

Evaluasi Peningkatan Kadar Bilirubin Akibat Kemoterapi Metotreksat Dosis Tinggi dan 6-Merkaptopurin Pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah

Komalasari, K. T.¹, Ariawati, K..²Niruri, R.¹

¹Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam Universitas Udayama
²SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah

Korespondensi: Komang Trisna Komalasari

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana
Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364 Telp/Fax: 0361-703837
Email: trisnakomala@gmail.com

ABSTRAK

Obat kemoterapi pasien LLA pada fase konsolidasi berdasarkan *Indonesian Protocol LLA 2006* di RSUP Sanglah yaitu Metotreksat (MTX) dosis tinggi dan 6-Merkaptopurin. Pemberian MTX dosis tinggi jarang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar bilirubin sedangkan 6-MP dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar bilirubin 2 sampai 3 minggu setelah kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kadar bilirubin setelah pemberian kombinasi kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP pada anak dengan LLA pada fase konsolidasi. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* pada anak berusia 0-12 tahun dengan LLA yang menjalani kemoterapi pada fase konsolidasi di RSUP Sanglah periode Januari 2012-Mei 2014. Pada penelitian ini, diperoleh 10 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Dari 10 pasien, terdapat 3 pasien yang mengalami peningkatan kadar bilirubin setelah kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP setelah kemoterapi minggu ke-8 dan 10 fase konsolidasi. Dari 3 pasien tersebut, 2 pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin tingkat 2 setelah minggu ke-8 dan 10, dan 1 pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin tingkat 1 setelah minggu ke-10 fase konsolidasi. Berdasarkan data diatas disimpulkan bahwa dari 10 pasien yang memasuki fase konsolidasi, 3 pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin dan 1 dari 3 pasien tersebut adalah positif mengalami hepatotoksik setelah kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP.

Kata Kunci: LLA, MTX, 6-MP, Hiperbilirubin.

1. PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik akut (LLA) merupakan leukemia yang ditandai dengan proliferasi ganas sel darah putih abnormal (sel blast) dalam sumsum tulang (Meadow and Simon, 2005). Leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak teratur, tidak terkendali dan fungsi-fungsi lain dari sel darah normal juga terganggu hingga menimbulkan gejala leukemia (Ugrasena dkk., 2010). Insiden LLA pada anak usia 2 sampai 3 tahun sekitar empat kali lebih besar

dibandingkan dengan bayi, dan empat kali lipat hingga lima kali lipat lebih besar dibandingkan anak-anak berusia 10 tahun dan lebih tua (*National Cancer Institute*, 2013).

Berdasarkan *Indonesia Protocol 2006*, kemoterapi dapat dibagi menjadi 3 fase yaitu induksi, konsolidasi, dan rumatan. Fase konsolidasi umumnya berlangsung selama 1-2 bulan dan bertujuan untuk mengurangi jumlah sel-sel leukemia yang masih berada di dalam tubuh (*American Cancer Society*,

2013). Obat yang digunakan di RSUP Sanglah pada fase konsolidasi berdasarkan *Indonesia Protocol LLA 2006* yaitu Metotreksat dosis tinggi (MTX dosis tinggi) dan 6-Merkaptopurin.

Pemberian kombinasi MTX dosis tinggi dan 6-MP dapat menyebabkan terjadinya hepatotoksik pada anak. Peningkatan kadar bilirubin dapat terjadi pada anak yang mengalami hepatotoksik terkait dengan pemberian MTX dosis tinggi (Locasciulli *et al.*, 1992). Akan tetapi, pada pemberian MTX dosis tinggi tunggal jarang terjadi peningkatan kadar bilirubin (Weber *et al.*, 1978).

Pada pemberian 6-MP dapat terjadi cedera hepatoseluler yang ditandai dengan peningkatan kadar serum bilirubin antara 3 dan 7 mg/dl (King *et al.*, 2001). Peningkatan kadar bilirubin terjadi dalam waktu 2-3 minggu setelah pemberian (Knight and Murray, 2009).

Namun, belum ada penelitian mengenai peningkatan kadar bilirubin yang disebabkan oleh pemberian kombinasi kemoterapi metotreksat dosis tinggi dan 6-MP. Oleh karena itu, maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengevaluasi kadar bilirubin akibat kemoterapi dengan MTX dosis tinggi dan 6-MP pada anak dengan LLA pada fase konsolidasi.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Penelitian dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar dengan menggunakan bahan penelitian berupa data rekam medis pasien dengan LLA yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi pada periode Januari 2012 sampai Mei 2014.

2.2 Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan jenis penelitian *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *total sampling*. Populasi pada penelitian

ini meliputi pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi minggu ke-8 dan 10.

Sampel penelitian yaitu seluruh pasien anak dengan LLA yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah Denpasar pada periode Januari 2012 hingga Mei 2014. Berdasarkan *Indonesia Protocol 2006*, 6-MP diberikan setiap hari sepanjang fase konsolidasi dan MTX dosis tinggi diberikan satu kali pada minggu ke-8 dan 10 fase konsolidasi. Data kadar bilirubin pasien diambil 2x yaitu setelah minggu ke-8 dan 10 fase konsolidasi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien LLA pada anak yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi di RSUP Sanglah kota Denpasar berdasarkan *Indonesia Protocol 2006*.
2. Pasien LLA anak yang berumur 0 hingga 12 tahun.

Kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan keganasan lain selain LLA yang mendapatkan MTX dosis tinggi.
2. Pasien LLA yang mengalami peningkatan kadar bilirubin sebelum kemoterapi fase konsolidasi.

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif. Peningkatan kadar bilirubin dicatat berdasarkan data yang tercantum dalam rekam medis pasien, kemudian diklasifikasikan berdasarkan CTCAE *version 4.2* dan kategori kejadian hepatotoksik berdasarkan literatur (Zaman, 2008). Kadar bilirubin diklasifikasi menjadi 4 tingkatan yaitu Tingkat 1 : kenaikan kadar bilirubin 1-1,2 kali nilai batas atas normal. Tingkat 2: kenaikan kadar bilirubin > 1,5-3,0 kali nilai batas atas normal. Tingkat 3: kenaikan kadar bilirubin > 3,0-10 kali nilai batas atas normal. Tingkat 4: kenaikan kadar bilirubin > 10 kali batas atas normal. Pasien dikategorikan hepatotoksik apabila terjadi peningkatan

kadar bilirubin > 2 mg/dl (Zaman, 2008).

3. HASIL

Dalam penelitian ini diperoleh 10 pasien pada periode Januari 2012 hingga Mei 2014 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Pada Tabel 1, data pasien yang diperoleh berusia antara 3-11 tahun, dimana jumlah pasien laki-laki sebanyak 50% pasien dan jumlah pasien perempuan sebanyak 50% pasien. Dari 10 pasien yang telah menjalani kemoterapi metotreksat dosis tinggi dan 6-merkaptopurin pada fase konsolidasi minggu ke-8 dan 10, diperoleh 3 pasien (30%) yang mengalami peningkatan bilirubin, dan 7 pasien (70%) tidak mengalami peningkatan kadar bilirubin atau normal (Tabel 2). Tiga pasien yang mengalami peningkatan kadar bilirubin

yaitu pasien nomor 2 mengalami peningkatan kadar bilirubin tertinggi setelah minggu ke-10 dengan kadar bilirubin 1,15 mg/dl (tingkat 1). Pada pasien nomor 7 juga mengalami peningkatan kadar bilirubin tertinggi setelah minggu ke-10 fase konsolidasi dengan kadar bilirubin 2 mg/dl (tingkat 2). Sedangkan pasien nomor 6 mengalami peningkatan kadar bilirubin tingkat 2 dengan kadar 2,53 mg/dl setelah minggu ke-8 fase konsolidasi dan positif mengalami hepatotoksik. Pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin apabila kadar bilirubin meningkat melebihi batas normalnya.

Tabel 1. Karakteristik Pasien yang mengalami transaminitis setelah kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP (n Total= 13 Pasien)

Karakteristik	Jumlah Pasien (Persentase)
Usia	
0-1 tahun	0 (0%)
1-10 tahun	12 (90%)
10-12 tahun	1 (10%)
Jenis Kelamin	
Laki – laki	8 (61,5%)
Perempuan	5 (38,5%)

Evaluasi Peningkatan Kadar Bilirubin Akibat Kemoterapi Metotreksat Dosis Tinggi Dan 6-Merkaptopurin Pada Anak Dengan Leukemia Limfoblastik Akut Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah (Komalasari, K. T., Niruri, R., Ariawati, K.)

Tabel 2. Kadar Bilirubin Total, Bilirubin Indirek, dan Bilirubin Direk Pasien (n=10)

Pasien	Kadar sebelum kemoterapi	Kadar setelah kemoterapi		Keterangan
		Minggu ke-8	Minggu ke-10	
1	BT : 0.39 mg/dl BI : 0.10 mg/dl BD : 0.29 mg/dl	BT : 0.49 mg/dl BI : 0.27mg/dl BD: 0.22 mg/dl	BT : 0.847 mg/dl BI : 0.50 mg/dl BD : 0.34 mg/dl	Normal
2.	BT : 0.52 mg/dl BI : 0.54 mg/dl BD : 0.24 mg/dl	BT : 0.619 mg/dl BI : 0.44 mg/dl BD : 0.17 mg/dl	BT : 1.15 mg/dl BI : 0.80 mg/dl BD : 0.25 mg/dl	Tingkat 1 pada ke-10 Hepatotoksik (-)
3	BT : 0.49 mg/dl BI : 1.23 mg/dl BD : 0.26 mg/dl	BT : 0.57 mg/dl BI : 0.50 mg/dl BD : 0.70 mg/dl	BT : 0.28 mg/dl BI : 0.16 mg/dl BD : 0.11 mg/dl	Normal
4	BT : 0.16 mg/dl BI : 0.02 mg/dl BD : 0.14 mg/dl	BT : 0.70 mg/dl BI : 0.46 mg/dl BD : 0.24 mg/dl	BT : 0.76 mg/dl BI : 0.58 mg/dl BD : 0.18 mg/dl	Normal
5	BT : 0,78 mg/dl BI : 0.70 mg/dl BD : 0.38 mg/dl	BT : 0.69 mg/dl BI : 0.58 mg/dl BD : 0.11 mg/dl	BT : 0.40 mg/dl BI : 0.25 mg/dl BD : 0.15 mg/dl	Normal
6	BT : 0,74 mg/dl BI : 0.90 mg/dl BD : 0.831 mg/dl	BT : 2.53 mg/dl BI : 1.58 mg/dl BD : 0.95 mg/dl	BT : 0.85 mg/dl BI : 0.57 mg/dl BD : 0.28 mg/dl	Tingkat 2 pada minggu ke-8 Hepatotoksik(+)
7	BT : 0,56 mg/dl BI : 0.91 mg/dl BD : 0.23 mg/dl	BT : 1.33 mg/dl BI : 1.09 mg/dl BD : 0.24 mg/dl	BT : 2.00 mg/dl BI : 1.33 mg/dl BD : 0.66 mg/dl	Tingkat 2 pada minggu ke-10 Hepatotoksik (-)
8	BT : 0.60 mg/dl BI : 0.51 mg/dl BD : 0.09 mg/dl	BT : 0.72 mg/dl BI : 0.51 mg/dl BD : 0.21 mg/dl	BT : 0.42 mg/dl BI : 0.18 mg/dl BD : 0.23 mg/dl	Normal
9	BT : 0.50 mg/dl BI : 0.26 mg/dl BD : 0.24 mg/dl	BT : 0.66 mg/dl BI : 0.32 mg/dl BD : 0.34 mg/dl	BT : 0.68 mg/dl BI : 0.43 mg/dl BD : 0.25 mg/dl	Normal
10	BT : 0.64 mg/dl BI : 0.37 mg/dl BD : 0.26 mg/dl	BT : 0.54 mg/dl BI : 0.35 mg/dl BD : 0.19 mg/dl	BT : 0.53 mg/dl BI : 0.33 mg/dl BD : 0.20 mg/dl	Normal

Keterangan : BT : Bilirubin Total. BI : Bilirubin Indirek. BD: Bilirubin Direk. Kadar normal BT : 0.00-1.00. Bilirubin Indirek : <0,8 mg/dl. Bilirubin Direk : 0.00-0.30.

4. PEMBAHASAN

Hepatotoksik hepatoseluler ditandai dengan adanya peningkatan enzim transaminase yang dapat diikuti dengan hiperbilirubin pada kasus yang berat (Herrine, 2013). Kerusakan hati akut yang disebabkan oleh obat-obatan dapat menyebabkan kadar bilirubin tidak mengalami peningkatan (normal) atau peningkatan bilirubin yang terjadi apabila AST/ALT sudah naik. Bilirubin meningkat dalam darah apabila produksinya dalam jumlah yang besar, eliminasi yang kurang akibat dari adanya hambatan pada saluran empedu atau masalah dalam memproses bilirubi (*American Association for Clinical Chemistry*, 2014).

Kadar bilirubin normal yang digunakan di RSUP Sanglah yaitu 0,00 – 1,00 mg/dl. Hepatotoksik didefinisikan dengan peningkatan kadar bilirubin > 2 mg/dl (Zaman, 2008). Dalam penelitian ini, diperoleh 3 pasien yang mengalami peningkatan kadar bilirubin pada minggu ke-8 dan 10. Dua pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin pada minggu ke-10 dan 1 pasien mengalami peningkatan kadar bilirubin pada minggu ke-8 fase konsolidasi.

Pemberian 6-MP dapat menyebabkan hepatotoksik dalam rentang waktu 2-3 minggu (14-21 hari) setelah pemberian obat tersebut. Hepatotoksik berat dapat ditandai dengan peningkatan kadar bilirubin (Knight & Murray, 2009). Penyakit hepatoseluler terjadi pada pemberian 6-MP dengan peningkatan kadar bilirubin sedang (Yarbro *et al.*, 2011). Peningkatan kadar serum bilirubin pada pemberian 6-MP dapat terjadi antara 3 dan 7 mg/dl (King *et al.*, 2001). Pada pemberian MTX dosis tinggi tunggal peningkatan kadar bilirubin jarang terjadi. Pada penelitian ini didapat peningkatan kadar bilirubin terjadi pada minggu ke-8 dan 10. Peningkatan kadar bilirubin pada minggu ke-8 fase konsolidasi, kemungkinan disebabkan

karena pemberian obat kemoterapi lain sebelum memasuki fase konsolidasi.

Pada penelitian ini hanya diperoleh 3 pasien yang mengalami hiperbilirubin setelah kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP dan 1 dari 3 pasien tersebut mengalami hepatotoksik.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, diperoleh hasil bahwa dari 10 pasien yang memasuki fase konsolidasi minggu ke-8 dan 10, hanya 3 pasien yang mengalami peningkatan kadar bilirubin dan 1 dari 3 pasien positif mengalami hepatotoksik setelah kemoterapi MTX dosis tinggi dan 6-MP di RSUP Sanglah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada I Wayan Dirta, Ni Nengah Latri, Kadek Dwi Perwitasari. Staff SMF/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/ RSUP Sanglah Ibu Giri Suryani, Bapak Kadek, Bapak Nyoman, Bapak Roni dan dr. Santi serta staf Rekam Medis RSUP Sanglah Ibu Giri dan Ibu Agung.

DAFTAR PUSTAKA

- America Cancer Society*. (2013). *Treatment of Children with Acute Lymphocytic Leukemia*. USA: National Organizations.
- American Association for Clinical Chemistry*. (2014). *Hepatic Function Panel*. England: Trustworthy Health Information.
- Bambang, P., Ugrasena, IDG. (2005). Leukemia Akut. Dalam: Buku Ajar Hematologi – Onkologi Anak Edisi Pertama : 236-247.
- Herrine, MD., Steven, K. (2013). *Liver Injury Caused by Drugs*. USA: The Merck Manual.
- King, D. P., Michael C., Perry. (2001). Hepatotoxicity of Chemotherapy. *The Oncologist.*, 6 (12): 162-167.
- Knight, C., Murray, K. F. (2009). Hepatobiliary Associations with Inflammatory Bowel Disease.

Evaluasi Peningkatan Kadar Bilirubin Akibat Kemoterapi Metotreksat Dosis Tinggi Dan 6-Merkaptopurin Pada Anak Dengan Leukemia Limfoblastik Akut Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah (Komalasari, K. T., Niruri, R., Ariawati, K.)

-
- Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 (6): 681-691.
- Locasciulli, A., Mura, R., Frascini, D., Gornati, G., Scovena, E., Gervasoni, A., Uderzo, C., Masera, G. (1992). High Doses Methotrexate Administration and Acute Liver Damage In Children Treated For Acute Lymphoblastic Leukemia. A Prospective Study. *Haematologica*, 77(1):49-53.
- NIC. (2013). *General Information About Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. USA. Department of Health and Human Services.
- NIC. (2013). *Common Terminology Criteria for Adverse Events Versi 4.02 (CTCAE)*. USA : Department Of Health And Human Services. 1-80.
- Weber, BL., Tanyer, G., Poplack, DG., Reaman, GH., Feusner, JH., Miser, JS., Bleyer WA. (1987). Transient Acute Hepatotoxicity of High Dose Methotrexate Therapy During Childhood. *NCI Monographs.* 5: 207-212.
- Yarbro, C., Wujcik, D., Gobel, B. H. (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. United Kingdom: Jones Bartlett Publisher.
- Zaman, A. (2008). AZA/6-MP Induced Hepatotoxicity in IBD Patients. *NEJM*, 102.