

**POTENSI TOKSISITAS NEUROLOGIS VINKRISTIN  
PADA TUBUH YANG TERJADI PADA ANAK  
DENGAN LEUKEMIA LIMFOSITIK AKUT**

**Ni Made Intan Pertiwi\*, Ketut Ariawati\*\*, Rasmaya Niruri\*, Rini Noviyani\*,  
A.A. Raka Karsana\*\*\*, dan Mahardika Aprilia Iflahah\*\*\*\***

*\* Jurusan Farmasi, FMIPA Universitas Udayana*

*\*\* Bagian/SMF IKA FK Unud-Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah*

*\*\*\* Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah*

*\*\*\*\* Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Udayana*

e-mail : [blon\\_aem@yahoo.co.id](mailto:blon_aem@yahoo.co.id)

---

**ABSTRAK**

Terapi pada Leukemia Limfositik Akut (LLA) dapat dilakukan dengan kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang. Pengobatan dengan kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada leukemia. Vinkristin merupakan salah satu kemoterapi yang digunakan pada terapi LLA. Toksisitas neurologis merupakan salah satu toksisitas yang timbul akibat penggunaan vinkristin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi toksisitas neurologis vinkristin pada tubuh yang terjadi pada anak dengan LLA. Metode : Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Data Pasien diambil dari periode bulan Mei 2011-Maret 2013. Hasil : Didapatkan 17 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 17 pasien diperoleh 3 pasien (17,6%) yang mengalami toksisitas neurologis. Gejala klinis yang dialami pasien, antara lain nyeri kaki, sakit saat berjalan dan nyeri tumit. Kesimpulan : Ada potensi toksisitas neurologis vinkristin pada tubuh yang terjadi pada anak dengan LLA. Potensi toksisitas dapat terjadi berkaitan dengan mekanisme kerja vinkristin pada mikrotubula.

Kata kunci: Potensi toksisitas neurologis, vinkristin, leukemia

**ABSTRACT**

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treatment are chemotherapeutic agent and bone marrow transplantation. Treatment with chemotherapeutic agent is the primary curative for leukemia. Vincristine is one of chemotherapeutic agents in ALL. Neurotoxicity is one of the toxicity caused by vincristine. The objective of this study was to find out the potential neurotoxicity of vincristine in children with ALL. Method: This study was observational design. The study was conducted at Sanglah Hospital Denpasar. Patient data was collected from May 2011- March 2013 period. Result: Seventeen patients who fit to the sample criteria were got. Of the 17 childhood with ALL who have treatment with chemotherapeutic agent based on Indonesian Protocol 2006, 3 patients showed neurotoxicity. Patients may suffered from leg pain, foot pain, and walking pain. Conclusion: There are potential neurotoxicity vincristine in children with ALL who have treatment with chemotherapeutic agent. Potential neurotoxicity can be caused by mechanism of action vincristine in microtubules.

Keywords: Potential neurotoxicity, vincristine, leukemia

**PENDAHULUAN**

Leukemia Limfositik Akut (LLA) adalah keganasan sel yang terjadi akibat proliferasi sel

limfoid yang diblokir pada tahap awal diferensiasinya (Conter *et al.*, 2004). LLA merupakan kanker dengan angka kejadian yang paling tinggi pada anak, 75% terjadi pada anak

dibawah 6 tahun (*Association for Clinical Cytogenetics*, 2011). Pengobatan dengan kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada leukemia (Dipiro *et al.*, 2005). Vinkristin merupakan salah satu kemoterapi yang digunakan pada terapi Leukemia Limfositik Akut (LLA).

Vinkristin merupakan antineoplasma yang bekerja dengan berikatan pada tubulin dan menghambat formasi mikrotubula. Oleh karena itu, dapat menghentikan metafase sel dengan mengganggu formasi *mitotic spindle*, spesifik pada fase M dan S. Selain itu vinkristin dapat bekerja dengan menghalangi sintesis asam nukleat dan protein dengan pemblokkan pada penggunaan asam glutamat. Vinkristin dimetabolisme di hati oleh enzim CYP3A4.

Toksistas neurologis merupakan salah satu toksistas yang timbul akibat penggunaan vinkristin. Toksistas neurologis yang dapat timbul antara lain neuropati perifer, kram, konstipasi dan paralitik ileus (Solimando, 2003).

Neuropati merupakan kumpulan gejala neurologis akibat dari kerusakan sel saraf perifer. Berbagai kondisi yang menjadi penyebab neuropati perifer antara lain keganasan, gangguan metabolik dan pemakaian obat-obatan dalam jangka waktu lama seperti obat anti kejang atau kemoterapi (Dropcho, 2002).

Dokumentasi kejadian merugikan bertujuan untuk mencegah kejadian berulang. Sebagian besar kejadian merugikan mungkin terulang dan terjadi lebih parah (Nebeker, 2004). Oleh karena itu, dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui potensi toksistas neurologis vinkristin pada tubuh yang terjadi pada anak dengan leukemia limfositik akut.

## MATERI DAN METODE

### Bahan

Bahan kimia yang digunakan terdiri atas berbagai jenis pelarut organik teknis dan pro analisis (p.a), larutan asam sulfat 10% dalam etanol, pereaksi Liebermann-Burchard (asam sulfat pekat + asetat anhidrida), silika gel 60 F<sub>254</sub> untuk kromato-grafi lapis tipis dan silika gel 60 (70-230 mesh) untuk kromatografi kolom gravitasi, dan larva udang *Artemia salina* Leach.

### Peralatan

Peralatan yang digunakan terdiri atas berbagai alat gelas yang biasa digunakan di Laboratorium Kimia Organik, neraca analitik, pengisap gasing hampa Buchi R-114 yang dilengkapi dengan sistem vakum Buchi B-169 dan berbagai instrumentasi analisis seperti spektrometri resonansi magnet proton (RMI-<sup>1</sup>H), dan spektrometri massa (MS).

### Cara Kerja

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar. Data Pasien diambil dari periode bulan Mei 2011-Maret 2013. Bahan yang digunakan dalam penelitian berupa data rekam medis pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi. Semua data yang ada, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi dimasukkan dalam penelitian.

Kriteria inklusi:

- Pasien anak penderita LLA yang telah menjalani kemoterapi pada fase induksi 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 eksklusi merupakan subyek penelitian Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif. Indikator toksistas neurologis yang digunakan berdasarkan gejala klinis toksistas neurologis vinkristin antara lain nyeri kaki, lemah otot, mialgia dan kram.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini diperoleh 17 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Protokol yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Indonesia Protocol* 2006 dengan dosis kumulatif vinkristin selama fase induksi adalah  $1,5 \text{ mg/m}^2$ . Dari 17 pasien yang diperoleh, adapun karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

| Karakteristik            | Persentase |
|--------------------------|------------|
| <b>Jenis Kelamin</b>     |            |
| Laki-laki                | 58,8%      |
| Perempuan                | 41,2%      |
| <b>Usia</b>              |            |
| 0-3 tahun                | 20%        |
| >3-6 tahun               | 40%        |
| >6-9 tahun               | 20%        |
| >9-12 tahun              | 20%        |
| <b>Status Pembayaran</b> |            |
| JAMKESMAS                | 49%        |
| JKBM                     | 23%        |
| Lain-lain                | 18%        |
| <b>Daerah Asal</b>       |            |
| Bali                     | 76,5%      |
| NTB                      | 17,6%      |
| NTT                      | 5,9%       |
| <b>Status Nutrisi</b>    |            |
| Sangat kurus             | 5,8%       |
| Kurus                    | 23,5%      |
| Normal                   | 35,3%      |
| Gemuk                    | 29,4%      |
| Obesitas                 | 5,8%       |

Dari 17 pasien yang telah menjalani kemoterapi fase induksi, diperoleh 3 pasien (17,6%) yang mengalami toksisitas neurologis yaitu neuropati perifer. Tabel hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 2.

Pasien yang mengalami neuropati perifer antara lain PA01, PA05 dan PA07. Pasien PA01 telah mengalami neuropati perifer sebelum kemoterapi, gejala klinis yang dialami pasien yaitu nyeri kaki. Pada kemoterapi fase induksi minggu keempat terjadi perburukan kondisi pasien. Selain nyeri kaki pasien mengalami nyeri tumit dan kesulitan dalam berjalan serta tidak mengalami perubahan setelah diberi kemoterapi vinkristin. Neuropati dapat disebabkan oleh LLA itu sendiri. Perburukan kondisi klinis pasien kemungkinan akibat kemoterapi yang digunakan yaitu vinkristin.

Pasien PA05 mengalami neuropati perifer pada minggu pertama fase induksi dengan gejala klinis nyeri kaki. Terjadinya neuropati perifer dapat disebabkan oleh toksisitas neurologis vinkristin. Pasien PA07 mengalami neuropati perifer dengan gejala nyeri kaki setelah pemberian vinkristin pada kemoterapi minggu ketiga fase induksi. Gejala klinis yang dialami pasien diinduksi oleh pemberian kombinasi vinkristin-flukonasol. Dari ketiga pasien tersebut tidak didapatkan gejala klinis lemah otot, mialgia dan kram.

Pada penelitian ini diperoleh 17,6% pasien mengalami toksisitas neurologis. Toksisitas neurologis tersebut yaitu neuropati perifer. Neuropati merupakan kumpulan gejala neurologis akibat dari kerusakan sel saraf perifer. Neuropati dapat disebabkan oleh LLA itu sendiri, kemoterapi (vinkristin) dan interaksi obat (vinkristin-flukonasol).

Neuropati yang disebabkan oleh LLA itu sendiri akibat dari metastasis sel ganas pada sel saraf perifer. Infiltrasi sel ganas pada saraf perifer menyebabkan gangguan pada transport aksonal (Yeung *et al.*, 2002). Pasien mengalami nyeri kaki sebelum menerima kemoterapi. Nyeri kaki yang dialami pasien merupakan akibat dari LLA. Hoffbrand *et al* (2005) menyebutkan LLA dapat menyebabkan gejala klinis antara lain nyeri, limfadenopati, splenomegali, hepatomegali, sakit kepala, mual, muntah dan penglihatan kabur. Pada pasien dengan penyakit limfoproliferatif, gangguan neurologis motorik dapat terjadi sebesar 2-5% (Dropcho, 2002).

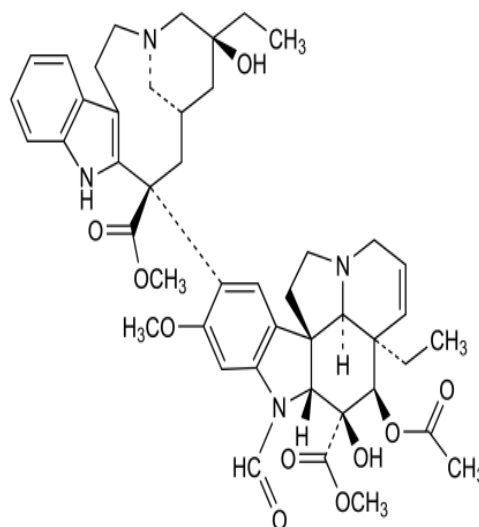
Selain itu terjadi perburukan kondisi klinis pasien setelah kemoterapi. Pada pasien mengalami gejala klinis berupa nyeri kaki, nyeri tumit dan sulit berjalan. Kondisi klinis tersebut dapat disebabkan oleh kemoterapi. Kemoterapi dapat menginduksi terjadinya neuropati perifer. Salah satu kemoterapi tersebut adalah vinkristin. Toksisitas neurologis vinkristin antara lain nyeri kaki, lemah otot, mialgia dan kram. Neuropati perifer akibat vinkristin dapat terjadi 1%-10% (Solimando, 2003). Vinkristin merupakan alkaloid derivat *Vinca rosea* (Katzung, 2006).

Pada suatu laporan kasus di Turki, terjadi peningkatan potensi neuropati perifer dari vinkristin pada pasien dengan riwayat neuropati sebelum terapi. Walaupun dalam dosis rendah,

toksisitas neurologis vinkristin dapat terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit neurologis seperti neuropati perifer (Bayrak *et al.*,2007).

Pada penelitian di Iran dilaporkan toksisitas neurologis vinkristin yaitu penurunan refleks tendon 78%, lemah otot 70% dan parastesia 71% (Arzanian, *et al.*,2009). Pada penelitian lain di India terjadi neuropati perifer yang cukup berat pada enam pasien dari dua puluh pasien yang menerima vinkristin. Pada penelitian ini gejala toksisitas neurologis vinkristin yang terjadi yaitu hilangnya sensori, hilangnya refleks dan kelemahan otot (Gomber *et al.*, 2010). Berikut pada Gambar 1 merupakan struktur vinkristin.

Mekanisme neuropati yang disebabkan vinkristin berkaitan dengan aktivitas vinkristin pada mikrotubula. Vinkristin bekerja dengan berikatan pada tubulin dan menghambat formasi mikrotubula. Mikrotubula merupakan bagian sel yang penting dalam menjaga bentuk sel dan polaritas sel serta pengangkutan intraseluler (Zhou dan Giannakakou, 2005).



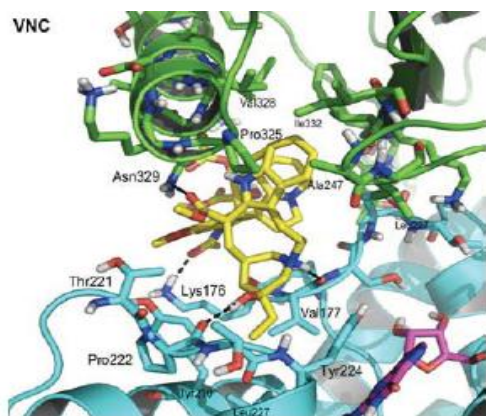
Gambar 1. Struktur Vinkristin (Moffat *et al.*, 2005)

Tabel 2. Hasil Pengamatan Toksisitas Neurologis Pasien

| Kode Pasien | Sebelum kemoterapi | Saat Kemoterapi Fase Induksi |       |        |         |         |       |      |
|-------------|--------------------|------------------------------|-------|--------|---------|---------|-------|------|
|             |                    | 0                            | I     | II     | III     | IV      | V     | VI   |
| PA01        | +                  | +(VD)                        | +(VD) | +(M)   | +(VA)   | +(VA)   | -     | -    |
| PA02        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA03        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA04        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA05        | -                  | -(M)                         | +(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA06        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA07        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | +(VD+F) | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA08        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -     | -    |
| PA09        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA10        | -                  | -                            | -     | -      | -(M)    | -(M)    | -     | -(C) |
| PA11        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -       | -       | -     | -    |
| PA12        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -       | -     | -    |
| PA13        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -      | -       | -       | -     | -    |
| PA14        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |
| PA15        | -                  | -                            | -     | -      | -       | -       | -     | -    |
| PA16        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -      | -       | -       | -     | -    |
| PA17        | -                  | -(M)                         | -(VD) | -(MVD) | -(VD)   | -(MVDA) | -(VA) | -(V) |

Keterangan VD=vinkristin dan doksorubisin, MVD=metotreksat intratekal, vinkristin dan doksorubisin, MVDA = metotreksat intratekal, vinkristin, doksorubisin dan asparaginase, VA= vinkristin dan asparaginase, V= vinkristin, M= metotreksat intratekal, C= citarabin, +F= ditambahkan flukonas

Interaksi vinca alkaloid (vinkristin) dengan mikrotubula terletak pada permukaan longitudinal antara dua tubulin heterodimer yang kemudian terganggu dengan *GTP-binding site* (E-site). Lokasi ini menjelaskan bagaimana vinca alkaloid menghambat hidrolisis GTP, yang merupakan proses bimolekuler. Residu dari subunit  $\alpha$  tubulin digunakan untuk mengkatalisis pembelahan  $\beta$ - $\gamma$  fosfodiester yang terhubung dengan molekul GTP yang terikat pada subunit  $\beta$  tubulin yang bersebelahan. Terjadinya struktur yang melengkung dapat menginduksi tubulin menjadi agregat yang berbentuk spiral sehingga merusak polimerisasi mikrotubula (Codrech *et al.*, 2012). Berikut Gambar 2 merupakan ikatan vinkristin dengan asam amino penyusun mikrotubula.



Gambar 2. Mekanisme Ikatan Vinkristin-Mikrotubula (Codrech *et al.*, 2012)

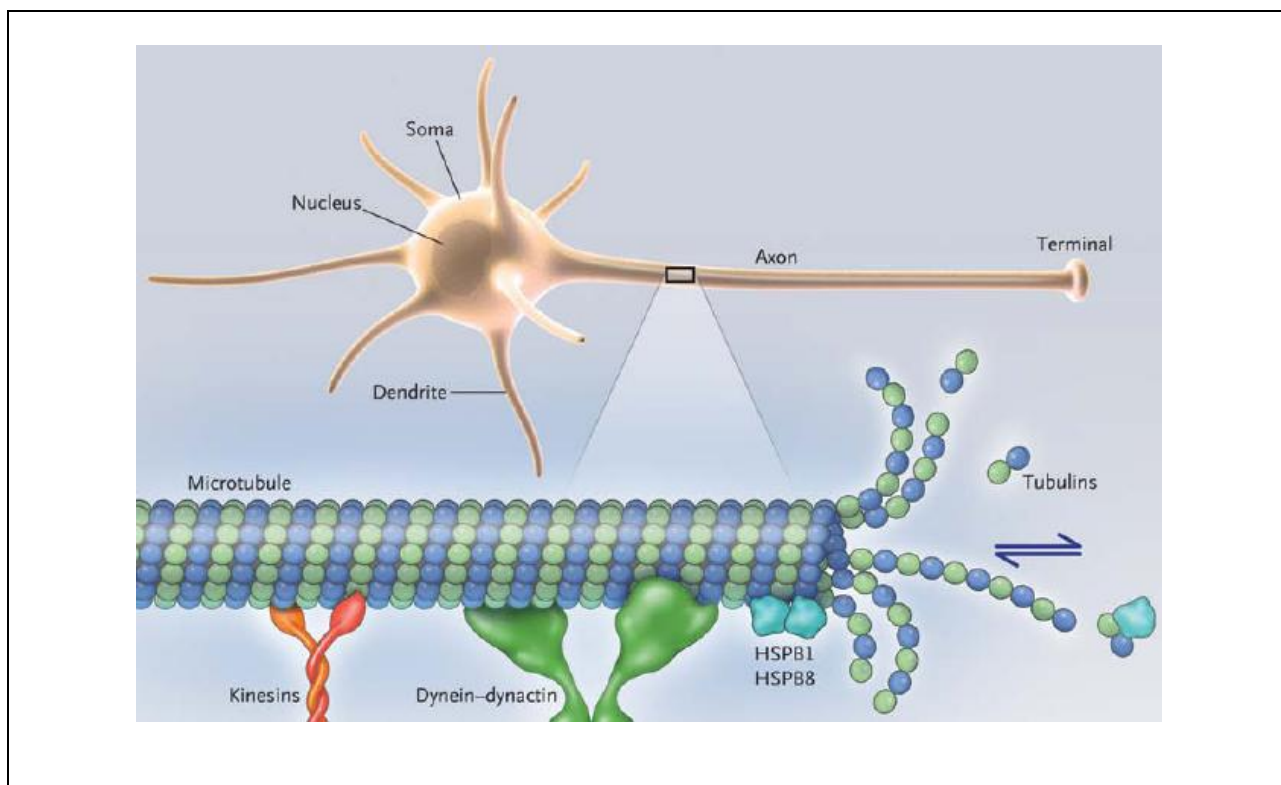
Pada Gambar 2, warna kuning menunjukkan vinkristin, warna biru muda menunjukkan  $\beta$ 1 tubulin dan warna hijau menunjukkan  $\alpha$ 2 tubulin. *Binding site* terjadi pada asam amino nonpolar pada kedua monomer tubulin. Pada subunit  $\beta$ , asam amino Val $_{\beta$ 177, Tyr $_{\beta$ 210, Thr $_{\beta$ 221, Pro $_{\beta$ 222, Thr $_{\beta$ 223, Tyr $_{\beta$ 224 dan Leu $_{\beta$ 227 berinteraksi dengan gugus katarantin. Pada sisi lain Pro $_{\beta$ 175 dan Lys $_{\beta$ 176 berinteraksi dengan permukaan gugus vindolin. Pada subunit  $\alpha$ , asam amino Leu $_{\alpha$ 248 dan Pro $_{\alpha$ 325 berinteraksi dengan cincin indol. Terdapat dua ikatan hidrogen intermolekuler yaitu karboksamid dari Asn  $_{\alpha$ 329 dengan metil

ester pada gugus katarantin dan karbonil pada Val $_{\beta$ 177 dengan gugus katarantin. Ikatan hidrogen langsung pada vinkristin berpengaruh pada perubahan geometrinya. Gugus formil pada cincin indol vinkristin sangat berpengaruh terhadap aktivitas, karena penggantian gugus ini memungkinkan adanya interaksi ikatan hidrogen.

Terganggunya formasi mikrotubula dapat berpengaruh pada sel saraf. Mikrotubula merupakan penyusun akson. Mikrotubula dan *motor protein* berfungsi untuk mempertahankan akson. Mikrotubula dibentuk oleh polimerisasi dimer dari  $\alpha$ -tubulin dan  $\beta$ -tubulin, dalam struktur terpolarisasi yang berfungsi sebagai jalur untuk mikrotubula *motor protein* (dynein-dynactin dan kinesins). Akson merupakan jembatan penghubung pada sel saraf (Holzbaur *et al.*, 2011). Rusaknya mikrotubula menginduksi penghambatan transport aksional dari material pada badan sel menuju tepi yang menyebabkan toksisitas neurologis dari vinkristin (Kwack *et al.*, 1999). Berikut Gambar 3 merupakan intergitas akson.

Apabila terjadi neuropati perifer atau toksisitas neurologis oleh vinkristin dapat diberikan antidot. Antidot yang dapat diberikan antara lain leukovurin, piridoksin dan asam glutamat (Sathiapalan *et al.*, 2001).

Pada pasien yang menerima vinkristin-flukonasol, mengalami gejala toksisitas neurologis yaitu nyeri kaki. Hal ini sesuai dengan literatur. Berdasarkan literatur, menyatakan bahwa apabila vinkristin dikombinasikan dengan anti jamur golongan azol dapat meningkatkan resiko toksisitas neurologis (Solimando, 2003). Toksisitas neurologis vinkristin seperti kejang, neuropati perifer dan depresi saraf pusat. Pada muskuloskeletal dapat menyebabkan nyeri otot, nyeri kaki, mialgia dan kram (Lacy *et al.*, 2004). Pada suatu penelitian di Amerika Serikat diperoleh hasil bahwa pemberian profilaksis flukonasol pada pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi dengan vinkristin dapat membeberikan gejala neuropati 4,5 kali dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima anti jamur golongan azol (Teusink *et al.*, 2012).



Gambar 3. Intergitas Aksonal (Holzbaur *et al.*, 2011)

Vinkristin-flukonasol memiliki potensi kuatnya ineraksi moderat (terjadi penurunan kondisi klinis dan perlu tambahan perawatan) dan kategori interaksi C (perlu monitoring selama terapi) (Bachmann, 2004). Vinkristin-flukonasol memiliki mekanisme interaksi pada fase metabolisme. Vinkristin merupakan substrat dari enzim CYP3A4 sedangkan flukonasol merupakan enzim CYP3A4 *inhibitor* (Bachmann, 2004).

Adanya pemberian bersamaan vinkristin-flukonasol dapat mengganggu metabolisme dari vinkristin yang merupakan substrat enzim CYP3A4. Flukonasol menghambat induksi terbentuknya enzim CYP3A4 sehingga enzim berkurang untuk mengkatalisis reaksi metabolisme vinkristin. Selain itu, flukonasol menghambat aktivitas katalisis dari enzim CYP3A4. Semua mekanisme ini dapat menyebabkan penurunan metabolisme dari vinkristin untuk membentuk metabolitnya ( $M_1$ ,  $M_2$  dan  $M_3$ ). Flukonasol merupakan

nonkompetitif inhibitor. Tingkat penghambatannya tergantung pada konsentrasi relatif terhadap nilai konstanta inhibitor ( $K_i$ ). Secara umum penghambatan 10%-90% terjadi pada rentang konsentrasi inhibisi 0,1-10  $K_i$  (Piscitelli, 2001).

Apabila laju reaksi metabolisme obat menurun, klirens obat akan menurun dan konsentrasi obat pada serum akan meningkat. Peningkatan konsentrasi obat pada serum yang signifikan dapat menyebabkan kondisi klinis yang berkaitan dengan efek farmakodinamik obat tersebut (Bachmann, 2004).

Laju reaksi metabolisme vinkristin dihambat oleh flukonasol yang menyebabkan penurunan klirens vinkristin yang berdampak pada peningkatan kadar vinkristin dalam serum. Mekanisme kerja vinkristin yang masih dapat ditoleransi tubuh pada dosis lazim yang diharapkan menghasilkan kadar vinkristin dalam serum 24-26  $\mu\text{g/L}$  (Moffat *et al.*, 2005).

Penggunaan flukonasol bersamaan dengan vinkristin dapat menyebabkan peningkatan kadar vinkristin dalam serum. Peningkatan konsentrasi serum vinkristin sebagai substrat dari enzim CYP3A4, dapat menyebabkan peningkatan resiko toksisitas dari vinkristin. Berbagai toksisitas vinkristin akibat peningkatan kadar vinkristin dalam serum disebabkan oleh interaksi vinkristin sebagai penghambat polimerasi mikrotubula pada sel dalam tubuh. Peningkatan konsentrasi ini menyebabkan peningkatan kerusakan mikrotubula. Rusaknya mikrotubula menginduksi penghambatan transport aksonal dari material pada badan sel menuju tepi yang menyebabkan toksisitas neurologis dari vinkristin (Kwack *et al.*, 1999).

Di antara anti jamur golongan azol yang lain seperti itrakonazol dan verikonazol, flukonasol memiliki konstanta inhibisi yang paling besar sehingga menghasilkan daya hambat yang paling rendah. Adapun urutan daya hambat anti jamur golongan azol adalah itrakonazol >>> verikonazol > flukonasol. Hal ini karena itrakonazol merupakan inhibitor kompetitif pada enzim CYP3A4, sedangkan verikonazol dan flukonasol merupakan inhibitor non kompetitif. Adanya perbedaan tersebut menghasilkan nilai  $K_i$  yang jauh berbeda. Pada hasil penelitian di Firlandia nilai  $K_i$  itrakonazol diperoleh sebesar  $16 \pm 2$  mM, verikonazol  $151 \pm 4$  mM dan flukonasol  $221 \pm 2$  mM. Semakin besar  $K_i$  maka semakin rendah inhibisi enzim yang dihasilkan (Baloul *et al.*, 2009).

Selain itu sistem transport obat memiliki peran dalam interaksi obat. P-glikoprotein (p-gP) merupakan salah satu mekanisme transport aktif. Hal tersebut berkontribusi pada refluks obat. P-gP bekerja sebagai energi dependen dalam pompa pengeluaran substrat ke luar sel dan merupakan molekul penting dalam bioavailabilitas oral, penetrasi melalui membran otak dan terapi resistensi pada beberapa penggunaan obat. Oleh karena itu, p-gP sangat berperan dalam adanya interaksi obat. Dua anti jamur golongan azol yang mempengaruhi p-gP adalah itrakonazol dan posakonazol. Kedua obat ini inhibitor dari p-gP (Bruggemann *et al.*, 2009).

Aktivitas inhibisi anti jamur golongan azol sangat dipengaruhi sifat molekul hidrofobik. Adanya gugus hidroksil memberikan pengaruh yang signifikan pada aktivitas inhibisi anti jamur golongan azol. Nilai log p memiliki korelasi terhadap aktivitas inhibisi (Itokawa *et al.*, 2009). Flukonasol memiliki nilai log p (1,0) lebih rendah dari itrakonazol (5,66) dan ketokonazol (4,4) (Moffat *et al.*, 2005). Itrakonazol dan ketokonazol berdasarkan nilai log p bersifat lebih hidrofobik dibandingkan dengan flukonasol sehingga daya inhibisi flukonasol lebih rendah dari keduanya.

Berdasarkan *case report* di Arab Saudi, itrakonazol menyebabkan toksisitas neurologis berat pada pasien yaitu neuropati aksonal (Sathiapalan *et al.*, 2001). Pada pasien mengalami gejala neuropati perifer yaitu nyeri kaki yang masih termasuk *grade* 1. Hal ini karena anti jamur golongan azol yang diterima pasien adalah flukonasol yang memiliki inhibisi enzim CYP3A4 lebih lemah dibandingkan dengan itrakonazol. Selain itu, itrakonazol mempengaruhi p-gP, sedangkan flukonasol tidak.

Berdasarkan literatur, untuk menanggulangi interaksi enzimatik vinkristin dengan anti jamur golongan azol perlu adanya pemantauan pasien. Penatalaksanaan dapat dilakukan dengan pemantauan efek peningkatan vinkristin (substrat CYP3A4) apabila dosis flukonasol (CYP inhibitor) ditingkatkan atau efek penurunan vinkristin apabila dosis flukonasol diturunkan (Bachmann, 2004). Selain itu penatalaksanaan dapat dilakukan dengan pemantauan toksisitas vinkristin seperti nyeri, kesemutan, nyeri rahang, nyeri kaki, konstipasi dan nyeri perut. Pemilihan alternatif lain dapat dipertimbangkan (Karalliedde *et al.*, 2010).

Belum adanya modifikasi dosis pada pasien anak dengan LLA yang menerima kombinasi ini. Akan tetapi, berdasarkan penelitian di New York pada dewasa dengan LLA modifikasi dosis pada kombinasi dapat dilakukan dengan pemberian dosis flukonasol 100 mg peroral perhari dengan penurunan dosis vinkristin yaitu 2 mg dapat menurunkan gejala toksisitas (Harnicar *et al.*, 2009).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Ada potensi toksisitas neurologis vinkristin pada anak dengan LLA. Toksisitas neurologis yang terjadi adalah neuropati perifer dengan gejala klinis nyeri kaki, nyeri tumit dan sulit berjalan.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian tentang kadar vinkristin dalam serum yang berkaitan dengan potensi toksisitas neurologis pada tubuh.

## DAFTAR PUSTAKA

- Association for Clinical Cytogenetics, 2011, *Professional Guidelines For Clinical Cytogenetics Acute Lymphoblastic Leukaemia*, ACC Professional Standards Committee, USA, p. 1-13
- Arzani M.T., Mehdizadeh M., and Zamani G.R., 2009, Vincristine Induced Neurotoxicity: Study Of 75 Cases, *Iran Journal Child Neurology*, p. 39-44
- Bachmann, Kenneth A., 2004, *Drug Interaction Handbook*, American Pharmacists Association, Hudson, North American
- Baloul S., Nivoix Y., Engel P., Levêque D., Herbrecht R., and Ubeaud G., 2009, Inhibition Effects of Four Antifungal Triazoles (Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole And Posaconazole) on Specific Activities Of CYP3A4 In Human Liver Microsomes, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*
- Bayrak, Ayşe Oytun, Hande Türker, Ahmet Yılmaz, and Musa Kazım Onar, 2007, Severe Peripheral Neuropathy Secondary To Vincristine Therapy, *Marmara Medical Journal*, 20 (2) :122-126
- Bruggemann, Roger J. M., Jan Willem C. A., Nicole M. A. B., Eliane M. B., Jos G. W. Kosterink, Paul E. V., and David M. B., 2009, Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents, *Reviews Of Anti-Infective Agents*, 48 :1441-1458
- Coderech, Claire, Antonio Morreale, and Federico Gago, 2012, Tubulin-Based Structure-Affinity Relationships For Antimitotic Vinca Alkaloids, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12 : 219-225
- Conter, Rizzari C., Sala A., Chiesa R., Citterio M., and Biondi A., 2004, Acute Lymphoblastic Leukemia, Orphanet Encyclopedia, <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>, cited : 2012 October 21
- 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 on America, p. 2485-2511
- Dropcho, Edward J., 2002, *Cancer-Related Neuropathies*, [http://www.neuropathy.org/site/DocServer/Cancer-Related\\_Neuropathies.pdf](http://www.neuropathy.org/site/DocServer/Cancer-Related_Neuropathies.pdf), cited: 2013 June 11
- Gomber, Sunil, Pooja Dewan and Devender Chhonker, 2010, Vincristine Induced Neurotoxicity in Cancer Patients, *Indian Journal of Pediatrics*, 77 : 97-100
- Harnicar, Stephen, Nelly Adel, and Joseph Jurcic, 2009, Modification of Vincristine Dosing During Concomitant Azole Therapy In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients, *Journal Of Oncology Pharmacology Practice*, 15 : 175-182
- Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit, and P.A.H. Moss, 2005, *Kapita Selekt Hematologi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, h. 150-160
- Holzbaur, Erika L.F., and Steven S. Scherer, 2011, Microtubules, Axonal Transport, and Neuropathy, *The New England Journal Of Medicine*, 24 (365) : 2330-2332
- Itokawa, Daisuke, Aiko Yamauchi, Hiroshi Chuman, 2009, Quantitative Structure-Activity Relationship for Inhibition of CYP2B6 and CYP3A4 by Azole



- Compounds – Comparison with Their Binding Affinity, *Quantitative Structure–Activity Relationship and Combinatorial Science*, 28 (6-7) : 629–636
- Karalliedde, Lakshman, Simon F.J. Clarke, Ursula Collignon, and Janaka Karalliedde, 2010, *Adverse Drug Interaction A Handbook for Prescribers*, Great Britain, Hachette UK company, p. 289-345
- Katzung, Bertram G., 2006, *Basic and Clinical Pharmacology*, Lange Mc Graw Hill, San Fransisco
- Kwack, Eun Kyung, Dong Ja Kim, Tae In Park, Kab Rae Cho, Il Hoon Kwon, and Yoon Kyun Sohn, 1999, Neural Toxicity Induced by Accidental Intrathecal Vincristine Administration, *Journal Of Korean Medicinal Science.*, 14 : 688-692
- Lacy, C. F., Lora L. A., Morton P. G., and Leonard L. L., 2004, *Drug Information Handbook*, American Pharmacists Assosiation: Hudson, North American
- Moffat, Anthony C., M David Osselton, and Brian Widdop, 2005, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Pharmaceutical Press, London
- Nebeker, Jonathan R., Paul Barach, and Matthew H. Samore, 2004, Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting, Improving Patient Care, *Annals of Internal Medicine*, 140 : 795-801
- Piscitelli, Stephen C. and Keith Rodvold, 2001, *Drug Interactions in Infectious Diseases*, Humana Press : Totowa, New Jersey, USA
- Solimando, Dominic A., 2003, *Drug Information Handbook for Oncology*, Lexi-Comp Inc., USA, p. 100-753
- Sathiapalan, Rajeev K., and Hassan El-Solh, 2001, Enhanced Vincristine Neurotoxicity From Drug Interactions: Case Report and Review of Literature, *Pediatric Hematology and Oncology*, 18 : 543-546
- Teusink, A.C., Ragucci D., Shatat I.F. and Kalpatthi R., 2012, Potentiation Of Vincristine Toxicity With Concomitant Fluconazole Prophylaxis In Children With Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatric Hematology Oncology*, 29 (1) : 62-67
- Yeung, Sai-Ching Jim and Carmen P. Escalante, 2002, *Oncology Emergency*. B.C. Decker. Inc., Canada, p. 61-77
- Zhou, Jun and Paraskevi Giannakakou, 2005, Targeting Microtubules for Cancer Chemotherapy, *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents*, 5 : 65-71