

GANGGUAN HEMATOLOGI AKIBAT KEMOTERAPI
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOSITIK AKUT
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH

Pertiwi, N.M.I.¹, Niruri, R.¹, Ariawati, K.²

¹Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

²SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah

Korespondensi: Ni Made Intan Pertiwi

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364 Telp/Fax: 0361-703837

Email : madeintanpertiwi@gmail.com

ABSTRAK

Leukemia Limfositik Akut (LLA) adalah keganasan sel yang terjadi akibat proliferasi sel limfoid yang diblokir pada tahap awal deferensiasinya. Terapi pada LLA dapat dilakukan dengan kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang. Pengobatan dengan kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada leukemia. Kemoterapi bekerja dengan merusak sel kanker dan juga dapat menghambat sel normal yang berdampak pada kinerja dari sel tersebut. Salah satu yang dapat dihambat adalah perkembangan sel induk darah yang dapat menyebabkan gangguan hematologi selama terapi LLA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya gangguan hematologi akibat kemoterapi pada anak dengan leukemia limfositik akut. Metode: Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian cross-sectional pada pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi fase induksi dan konsolidasi berdasarkan Indonesian Protokol 2006. Pasien yang telah selesai menjalani kemoterapi berdasarkan protokol tersebut dieksklusi dari penelitian. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Data Pasien diambil dari periode bulan Mei 2011-April 2013. Gangguan hematologi dinilai berdasarkan hasil laboratorium yaitu hemoglobin dan platelet berdasarkan CTCAE versi 4.0. Hasil: Didapatkan 17 pasien yang memenuhi kriteria. Dari 17 pasien yang telah menjalani kemoterapi fase induksi dan konsolidasi, diperoleh 8 pasien (47,1%) yang mengalami anemia, 6 pasien (35,3%) mengalami anemia dan trombositopenia, tidak ada pasien (0%) mengalami trombositopenia saja, serta 3 pasien (17,6%) tidak mengalami gangguan tersebut. Kesimpulan: Ada gangguan hematologi pada pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah berdasarkan Indonesian Protocol 2006 fase induksi dan konsolidasi. Gangguan hematologi yang terjadi yang diamati yaitu anemia dan trombositopenia.

Kata Kunci: Hematologi, kemoterapi, leukemia limfositik akut

1. PENDAHULUAN

Leukemia Limfositik Akut (LLA) adalah keganasan sel yang terjadi akibat proliferasi sel limfoid yang diblokir pada tahap awal deferensiasinya (Conter et al., 2004). LLA merupakan kanker dengan angka kejadian yang paling tinggi pada anak, 75% terjadi pada anak di bawah 6 tahun (Association for Clinical Cytogenetics, 2011). Pengobatan dengan kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada leukemia (Dipiro et al., 2005).

Kemoterapi pada LLA dibedakan berdasarkan tiga fase yaitu fase induksi, konsolidasi, dan rumatan (maintenance).

Kemoterapi bekerja dengan merusak sel kanker dan juga dapat menghambat sel normal yang berdampak pada kinerja dari sel tersebut (Walter, 2010). Salah satu yang dapat dihambat adalah perkembangan sel induk darah normal (myelosuppressive). Adanya hal tersebut dapat menyebabkan gangguan hematologi selama terapi LLA. Gangguan hematologi dapat berupa ketidaknormalan pada sel darah perifer seperti anemia dan trombositopenia. Gangguan hematologi dapat mempengaruhi mortalitas dan morbiditas pasien (Rofida, 2012).

Kejadian merugikan dapat diinduksi oleh kemoterapi. Sebagian besar kejadian merugikan

mungkin terulang dan terjadi lebih parah (Nebeker, 2004). Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui adanya gangguan hematologi akibat kemoterapi pada anak dengan leukemia limfositik akut.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar. Bahan yang digunakan dalam penelitian berupa data rekam medis pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi di RSUP. Data Pasien diambil dari periode bulan Mei 2011-April 2013. Sanglah.

2.2 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi. Semua data yang ada, yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian.

Kriteria inklusi:

- Pasien anak penderita LLA yang telah menjalani kemoterapi pada fase induksi dan konsolidasi di RSUP Sanglah Kota Denpasar berdasarkan Indonesian Protocol 2006 Unit Kerja Kelompok (UKK) Hematologi-Onkologi Anak Indonesia.
- Pasien berusia 0 hingga 12 tahun.

Kriteria eksklusi :

- Pasien anak penderita LLA yang telah selesai menjalani kemoterapi berdasarkan Indonesian Protocol 2006 UKK Hematologi-Onkologi Anak Indonesia.

Pasien anak yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi merupakan subyek penelitian Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif. Indikator gangguan hematologi yang digunakan berdasarkan data laboratorium yang meliputi penurunan nilai hemoglobin menandakan anemia dan penurunan nilai platelet mengindikasikan trombositopenia. Penilaian hasil laboratorium tersebut berdasarkan CTCAE versi 4,0.

3. HASIL

Dalam penelitian ini diperoleh 17 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak

memenuhi kriteria eksklusi. Protokol yang digunakan dalam penelitian ini adalah Indonesia Protocol 2006 pada fase induksi dan konsolidasi. Dari 17 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi, sebagian besar berumur 1-10 tahun (88,2%). Pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan (58,8%). Pasien mayoritas berasal dari Bali (76,5%). Adapun karakteristik 17 pasien tersebut dapat dilihat pada apendik B tabel B.1.

Dari 17 pasien yang telah menjalani kemoterapi fase induksi dan konsolidasi, 4 pasien mengalami gangguan hematologi sebelum kemoterapi. Gangguan yang dialami sebelum kemoterapi tersebut adalah anemia. Pasien tersebut yaitu pasien dengan kode PA07, PA08, PA11, dan PA13.

Dari 17 pasien tersebut, diperoleh 8 pasien (47,1%) yang mengalami anemia saja, 6 pasien (35,3%) mengalami anemia dan trombositopenia, tidak ada pasien (0%) mengalami trombositopenia saja, serta 3 pasien (17,6%) tidak mengalami gangguan tersebut. Tabel hasil pengamatan dapat dilihat lebih jelas pada apendik B tabel B.2.

4. PEMBAHASAN

Gangguan hematologi dapat terjadi karena terganggunya proses hematopoietik dari sel induk darah (Bartucci et al. 2011), yang dapat disebabkan oleh leukemia itu sendiri dan/atau kemoterapi yang digunakan. Proses hematopoietik dapat dilihat pada apendik A gambar A.1. Pada LLA, gangguan hematologi dapat terjadi akibat dari infiltrasi sel leukemik ke sumsum tulang akibat LLA dan/atau kemoterapi (Rofida, 2012).

Gangguan hematologi pada pasien leukemia dapat disebabkan oleh penyakitnya. Pada pasien dengan LLA, proses infiltrasi di sumsum tulang mengakibatkan sumsum tulang dipenuhi oleh sel leukemik sehingga terjadi penurunan jumlah megakariosit yang berakibat menurunnya produksi trombosit dan eritrosit (Rofida, 2012). Menurut Hoffbrand et al., (2005) proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis berada di bawah kontrol genetik, dan leukemia dapat terjadi ketika keseimbangan antara proses tersebut berubah. Hal umum yang dapat terjadi dari ketidakseimbangan proses tersebut adalah kegagalan sumsum tulang yang disebabkan akumulasi sel leukemik. Terjadinya kegagalan sumsum tulang mengakibatkan antara lain anemia (dengan gejala klinis misalnya: pucat, letargi, dan dispnea) dan trombositopenia (gejala klinis yang dapat terjadi

antara lain: memar spontan, purpura, gusi berdarah).

Pada penelitian ini, 4 dari 17 pasien mengalami gangguan hematologi anemia sebelum kemoterapi. Kondisi awal yang dialami pasien diduga karena sel leukemik yang terakumulasi dalam sumsum tulang yang menyebabkan gangguan pembentukan sel darah. Pada penelitian lain di Rumah Sakit Kanker Dharmas diperoleh bahwa 45 dari 69 pasien mengalami anemia sebelum kemoterapi dengan kadar hemoglobin 5 g/dL hingga 10 g/dL (Rini dkk., 2010). Selain itu, pada penelitian lain di Jakarta dengan jumlah sampel 41 kasus LLA, diperoleh bahwa kadar hemoglobin rata-rata sebelum kemoterapi kurang dari normal (Ariawati dkk., 2007).

Selain karena penyakitnya, gangguan hematologi pada LLA dapat disebabkan oleh kemoterapi yang digunakan untuk terapi yang bersifat myelosuppressive (menekan atau mensupresi pertumbuhan sel induk darah pada sumsum tulang). Kemoterapi yang bersifat myelosuppressive dapat menginduksi apoptosis dari sel hematopoietik muda. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pada sel darah (Bartucci et al. 2011).

Hematopoietik merupakan proses terkontrol dari generasi sel darah pada sumsum tulang. Generasi sel darah tersebut dapat menghasilkan sel darah normal pada darah perifer antara lain leukosit (sel darah putih), eritrosit (sel darah merah), dan platelet (Fiedler and Brunner, 2012). Adanya gangguan hematopoietik oleh kemoterapi berdampak pada jumlah komponen sel darah perifer. Berdasarkan literatur kemoterapi yang bersifat myelosuppressive dapat menyebabkan gangguan hematologi sebesar lebih dari 10%. Kemoterapi yang menyebabkan hal tersebut antara lain citarabin, daunorubisin, doksorubisin, merkaptopurin, metotreksat, siklofosamid, dan vinkristin (Solimando, 2003). Kemoterapi tersebut merupakan kemoterapi yang digunakan untuk terapi LLA berdasarkan Indonesian Protocol 2006 yang dikeluarkan oleh Unit Kerja Kelompok (UKK) Hematologi-Onkologi Anak Indonesia.

Pada penelitian ini, terjadi peningkatan jumlah pasien yang mengalami gangguan hematologi saat menjalani kemoterapi. Adapun gangguan hematologi yang terjadi yang diperoleh pada penelitian ini yaitu 47,1% (8 pasien) mengalami anemia saja, 0% (tidak ada pasien) mengalami trombositopenia saja, serta 35,3% (6 pasien) mengalami anemia dan trombositopenia.

Pada penelitian ini, anemia yang dialami pasien paling banyak disebabkan oleh kombinasi kemoterapi vinkristin, doksorubisin, dan metotreksat. Trombositopenia dapat disebabkan oleh metotreksat yang dikombinasi dengan vinkristin atau doksorubisin. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa mayoritas pasien mengalami anemia dan beberapa pasien mengalami trombositopenia. Pada penelitian lain dengan jumlah sampel 41 kasus LLA, diperoleh hasil bahwa terjadi penurunan kadar hemoglobin yang mengindikasikan anemia dan platelet yang mengindikasikan trombositopenia pada pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi (Ariawati dkk, 2007). Pada penelitian lain di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo Jakarta dari 12 kasus LLA, diperoleh hasil bahwa selama terapi 7 pasien memiliki hemoglobin kurang dari 7 g/dL dan 5 pasien memiliki hemoglobin lebih dari 7 g/dL. Pada penelitian tersebut, dari 12 pasien 9 di antaranya memiliki jumlah platelet di bawah normal yaitu kurang dari $100.000/mm^3$ (Sari dkk., 2010).

5. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, diperoleh ada gangguan hematologi pada pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah berdasarkan Indonesian Protocol 2006 fase induksi dan konsolidasi. Gangguan hematologi yang terjadi yang diamati yaitu anemia dan trombositopenia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada seluruh staf SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah.

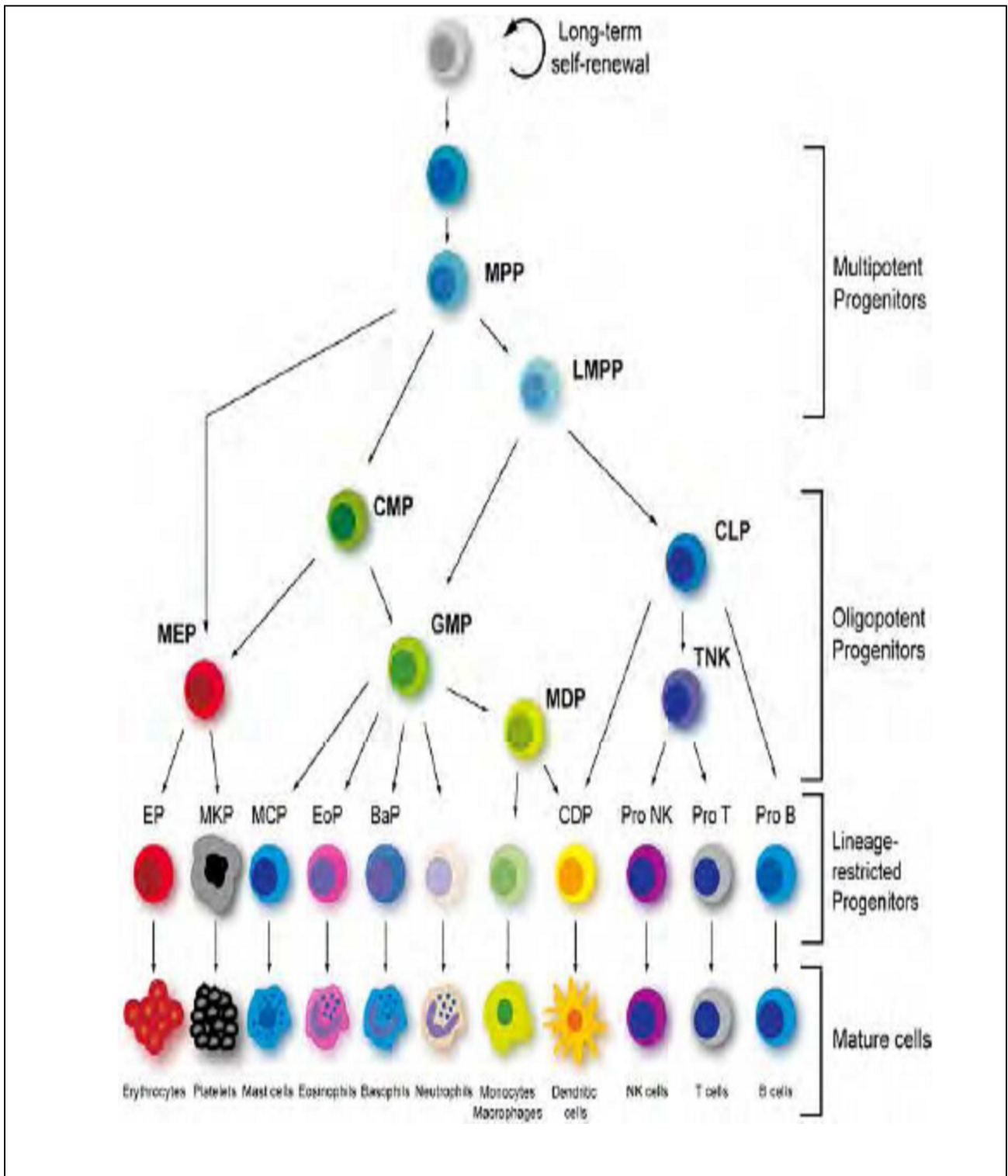
DAFTAR PUSTAKA

- Ariawati, K., Endang W., dan Djajadiman G.. 2007. Toksisitas Kemoterapi Leukemia Limfoblastik Akut pada Fase Induksi dan Profilaksis Susunan Saraf Pusat dengan Metotreksat 1 Gram. *Sari Pediatri*, Volume 9. Nomor 4. Halaman 252-258.
- Association for Clinical Cytogenetics. 2011. *Professional Guidelines For Clinical Cytogenetics Acute Lymphoblastic Leukaemia*. USA : ACC Professional Standards Committee. Page 1-13.
- Bartucci, M., Rosanna D., Daniela M.. 2011. *Prevention of Chemotherapy Induced Anemia and Thrombocytopenia by Constant Administration of Stem Cell Factor*.

Clinical Cancer Research Volume 17.
Pages: 6185-6191.

- Conter, Rizzari C., Sala A., Chiesa R., Citterio M., and Biondi A. 2004. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia. (cited : 2012 October 21). Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>.
- Dipiro, J.T., R.L Talbert, G.C. Yee, B.G. Wells, and L. M. Posey. 2005. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Sixth Edition. McGraw-Hill Companies Inc.: United States of America. Pages: 2485-2511.
- Fiedler, K. and Cornelia B.. 2012. Mechanisms Controlling Hematopoiesis. In: Charles Lawrie editor. Hematology Science and Practice. Germany: Intech. Pages: 3-46.
- Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit, and P.A.H. Moss, 2005. Kapita Selektta Hematologi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.Halaman 150-160.
- Nebeker, J. R., Paul B., and Matthew H. S.. 2004. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. Improving Patient Care. Annals of Internal Medicine. Volume 140. Page 795-801.
- Rini, A.T., Mururul A., Yuni S., dan Edi S.T.. 2010. Karakteristik Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Kanker Dharmais 2000-2008. Indonesian Journal of Cancer Volume 4. Nomor 4. Halaman: 137-140.
- Rofinda, Zelly Dia. 2012. Kelainan Homeostasis pada Leukemia. Jurnal Kesehatan Andalas Voleme 1. Nomor 2. Halaman 68-74..
- Sari, T.T., Endang W., Gitta R.C., dan Yoga D.. 2010. Prognosis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak Obes .Sari Pediatri. Volume 12. Nomor 1. Halaman 58-62.
- Solimando, Dominic A.. 2003. Drug Information Handbook for Oncology. USA : Lexi-Comp Inc. Page 100-753.
- Walter, John. 2010. Acute Lymphoblastic Leukemia. USA: Leukemia and Lymphoma Society. Page 1-44.

APENDIK A.



Gambar A.1. Proses Hematopoietik Pada Sumsum Tulang

APENDIK B

Tabel B.1. Karakteristik Pasien (n=17)

Karakteristik	Jumlah (Persentase)
Usia	
0-1 tahun	0 (0%)
1-10 tahun	15 (88,2%)
10-12 tahun	2 (11,8%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	10 (58,8%)
Perempuan	7 (41,2%)
Asal Daerah	
Bali	13 (76,5%)
NTB (Nusa Tenggara Barat)	3 (17,6%)
NTT (Nusa Tenggara Timur)	1 (5,9%)
Status Pembayaran	
JAMKESMAS (Jaminan Kesehatan Masyarakat)	10 (59%)
JKBM (Jaminan Kesehatan Bali Mandara)	4 (23%)
Lain-lain	3 (18%)
Penyakit Penyerta	
Infeksi saluran kemih	1 (5,8%)
Hidrosefalus	1 (5,8%)
Otitis media akut	1 (5,8%)
Sepsis	1 (5,8%)
Infeksi saluran pernafasan atas	5 (29,4%)
Faringitis akut	1 (5,8%)
Pneumonia	1 (5,8%)
Tidak	6 (35,3%)
Risiko LLA	
Risiko tinggi	9 (52,9%)
Risiko biasa	8 (47,1%)
Regimen Kemoterapi	
Regimen high risk	9 (52,9%)
Regimen standar risk	8 (47,1%)
Status Nutrisi	
Sangat kurus	1 (5,8%)
Kurus	4 (23,5%)
Normal	6 (35,3%)
Gemuk	5 (29,4%)
Obesitas	1 (5,8%)

Tabel B.2. Hasil Pengamatan (n=17)

Inisial Pasien	Awal	Kemoterapi												
		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
PA01	-	A(vd)	A(vd)	A (m)	A(va)	A(va)	-	-	-	-(mlmp)	-(m)	-(mlmp)	-	-(mlmp)
PA02	-	- (m)	- (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA03	-	A (m)	- (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	A(va)	- (v)	-	-(mlmp)	-	A(mlmp)	-	-(mlmp)
PA04	-	A(m)	A (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	T(mlmp)	(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA05	-	- (m)	A (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	A(mlmp)	-	-(mlmp)	-	-
PA06	-	- (m)	A(vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	-(mlmp)	-	-	-	-
PA07	A	- (m)	- (vd)	- (mvd)	A (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	A(mlmp)	-	-(mlmp)	-	-(mlmp)
PA08	A	- (m)	- (vd)	A (mvd)	- (vd)	AT(mvda)	-	-	-	AT(mlmp)	-(mlmp)	A(mlmp)	-	-(mlmp)
PA09	-	- (m)	- (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	A(va)	- (v)	-	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA10	-	-	-	-	- T(m)	AT(m)	-	- (c)	-	-(mlmp)	-	-(mlmp)	-	-
PA11	A	- (m)	A (vd)	A (mvd)	-	-	-	-	-	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA12	-	- (m)	- (vd)	- (mvd)	-A(vd)	-	-	-	-	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA13	A	- (m)	-T(vd)	-	-	-	-	-	-	-(mlmp)	-	-(mlmp)	-	-
PA14	-	- (m)	- (vd)	A (mvd)	A (vd)	AT(mvda)	- (va)	- (v)	-	-(mlmp)	-	-(mlmp)	-	-(mlmp)
PA15	-	- (m)	- (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)	-(s)	-(mlmp)
PA16	-	- (m)	- (vd)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PA17	-	- (m)	- (vd)	- (mvd)	- (vd)	- (mvda)	- (va)	- (v)	-	-(mlmp)	-	A(mlmp)	-	-(mlmp)

keterangan : v = vinkristin; d = doksorubisi; a = asparaginase; m = metotretsat; l = l-eukovurin; s = siklofosamid; mp = merkaptopurin; c = citarabin; A = Anemia; T = Trombositopenia



JURNAL FARMASI UDAYANA

JURUSAN FARMASI-FAKULTAS MIPA-UNIVERSITAS UDAYANA

BUKIT JIMBARAN - BALI
• (0361) 703837

• Email: jurnalfarmasiudayana@gmail.com

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING

Yang bertandatangan di bawah ini, menyatakan bahwa :

Artikel dengan judul : **Gangguan Hematologi Akibat Kemoterapi Pada Anak Dengan Leukemia Limfositik Akut di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah**

Disusun oleh : **NI MADE INTAN PERTIWI**

NIM : **0908505023**

Email mahasiswa : **madeintanpertiwi@gmail.com**

Telah kami setuju untuk dipublikasi pada "Jurnal Farmasi Udayana".

Demikian surat pernyataan ini kami buat, agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Bukit Jimbaran, ~~30~~ **September**..... 2013
Pembimbing Tugas Akhir

Rasmaya Niruri, S.Si., M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 19780528 200604 2001