dengan kadar kalsium darah dianalisis dengan Uji Korelasi Pearson dengan menggunakan program SPSS.

**Hasil Penelitian:** Didapatkan total sampel sebanyak 42 penderita, dengan umur rata-rata 56 tahun. Berdasarkan manifestasinya (CRAB), didapatkan paling banyak penderita dengan lesi litik. Pada analisis uji korelasi Pearson tidak ditemukan korelasi bermakna antara lesi litik dengan kadar kalsium darah ( $p=0,115$ ;  $r=0,247$ ).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lesi litik (variabel bebas) dengan kadar kalsium darah (variabel terikat).

**Kata kunci:** Lesi Litik, Kadar Kalsium Darah, Mieloma Multiple

<sup>1</sup> Dokter Magang RSUP Sanglah Denpasar

<sup>2</sup> Dosen/Guru Besar FK Universitas Udayana

<sup>3</sup> Dosen FK Universitas Mataram

\*email: widianihelen@gmail.com

### PENDAHULUAN

Mieloma multiple atau “*multiple myeloma*” (MM) adalah suatu kelainan neoplastik sel plasma yang ditandai oleh proliferasi klonal sel plasma maligna pada sumsum tulang dengan manifestasi berupa protein monoklonal dalam darah dan urin serta disfungsi organ.<sup>1,2,3</sup> Mieloma multiple terhitung sekitar 1% dari semua keganasan dan 10% dari seluruh keganasan hematologi.<sup>4,5,6</sup> Mieloma multiple merupakan keganasan hematologi paling umum kedua setelah limfoma. Menurut *The American Cancer*

*Society*, diperkirakan MM lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Di Amerika, tercatat sekitar 32.270 kasus baru MM (diantaranya 17.530 pada laki-laki dan 14.740 pada wanita) yang terjadi pada tahun ini. Kasus ini meningkat dibandingkan tahun 2013, yaitu 22.350 kasus baru MM (12.440 pada laki-laki dan 9.910 pada wanita).<sup>7</sup> Usia rata-rata pasien saat didiagnosis adalah sekitar 66-70 tahun dengan 37% pasien berusia kurang dari 65 tahun usia, dan usia dibawah 40 tahun jarang ditemukan.<sup>8</sup>

Mieloma multipel timbul dari mutasi klonal satu sel limfosit B yang ditandai dengan *monoclonal spike* >30%, jumlah sel plasma dalam sumsum tulang >10%, dan sudah memiliki kerusakan organ. Gejala manifestasi yang paling sering berupa hiperkalsemia (28%), insufisiensi renal (48%) anemia (73%), kerusakan tulang/*bone lesion* (67%) (CRAB).<sup>3,5</sup> Hiperkalsemia (>11mg/dl) terjadi karena kerusakan tulang akibat pengaruh osteoklas yang berlebihan. Kerusakan ginjal/insufisiensi ginjal (kreatinin >2mg/dl) terjadi karena deposit *monoclonal protein* pada ginjal, infeksi, dan hiperkalsemia. Anemia (Hemoglobin <10mg/dl) merupakan gejala yang paling sering dijumpai karena pendesakan sistem eritroid oleh sel plasma dan sitokin (interleukin [IL]-6 dan *tumor necrosis factor* [TNF]- $\alpha$ ).<sup>3,9</sup> Kerusakan tulang pada MM disebabkan oleh peningkatan aktivitas osteoklas dan penghambatan aktivitas osteoblas yang mengakibatkan destruksi tulang berupa lesi litik dengan batas tegas tanpa sklerotik di tepinya yang disebut “*punch out*”. Berbeda dengan metastasis, yaitu selain menghasilkan faktor yang memicu osteoklas juga memicu reaksi tulang sehingga mengakibatkan kerusakan tulang yang ireguler. Kerusakan tulang akan menyebabkan kalsium yang tersimpan didalam tulang akan dikeluarkan ke cairan ekstraseluler sehingga terjadi hiperkalsemia. Hiperkalsemia merupakan komplikasi metabolik yang paling sering, mencapai sekitar 15%. Keadaan ini menyebabkan gangguan berbagai macam sistem, seperti sistem saraf, jantung, saluran cerna, pembuluh darah dan ginjal.<sup>10</sup>

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian tentang ‘Korelasi Antara

Lesi Litik dengan Kadar Kalsium Darah pada Pasien Mieloma Multipel’.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang retrospektif dengan mengambil data sampel melalui buku register pasien Divisi Hemato-Onkologi, Departemen Penyakit Dalam RSUP Sanglah dari bulan September 2019 hingga September 2020. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah semua pasien MM yang datang berobat ke Poli Penyakit Dalam Hemato-Onkologi di RSUP Sanglah, sedangkan sampel akan dieksklusi apabila tidak memiliki data-data yang lengkap terkait variabel-variabel yang akan dianalisis. Data informasi klinis yang akan dikumpulkan berupa usia, jenis kelamin, ada atau tidaknya lesi litik, fraktur pada tulang, serta laboratorium (kadar kalsium darah, kadar hemoglobin, serta serum kreatinin). Data-data laboratorium yang digunakan adalah hasil laboratorium awal saat pertama kali pasien di diagnosis. Data-data tersebut dianalisis secara deskriptif untuk karakteristik sampel. Seluruh data dari sampel penelitian dicatat untuk diedit dan dikoding kemudian direkam pada komputer dan dilakukan validasi. Pada data dilakukan tabulasi dan diolah secara statistik dengan menggunakan program SPSS. Kemudian, dilakukan uji analisis korelasi Pearson.

## HASIL

Dari periode bulan September 2019 hingga September 2020 didapatkan 78 pasien MM yang terdiagnosis di Divisi Hemato-Onkologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP Sanglah. Dari 78 pasien tersebut, sebanyak 36 pasien dieksklusi karena tidak

memiliki data-data yang lengkap sehingga total sampel sebanyak 42 pasien. Dari 42 pasien tersebut, MM lebih banyak diderita oleh pria sebanyak 57,14% (24) kasus. Kisaran umur pasien MM antara 40-90 tahun dengan median 56 tahun, sebagian besar kasus umur 51-60 tahun sebanyak 57,14% (24) kasus. Pada pasien yang terdiagnosis MM dijumpai lesi litik sebanyak 97,62% (41) kasus, disertai dengan fraktur tulang yang terbanyak fraktur kompresi sebanyak 54,76% (23) kasus.

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien

Karakteristik Demografi	Jumlah (%)
Jumlah total pasien	42
Jenis kelamin	
Laki-laki	24 (57,14%)
Perempuan	18 (42,86%)
Kelompok umur	
<51 tahun	6 (14,28%)
51-60 tahun	24 (57,14%)
>60 tahun	12 (28,57%)
Rentang	40-90
Median	56

**Tabel 2.** Karakteristik Hasil Pemeriksaan

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (%)
Lesi Litik	
Tidak ada lesi litik	1 (2,38%)
Ada lesi litik	41 (97,62%)
Karakteristik Fraktur	
Tidak terdapat fraktur	20 (47,62%)
Fraktur kompresi	23 (54,76%)
Fraktur tulang panjang	2 (4,76%)
Kadar Hemoglobin (mg/dl)	
Hb $\geq$ 10	18 (42,85%)
Hb <10	24 (57,15%)
Kadar Kreatinin (mg/dl)	
Kreatinin >2	8 (19,05%)
Kreatinin $\leq$ 2	34 (80,95%)
Kadar Kalsium Darah (mg/dl)	
Normokalsemia ( $\leq$ 11)	30 (71,43%)
Hiperkalsemia (>11)	12 (28,57%)

Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan: kadar kalsium darah pasien dalam batas normal atau normokalsemia (<11 mg/dl) sebanyak 61,90% (26) kasus; pasien yang mengalami anemia dengan kadar hemoglobin <10mg/dl sebanyak 57,15% (24)

kasus; dan kadar serum kreatinin pasien meningkat (>2 mg/dl) sebanyak 8 (19,05%) kasus. Berdasarkan uji korelasi Pearson didapatkan nilai p adalah sebesar 0,11. Karena nilai p>0,05 maka artinya H0 diterima dan Ha ditolak. Didapatkan nilai r sebesar 0,247, sedangkan nilai r tabel sebesar 0,304. Oleh karena nilai r hitung < r tabel, maka tidak berkorelasi (tidak berhubungan).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan dari hasil penelitian ditemukan pasien MM yang paling banyak adalah berjenis kelamin laki-laki sebesar 24 subjek (57,14%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shireen *et al.* pada tahun 2005, yakni MM lebih banyak ditemukan pada laki-laki sebesar 67%.<sup>6</sup> Dilihat dari kelompok usia, MM paling banyak ditemukan pada kelompok usia 51–60 tahun sebesar 24 subjek (57,14 %). Menurut beberapa literatur, angka kejadian MM lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan dengan puncak usia diatas 50 tahun.

Berdasarkan dari hasil penelitian, pada *bone survey* ditemukan lesi litik, baik pada calvaria, vertebra, humerus, pelvis, costa, pelvis, serta femur sebesar 41 subjek (97,62%). Sedangkan yang tidak memiliki lesi litik hanya sebesar 1 subjek (3,38%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khairida pada tahun 2014 ditemukan lesi litik sebesar 93,3% pada subjek penelitiannya.<sup>10</sup> Menurut beberapa literatur, insiden lesi litik pada pasien MM bukan hanya disebabkan oleh sel tumor sendiri tetapi juga dimediasi oleh osteoklas. Selain itu, sel-sel mieloma menginduksi sel-sel dalam sumsum tulang

untuk memicu peningkatan osteoklas dan menghambat pembentukan osteoblas.<sup>11,12</sup>

Berdasarkan dari hasil penelitian ditemukan pasien MM yang mengalami fraktur tulang kompresi yang paling banyak sebesar 23 subjek (54,76%). Berdasarkan literatur, faktor pengaktif osteoklas (OAF) seperti IL-1 $\beta$ , limfotoksin, dan TNF menyebabkan terjadinya osteolisis dan osteoporosis yang demikian khas pada penyakit ini. Dengan semakin banyaknya lesi litik, maka semakin meningkatkan resiko terjadinya fraktur yang menyebabkan nyeri tulang, hiperkalsemia, dan hiperkalsiuria.<sup>13</sup>

Berdasarkan dari hasil penelitian ditemukan pasien MM yang mengalami anemia (hemoglobin <10 mg/dl) paling banyak sebesar 24 subjek (57,14%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sadia pada tahun 2016 dilaporkan pasien yang mengalami anemia sebesar 63,9%. Menurut beberapa literatur, anemia disebabkan oleh karena tumor menyebabkan penggantian sumsum tulang dan inhibisi secara langsung terhadap proses hematopoiesis serta perubahan megaloblastik akan menurunkan vitamin B12 dan asam folat.<sup>13</sup>

Berdasarkan dari hasil penelitian ditemukan pasien MM yang memiliki kadar serum kreatinin  $\leq$ 2 mg/dl sebesar 34 subjek (80,95%). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan Shireen *et al.* pada tahun 2005, yakni kadar kreatinin >2 mg/dl sebesar 51,2%.<sup>6</sup> Sedangkan berdasarkan literatur, dikatakan penurunan fungsi ginjal pada pasien MM disebabkan oleh karena hiperkalsemia, adanya deposit *myeloid* pada glomerulus, hiperurisemia, infeksi yang rekuren, infiltrasi sel plasma pada ginjal, dan kerusakan tubulus ginjal oleh karena infiltrat rantai berat yang berlebihan yang

menyebabkan cedera pada tubulus ginjal, amiloidosis, atau invasi dari plasmositoma.<sup>13</sup> Jadi, ada banyak faktor yang bisa menyebabkan penurunan fungsi ginjal pada pasien MM. Mungkin saja karena pada subjek penelitian ini lebih banyak ditemukan normokalsemia, sehingga kadar serum kreatinin juga lebih banyak yang dalam batas normal.

Berdasarkan dari hasil penelitian ditemukan pasien MM yang memiliki kadar kalsium normal (normokalsemia) paling banyak sebesar 30 subjek (71,43%), sedangkan yang hiperkalsemia sebesar 12 subjek (28,57%). Berdasarkan literatur bahwa keadaan hiperkalsemia dapat mencapai sekitar 15-20% pada MM dan merupakan komplikasi yang sering terjadi. Hiperkalsemia secara umum disebabkan oleh kerusakan tulang yang luas.<sup>15,16</sup>

Berdasarkan hasil penelitian dengan analisis korelasi Pearson, maka diperoleh hasil nilai p 0,115. Artinya nilai p >0,05 menyatakan tidak berkorelasi (tidak berhubungan) antara lesi litik (variabel bebas) dengan kadar kalsium darah (variabel terikat). Didapatkan nilai r sebesar 0,247 sedangkan nilai r tabel sebesar 0,304. Oleh karena nilai r hitung < r tabel, maka tidak berkorelasi (tidak berhubungan). Berdasarkan tingkat keeratan antara kedua variabel, menunjukkan nilai korelasi pearson sebesar 0,247 yang artinya bahwa terjadi hubungan yang rendah tetapi pasti antara lesi litik dengan kadar kalsium darah.

Hal ini sesuai dengan literatur yang mengatakan tidak terdapat hubungan yang secara bermakna antara lesi litik dengan kadar kalsium darah, berdasarkan literatur gejala manifestasi berupa hiperkalsemia didapatkan 28% saja pada penderita MM.<sup>3,5</sup> Begitu juga

dengan penelitian ini, yang mana hasil hiperkalsemia pada penderita MM didapatkan 28,57%.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khairida pada tahun 2014 yang mengatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara lesi litik dengan kadar kalsium darah. Lesi litik yang luas atau lesi litik minimal pada pasien MM dapat diikuti oleh hiperkalsemia maupun sebaliknya. Kita ketahui bahwa patogenesis terjadinya hiperkalsemia pada MM sangat kompleks. Penyebab utama hiperkalsemia pada pasien MM adalah destruksi tulang luas yang sebagian besar disebabkan oleh resorpsi tulang osteoklastik yang dihasilkan oleh ekspresi sitokin ataupun sekresi dari sel mieloma, makrofag protein inflamasi (MIP)-1 $\alpha$ , dan TNF atau ekspresi berlebihan dari sel-sel lain sekitar tumor. Hiperkalsemia paling banyak dijumpai pada pasien MM yang memiliki volume tumor besar, terlepas dari kadar serum hormon paratiroid terkait protein (PTHrP) dan tahap penyakit lanjut. Namun hal ini masih belum jelas, mungkin terkait dengan jumlah aktivitas penyerapan tulang yang diproduksi oleh sel mieloma serta keadaan filtrasi glomerulus. Pasien MM sering memiliki gangguan fungsi ginjal yang ireversibel dan peningkatan reabsorpsi kalsium, sehingga menyebabkan peningkatan kadar kalsium serum. Berdasarkan keterangan diatas, terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi lesi litik dengan kadar kalsium darah yaitu luasnya kerusakan tulang yang terkena, hormon fungsi ginjal dan kadar serum hormon paratiroid terkait protein (PTHrP).<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan dari hasil penelitian ini dan dengan uji hipotesis (uji korelasi Pearson), maka dapat disimpulkan bahwa antara lesi litik (variabel bebas) dan kadar kalsium (variabel terikat) darah tidak berkorelasi/tidak berhubungan. Berdasarkan tingkat keeratan antara kedua variable didapatkan nilai korelasi pearson sebesar 0,247 yang artinya bahwa terjadi hubungan yang rendah tetapi pasti antara lesi litik dengan kadar kalsium darah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Giada Bianchi, Kennech C. Anderson. The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management. Multiple Myeloma Chapter 33. Wiley Online Library: 16 February 2018.
2. Hiroshi Yasui, Tadao Ishida, Reo Maruyama et al. Cancer science. Model of translational cancer research in multiple myeloma. Wiley-Blackwell online journal 17 Agustus 2012.
3. I Made Bakta. Myeloma Multiple: Aspek Patogenesis Molekuler. Udayana Journal of Interna Medicine. Volume 3 No 1: 2019.
4. Robert A. Kyle & S. Vincent Rajkumar. Blood. Journal of The American Society of Hematology. 2008 Mar 15; 111(6): 2962-2972.
5. Malgorzata Banaszkiwicz, Jolanta Malyszko, David H. Vesole et al. Journal of Clinical Medicine. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. 2019. Nov 8(11): 1828.
6. Shireen Mansoor, Imran Siddiqui, Salman Adil et al. Frequency of Hyperkalsemia in Patient of Multiple Myeloma in Karachi. National Library of Medicine. 2005 Jul.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020.
8. Robert A. Kyle & S. Vincent Rajkumar. Blood. Journal of The American Society of Hematology. 2008 Mar 15; 111(6): 2962-2972.
9. Marshall A. Lichtman et al. Williams Manual of Hematology. 9<sup>th</sup> international edition. 2017.
10. Khairida Riany. Hubungan Antara Lesi Litik Yang Dinilai Melalui Bone Survey Dengan Kadar Kalsium Darah Pada Pasien Myeloma Multipel. Universitas Indonesia. Jakarta. 2014.

11. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J, O’Gorman PJ, O’Sullivan P. Multiple myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. Hindawi Publishing Corporation Bone Marrow Research. 2011; 2-9.
12. Galson DL, Silbermann R, Roodman GD. Mechanisms of mieloma multipel bone disease. BoneKey reports. 2012;135:1-7.
13. Sudoyo W Aru. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Internal Publishing.Cetakan Pertama. November 2009.
15. Roodman GD. Skeletal imaging and management of bone disease. American society of hematology. 2008; 313-1911.
16. Ginayah M, Sanusi H. Hiperkalsemia. Continuing medical education. 2011;38(3):191-96.