

Evaluasi Toksisitas Hepatologi Akibat Penggunaan 6-Merkaptopurin dalam Fase Pemeliharaan pada Pasien Pediatri Kanker Leukimia Limfoblastik Akut di RS Kanker Dharmais Jakarta

*Nazhipah Isnani¹, Dyah Aryani Perwitasari², Rizka Andalusia³, Haridini Intan Mahdi³

¹ Program Studi D-III Farmasi Politeknik Unggulan Kalimantan

² Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

³ Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta

*Email : nazhipah03@yahoo.com

ABSTRAK

Merkaptopurin merupakan obat kemoterapi yang digunakan pada fase konsolidasi dan pemeliharaan pada pasien pediatri kanker leukimia limfoblastik akut (LLA). Merkaptopurin diduga memiliki hubungan erat dengan terjadinya toksisitas pada hepatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian, derajat keparahan dan penatalaksanaan toksisitas serta faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hepatologi penggunaan 6-MP dalam fase pemeliharaan pada pasien pediatri kanker leukimia limfoblastik akut di RS Kanker Dharmais Jakarta. Penelitian ini dilakukan dengan desain observasional *cross sectional* dengan mengambil data pasien secara retrospektif dan prospektif selama periode Maret–April 2014. Subyek penelitian adalah pasien kanker LLA anak yang berobat di RS Kanker Dharmais Jakarta dari tahun 2013 sampai dengan periode Maret-April 2014 yang sedang dalam fase pemeliharaan. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi adalah 23 pasien LLA yang mendapatkan 6-MP pada fase pemeliharaan. Pengumpulan data dilakukan dengan melihat rekam medik untuk mendapatkan data identitas pasien dan data hepatologi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian toksisitas hepatologi paling banyak terjadi pada peningkatan SGPT sebesar 13,05%. Derajat keparahan pada toksisitas hepatologi paling banyak terjadi pada derajat 2 (8,70% dan 13,04%). Berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hepatologi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil penelitian.

Kata kunci : 6-merkaptopurin, toksisitas, hepatologi, leukimia limfoblastik akut

ABSTRACT

Mercaptopurine is a chemotherapy drug that used in the consolidation and maintenance phase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Mercaptopurine is supposed to have relationship with the occurrence of toxicity in hepatology. This study was aimed to determine the patient incidence, severity and management of toxicity and risk factors that affect the occurrence of hepatologic toxicity using of 6 - MP in the maintenance phase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Dharmais Cancer Hospital Jakarta. This research was carried out by cross-sectional observational design with data was taken retrospectively and prospectively during the period from March to April 2014. The study subjects were patient who have been getting treatment of maintenace phase in Dharmais Cancer Hospital Jakarta from 2013 until March-April 2014. The Subjects who met the inclusion criteria were 23 patients of ALL received 6 - MP in the maintenance phase. Data was collected by looking at the medical records for getting of the patient's identity and data hepatology. The results showed that there the incidence of the increased of SGPT was the most prevalent (13, 05 %) . The severity of the most common hepatologic toxicity was at level 2 (8,70% and 13,04%). Based on the influence of the hepatology toxicity factors, there were not different significant of the result of research.

Keywords : 6-mercaptopurine, toxicity, hepatology, acute lymphoblastic leukemia

I. PENDAHULUAN

Leukimia adalah penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang ditandai dengan proliferasi sel-sel darah putih dengan manifestasi adanya sel-sel abnormal dalam darah tepi (Permono *and* Ugrasena, 2005). Leukimia limfositik akut atau yang juga biasa disebut leukimia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan sel yang terjadi akibat proliferasi sel limfoid yang diblokir pada tahap awal diferensiasinya (Conter *et al*, 2004). Angka kejadian di Amerika Serikat dan Eropa pada anak di bawah usia 15 tahun, per tahun sekitar 3,5-4,0 per 100.000 anak. Dalam Voute *et al* (2005) disebutkan bahwa rasio laki-laki dan perempuan yang menderita LLA sebesar

1,2 dan angka tertinggi terjadi pada anak usia 2-7 tahun yang jumlahnya dapat mencapai 10 per 100.000 anak. Di RS Kanker Dharmais, LLA merupakan kanker anak yang paling banyak ditemukan. Tercatat 8 kasus baru anak dengan LLA per tahunnya (Rini *et al*, 2009).

Pengobatan dengan kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada leukimia (Dipiro *et al*, 2008). Merkaptopurin (6-MP) adalah prodrug yang telah digunakan selama 35 sampai 40 tahun terakhir dalam pengobatan kanker LLA pada anak-anak (Raza *and* Barakzai, 2009). Menurut *Indonesian Protocol ALL* (2006) yang digunakan di RS Kanker Dharmais, 6-MP digunakan pada fase konsolidasi dan pemeliharaan pada pasien

resiko biasa dan pasien resiko tinggi. Merkaptopurin berhubungan dengan hepatotoksisitas dan mielosupresi (Brandalise *et al*, 2010).

Hepatotoksisitas adalah peningkatan enzim *alanine aminotransferase* (ALT) atau disebut dengan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan aspartate *aminotransferase* (AST) atau disebut *serum glutamic piruvic transaminase* (SGPT) tiga kali dari batas normal atas (Vagace *and* Gervasini, 2011). Hepatosisitas yang terjadi pada pasien anak yang menggunakan 6-MP pada fase pemeliharaan dilaporkan 72%. Terjadinya hepatosisitas berhubungan dengan 6-*methylated metabolite* (6-MMPN) yang merupakan metabolit 6-MP melalui jalur katabolisme (Beaumais *et al*, 2010).

Kemoterapi menginduksi hepatotoksisitas adalah penyebab umum dari tes fungsi hati yang abnormal pada pasien (Vagace *and* Gervasini, 2011). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Beaumais *et al* (2010), 6-MP berhubungan dengan hepatosisitas.

Berdasarkan penelitian yang terdahulu perlu dilakukan evaluasi toksisitas terhadap pasien yang mendapatkan terapi 6-MP. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kejadian toksisitas, derajat keparahan toksisitas dan faktor resiko yang

mempengaruhi terjadinya toksisitas hepatologi penggunaan 6-MP dalam fase pemeliharaan pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut di RS Kanker Dharmais Jakarta.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan desain observasional *cross sectional* dengan mengambil data pasien selama periode Maret–April 2014. Pengambilan data secara retrospektif yaitu pasien yang dijadikan subyek penelitian adalah pasien kanker LLA yang sudah dilakukan kemoterapi dengan 6-MP di RS Kanker Dharmais, Jakarta sejak tahun 2013. Pengambilan data secara prospektif yaitu pasien yang berobat sejak tahun 2013 tersebut diikuti perjalanannya dalam penggunaan 6-MP sampai dengan bulan April 2014. Subyek penelitian adalah pasien kanker LLA anak yang berobat di RS Kanker Dharmais Jakarta dari tahun 2013 sampai dengan periode Maret-April 2014 yang sedang dalam fase pemeliharaan. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien anak penderita LLA yang berusia 0 hingga 18 tahun, telah menjalani kemoterapi dengan 6-MP pada fase pemeliharaan pada tahun 2013, sedang menjalani kemoterapi dengan 6-MP dan telah selesai kemoterapi fase pemeliharaan dan kontrol di poli rawat jalan RS Kanker Dharmais Jakarta periode

Maret–April 2014 dan memiliki data hepatologi.

Data mengenai angka kejadian toksisitas hepatologi yang terjadi diambil berdasarkan data laboratorium hepatologi disajikan dalam bentuk presentase dan untuk data mengenai derajat keparahan toksisitas dilihat berdasarkan data hepatologi serta dikategorikan derajat keparahannya sesuai dengan *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007). Data faktor risiko diambil dari data rekam medik dan dianalisis faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya toksisitas dengan menggunakan analisis *chi square*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini toksisitas hepatologi dilihat berdasarkan pemeriksaan rutin pada nilai SGOT dan SGPT dikategorikan derajat keparahannya menurut *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007). Merkaptopurin diberikan dengan dosis 50 mg/m² setiap hari selama 5 minggu pada fase pemeliharaan awal saat masih mendapatkan metotreksat intratekal dan diberikan selama 7 minggu saat hanya mendapatkan vincristin 1, 5 mg/m². Pada pasien dengan diagnosa LLA risiko biasa fase pemeliharaan kemoterapi dilakukan selama 98 minggu dan diagnosa LLA risiko tinggi fase pemeliharaan kemoterapi dilakukan selama 92 minggu.

Pada tabel I, dianalisis faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan pada nilai SGOT, dari hasil analisis dengan *chi square* diperoleh bahwa jenis kelamin, status gizi, klasifikasi LLA, minggu kemoterapi dan *immunophenotyping* tidak memberikan hasil yang signifikan.

Data angka kejadian toksisitas hepatologi tersaji pada tabel II. Dari 23 subyek penelitian, terjadi peningkatan SGPT sebanyak 3 subyek penelitian, yaitu sebesar 13,05%. Toksisitas hepatologi berhubungan dengan metabolit dari 6-MP. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Beaumais *et al* (2010), kadar 6-MMPN dalam darah yang tinggi berhubungan dengan terjadinya hepatotoksisitas dan kadar 6-TGN tidak berhubungan dengan terjadinya hepatotoksisitas.

Derajat keparahan toksisitas hepatologi menurut *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007) tersaji dalam tabel. Berdasarkan data tersebut, derajat keparahan toksisitas hepatologi, paling banyak terjadi pada derajat 2, sebanyak 8,70% pada nilai SGOT dan 13,04% pada nilai SGPT.

Penatalaksanaan hepatotoksisitas dilakukan jika SGOT dan SGPT meningkat 3 kali lipat dari nilai normal. Pemberian suplemen hati dilakukan untuk menurunkan nilai SGOT dan SGPT tersebut.

Tabel I. Hasil analisis *chi square* faktor yang mempengaruhi toksisitas hepatologi 6-MP pada nilai SGOT.

Variabel	Toksistas		P	RR	95% C. I	
	1-4 Toksik	0 Tidak Toksik			Lower	Upper
Jenis Kelamin						
Laki-laki	1	15	0,529	0,438	0,032	6,043
Perempuan	1	6				
Status Gizi						
Normal	1	14	0,636	0,533	0,038	7,441
Obesitas	1	7				
Minggu Kemoterapi						
< 55 minggu	1	11	0,949	0,917	0,065	12,953
≥ 55 minggu	1	10				

Tabel III. Hasil analisis *chi square* faktor yang mempengaruhi toksisitas hepatologi 6-MP pada nilai SGPT.

Variabel	Toksistas		P	RR	95% C. I	
	1-4 Toksik	0 Tidak Toksik			Lower	Upper
Jenis Kelamin						
Laki-laki	2	14	0,907	0,875	0,094	8,138
Perempuan	1	6				
Usia						
< 10 tahun	1	15	0,144	0,219	0,024	2,035
≥ 10 tahun	2	5				
Status Gizi						
Normal	1	14	0,214	0,267	0,028	2,510
Obesitas	2	6				
Klasifikasi LLA						
Risiko Biasa	1	9	0,704	0,650	0,068	6,195
Risiko Tinggi	2	11				
Minggu Kemoterapi						
< 55 minggu	1	11	0,484	0,458	0,048	4,378
≥ 55 minggu	2	9				

IV. KESIMPULAN

Angka kejadian toksisitas hepatologi paling banyak terjadi pada peningkatan SGPT sebesar 13,05 % pada penggunaan 6-MP dalam fase pemeliharaan pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut di RS Kanker Dharmais Jakarta. Berdasarkan derajat keparahan menurut *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007), peningkatan nilai SGOT dan SGPT paling banyak terjadi pada derajat 2 yaitu masing-masing sebesar 8,70% dan 13,04%. Sedangkan untuk faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas hepatologi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Beaumais, T. A. D., Fakhoury, M., Medard, Y., Azougagh, S., Zhang, D., Yakouben, K and Jacqz-Aigrain, E. 2010. Determinants of Mercaptopurine Toxicity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Therapy. *Br J of Clin Pharmacol.* **71**, 4 : 575-584.
- Brandalise, R.S., Pinheiro, V.S., Aguiar, S.S, *et al.* 2010. Benefits of the Intermittent Use of 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Maintenance Treatment for Low-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Randomized Trial From the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. *J of Clin Onc.* **28**, 11: 1911-1918.
- Conter, R. C., Sala. A., Chiesa. R., Citterio. M and Biondi. A. 2004. *Acute Lymphoblastic Leukimia.* Orphanet Encyclopedia: Monza, Italy: 1-13.
- Dipiro, J.T, Talbert, R.L, Yee, G.C, Matzke, G.R, Wells, B.G, and Posey, L.M. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Seventh Edition* The McGraw-Hill Companies. USA : 2085-2120.
- ECOG. 2007. *Common Toxicity Criteria*, Eastern Cooperative Oncology Group: 1-2.
- Permono, B and Ugrasena, I. 2005, *Leukemia Akut*, Edited in Pramono, B., Sutaryo. Ugrasena, I., Windiastuti, E and Abdulsalam, M. Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak: Badan Penerbit IDAI. Jakarta: 236-237.
- Raza, A and Barakzai, Q. 2009. Pharmacogenomic Related Toxicity of 6-Mercaptopurine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pak J Pharmacol.* **26**, 1: 55-60.
- Rini, T. A., Aisyi, M., Sari, Y., and Edi, S.T. 2009. Karakteristik Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Kanker Dharmais 2000-2008. *Ind J Cancer.* **4**, 4: 137-140.
- Voute, P.A., Barrett, A., Stevens, MCG., and Caron HN. 2005. *Cancer in children Clinical management 5 th edition.* Oxford University Press: New York: 138-170.
- Vagace, J.M and Gervasini. G. 2011. Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge, edited in Mariastefania Antica. 391-414. InTech Europe.