

**Estimasi laju filtrasi glomerulus penderita leukemia limfoblastik akut yang mendapatkan kemoterapi metotreksat dosis tinggi**

I Wayan Suradhipa, Ketut Ariawati, Gusti Ayu Putu Nilawati
 Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
 Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali
 e-mail: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Metotreksat dosis tinggi banyak digunakan dalam pengobatan leukemia limfoblastik akut (LLA) di Sub-Bagian Onkologi Pediatri. Pemberian metotreksat dosis tinggi menimbulkan efek toksik berupa disfungsi ginjal. Indikator disfungsi ginjal dapat dilihat dari nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian MTX dosis tinggi pada pasien LLA terhadap kejadian disfungsi ginjal yang dinilai dari eLFG. Penelitian retrospektif, melibatkan 19 anak LLA yang mendapatkan kemoterapi sesuai protokol LLA di Sub-Bagian Hemato-Onkologi Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Januari 2011 sampai Desember 2013. Data mengenai nama, jenis kelamin, umur atau tanggal lahir, berat badan, tinggi, serum kreatinin, dan berapa kali sudah mendapatkan MTX dosis tinggi diperoleh dari rekam medis pasien. Nilai rerata eLFG sebelum dan sesudah pemberian MTX dosis tinggi didapatkan perbedaan yang bermakna. Nilai rerata eLFG setelah pemberian MTX dosis tinggi I, II, dan III menurun secara signifikan berturut-turut sebesar 277,10 ml/mnt/1,73m² (SB 97,32), 248,05 ml/mnt/1,73m² (SB 85,06), dan 212,65 ml/mnt/1,73m² (SB 71,95) dengan P < 0,001. Disimpulkan, nilai rerata eLFG pasien LLA setelah pemberian MTX dosis tinggi I, II dan III didapatkan penurunan secara signifikan tetapi penurunan ini masih dalam rentang normal.

[MEDICINA.2016;50(2):132-6]

Kata kunci : eLFG, LLA, kemoterapi, metotreksat, anak

Abstract

High-dose methotrexate is widely used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in pediatric oncology department. Administration of high-dose methotrexate cause toxic effects such as kidney dysfunction. Indicators of renal dysfunction can be seen from the value estimated glomerular filtration rate (eLFG). This study aims to describe estimation GFR (eGFR) in ALL patient after methotrexate high dose in pediatric. A retrospective study, in 19 children who receive chemotherapy according ALL protocol in Sanglah Hospital from January 2011 to December 2013. Data regarding name, sex, age or date of birth, weight, height, serum creatinine, and how many times have received high-dose MTX obtained from medical records of patients. There were differences between eGFR of patients before and after treatment with high dose methotrexate. The mean of eGFR after the first, the second and the third methotrexate high dose were decrease significant 277.10 ml/mnt/1.73 m² (SD 97.32), 248.05 ml/mnt/1.73 m² (SD 85.06), 212.65 ml/mnt/1.73 m² (SD 71.95) with P < 0.001. It was concluded that eGFR patients with ALL decrease significant after treatment with high dose methotrexate but still in normal range of eGFR.

[MEDICINA.2016;50(2):132-6]

Keywords : eGFR, ALL, chemotherapy, methotrexate, children

Pendahuluan

Metotreksat (MTX) dosis tinggi (≥ 1 g/m²) merupakan obat antifolat klasik yang banyak digunakan sebagai antikanker. Metotreksat dosis tinggi digunakan dalam pengobatan

leukemia limfoblastik akut (LLA), limfoma non-hodgkin (LNH), osteosarkoma, dan tumor otak di Sub-Bagian Onkologi Pediatri.^{1,2}

Kemoterapi MTX dosis tinggi dengan leukovorin (LV) *rescue* digunakan untuk mencegah infiltrasi *extramedullary* pada LLA.³ Konsentrasi MTX plasma yang tinggi pada pasien LLA dapat menghambat ekskresi obat tersebut dan menyebabkan disfungsi ginjal.^{4,5} Nefrotoksisitas pemberian MTX dosis tinggi dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu pembentukan kristal nefropati dan toksisitas langsung pada tubulus ginjal.^{4,6}

Laju filtrasi glomerulus (LFG) merupakan suatu indikator untuk mengetahui fungsi ginjal pada anak. Pemberian MTX dosis tinggi selama 1-10 tahun dapat menurunkan LFG secara signifikan pada pasien LLA dan limfoma.⁷ Pemberian MTX dosis 2-3 g/m² persiklus menyebabkan gagal ginjal akut dengan komplikasi serius dan memerlukan penanganan spesifik sebesar 6,4%.⁸ Penelitian lain, melaporkan tidak adanya disfungsi ginjal pada pasien LLA dan koriokarsinoma yang mendapatkan MTX dosis 0,5 sampai 1,5 g/m² persiklus.³

Data terbaru mengenai kejadian disfungsi ginjal karena pemberian MTX dosis tinggi belum ada di Indonesia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian MTX dosis tinggi pasien LLA terhadap kejadian disfungsi ginjal melalui estimasi LFG (eLFG).

Bahan dan metode

Penelitian dilakukan secara retrospektif terhadap semua pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi sesuai protokol LLA di Sub-Bagian Hemato-Onkologi Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Januari 2011 sampai Desember 2013 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien LLA dengan protokol kemoterapi risiko standar yang masuk fase konsolidasi, berumur 1-12 tahun, dan tidak ada gangguan fungsi ginjal atau infeksi ginjal. Kriteria eksklusi adalah pasien yang

dirawat dengan data rekam medis tidak lengkap.

Sampel dipilih secara *consecutive sampling* menggunakan rumus besar sampel penelitian terhadap beda rerata dua populasi berpasangan dengan kesalahan tipe I sebesar 5% dan kesalahan tipe II sebesar 80%. Simpang baku nilai rerata dalam populasi berdasarkan kepustakaan didapatkan sebesar 24,2 dan selisih minimal rerata dari pengukuran yang secara klinis dianggap bermakna sebesar 17 ml/mnt/1,73m². Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel, sampel penelitian minimal adalah sebesar 17 sampel.

Data dasar sampel penelitian yaitu nama, jenis kelamin, umur atau tanggal lahir, berat badan, tinggi, serum kreatinin, dan berapa kali sudah mendapatkan MTX dosis tinggi diperoleh dari rekam medis pasien. Sampel dihitung eLFG berdasarkan rumus *Schwartz* sebelum mendapatkan MTX dosis tinggi. Sampel dihitung eLFG kembali setelah mendapatkan MTX dosis tinggi dan LV *rescue*. Estimasi LFG sampel dicatat setelah MTX dosis tinggi pertama, kedua, dan ketiga. Nilai eLFG tersebut dibandingkan apakah terjadi penurunan fungsi ginjal atau tidak. Seluruh data penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS 18. Analisis diskriptif dilakukan terhadap variabel karakteristik subjek dan variabel studi penelitian. Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui gambaran data dari variabel studi (eLFG). Analisis terhadap beda rerata sebelum dan sesudah mendapatkan kemoterapi MTX dosis tinggi dilakukan dengan menggunakan uji beda rerata *repeated measured ANOVA* jika data berdistribusi normal. Uji beda rerata *Friedman* digunakan jika data berdistribusi tidak normal. Nilai P<0,05 dikatakan bermakna secara statistik.

Hasil

Pasien LLA didapatkan sebanyak 79 orang selama periode Januari tahun 2011 sampai Desember 2013, 60 orang dieksklusi karena tidak memiliki rekam

medis lengkap. Sampel penelitian didapatkan sebanyak 19 orang, terdiri dari 11 (57,9%) orang lelaki dan 8 (42,1%) orang perempuan. Rerata umur sampel adalah 5,95 (SB 2,934) tahun.

Semua sampel penelitian mendapatkan MTX dosis tinggi sebanyak 3 kali selang waktu 2-4 minggu. Rerata dosis MTX I, MTX II, dan MTX III yang diterima sampel berturut-turut sebesar 0,75

(SB 0,193) g, 1,51 (SB 0,38) g, dan 2,62 (SB 0,57) g. Nilai rerata serum kreatinin dan eLFG sebelum mendapatkan MTX dosis tinggi berturut-turut sebesar 0,23 (SB 0,09) mg/dl, dan 307,61 (SB 113,07) ml/mnt/1,73m². **Tabel 1** menggambarkan karakteristik demografi dan data dasar klinis dari pasien LLA yang mendapatkan MTX dosis tinggi.

Tabel 1. Karakteristik demografi dan data dasar klinis dari pasien LLA yang mendapatkan MTX dosis tinggi

Karakteristik	Nilai
Umur, tahun	
- Rerata (SB)	5,95 (2,93)
- Range	2-11
Jenis kelamin	
- Lelaki, n (%)	11 (57,9)
- Perempuan, n (%)	8 (42,1)
Dosis MTX	
1. MTX I, g	
- Rerata (SB)	0,75 (0,19)
- Range	0,64–1,18
2. MTX II, g	
- Rerata (SB)	1,51 (0,38)
- Range	0,96–2,36
3. MTX III, g	
- Rerata (SB)	2,26 (0,57)
- Range	1,42–3,54
eLFG sebelum MTX dosis tinggi	
- Rerata, ml/mnt/1,73m ² (SB)	307,61 (113,07)
- Range, ml/mnt/1,73m ²	163,33–533,50
Serum kreatinin sebelum MTX dosis tinggi, ml/dl	
- Rerata (SB)	0,23 (0,96)
- Range	0,10–0,43

Penelitian ini dilakukan uji normalitas data eLFG menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal ($P < 0,05$). Transformasi data dilakukan pada penelitian ini dan didapatkan distribusi data tidak normal.

Analisis beda rerata sebelum dan sesudah mendapatkan MTX dosis tinggi dilakukan dengan uji beda rerata non-parametrik *Friedman test* karena data berdistribusi tidak normal.

Hasil uji didapatkan beda rerata nilai eLFG sebelum pemberian MTX dosis tinggi dengan rerata nilai eLFG setelah pemberian MTX dosis tinggi I, II, dan III. Nilai rerata eLFG setelah pemberian MTX dosis tinggi I, II, dan III menurun secara signifikan berturut-turut sebesar 277,10 (SB 97,32)

ml/mnt/1,73m², 248,05 (SB 85,06) ml/mnt/1,73m², dan 212,65 (SB 71,95) ml/mnt/1,73m² dengan nilai P <0,001 (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil analisis beda rerata sebelum dan sesudah mendapatkan MTX dosis tinggi

eLFG	N	Rerata (SB) ml/mnt/1,73m ²	P
Sesudah MTX Dosis Tinggi I	19	277,10 (SB 97,32)	< 0,001
Sesudah MTX Dosis Tinggi II	19	248,05 (SB 85,06)	< 0,001
Sesudah MTX Dosis Tinggi III	19	212,65 (SB 71,95)	< 0,001

Diskusi

Metotreksat dosis tinggi adalah pemberian dosis MTX lebih tinggi atau sama dengan 1 g/m².^{1,2} Cara kerja dan metabolit MTX penting diketahui dalam memahami toksisitas MTX. Disfungsi ginjal terjadi pada pemberian MTX dosis tinggi.⁴ Disfungsi ginjal tersebut terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu pembentukan presipitat MTX beserta metabolitnya sehingga sulit diekskresikan oleh ginjal dan efek toksik langsung pada tubulus ginjal. Metotreksat diekskresikan melalui ginjal lebih dari 90%. Metotreksat beserta metabolitnya memiliki kelarutan buruk pada pH urin asam sehingga terhambat ekskresinya melalui ginjal. Gejala awal penumpukan presipitat MTX dan metabolitnya di ginjal bersifat asimtomatik melalui peningkatan kadar serum kreatinin kemudian berkembang menjadi nekrosis di tubulus dan kerusakan ginjal lebih parah. Insidens gagal ginjal akut pemberian MTX dosis tinggi dilaporkan sebesar 1,8%.^{4,6}

Pada penelitian ini, gambaran fungsi ginjal pasien LLA yang mendapatkan MTX dosis tinggi dapat dilihat dari nilai eLFG. Sembilan belas pasien didapatkan perbedaan rerata nilai eLFG sebelum dan sesudah MTX. Penurunan rerata eLFG sebelum mendapatkan MTX dosis tinggi dari sebesar 307,61 ml/mnt/1,73m² menjadi berturut-

turut 277,10 ml/mnt/1,73m² pada pemberian MTX dosis tinggi I, 248,05 ml/mnt/1,73m² pada pemberian MTX dosis tinggi II dan 212,65 ml/mnt/1,73m² pada pemberian MTX dosis tinggi III. Penurunan nilai eLFG secara laboratorium didapatkan dalam rentang nilai normal tetapi secara statistik didapatkan penurunan bermakna nilai eLFG pasien LLA setelah mendapatkan MTX dosis tinggi (P<0,001). Mashahadi, dkk³ melaporkan tidak terdapat disfungsi ginjal pada 98 pasien LLA dan koriokarsinoma yang mendapatkan MTX dengan dosis 500-1500 mg/m² persiklus. Groonos, dkk⁷ melaporkan sebaliknya, terjadi penurunan nilai LFG pada pasien yang mendapatkan MTX dosis tinggi selama 1-10 tahun. Tiga puluh pasien yang diikuti, 50% mengalami penurunan nilai LFG sedang (90 ml/mnt/1,73m²-140 ml/mnt/1,73m²), 11% mengalami penurunan nilai LFG berat (kurang dari 90 ml/mnt/1,73m²) dan sisanya masih dalam batas normal.

Perbedaan hasil penelitian ini disebabkan dosis MTX yang digunakan berbeda pada setiap penelitian. Gronoos, dkk⁷ menggunakan dosis MTX sebesar 5 g/m², sedangkan penelitian ini menggunakan dosis MTX 1 g/m². Pemeriksaan LFG dengan menggunakan metode isotop lebih akurat dibandingkan perhitungan eLFG menggunakan formula Schwartz serta

kerentanan setiap pasien yang berbeda terhadap efek samping obat. Keterbatasan penelitian ini adalah pemeriksaan LFG yang dilakukan pada penelitian ini kurang spesifik.

Daftar pustaka

1. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2006;11:694-703.
2. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999;17:1589-94.
3. Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Sanadgol H. Low prevalence of high-dose methotrexate nephropathy in patients with malignancy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2012;6:105-9.
4. Ahmed YAAR, Hasan Y. Prevention and management of high dose methotrexate toxicity. *J Cancer Sci Ther*. 2013;5:106-12.
5. Xu WQ, Zhang LY, Chen XY, Pan BH, Mao JQ, Song H, dkk. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:79-86.
6. Angle-Zahn, A. Methotrexate for use in pediatric populations. *Proceeding of Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*; 2008 Sep 29-Okt 3; Geneva; 2008.
7. Gronroos MH, Jahnukainen T, Mottonen M, Perkkio M, Irjala K, Salmi TT. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:535-9.
8. Miguel D, Garcia-Suarez J, Martin Y, Gil-Fernandez JJ, Burgaleta C. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3762-6.

Simpulan

Pada penelitian ini didapatkan penurunan secara signifikan nilai eLFG pasien LLA setelah pemberian MTX dosis tinggi I, II dan III, tetapi penurunan nilai eLFG ini masih dalam rentang normal.