

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 11 No. 1 Tahun 2014 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan 11 artikel yang kesemuanya merupakan hasil penelitian. Sembilan artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Uji aktivitas penangkapan radikal (2) Perbandingan penggunaan sumber asam terhadap sifat fisik granul effervescent (3) Optimasi formula tablet *floating* nifedipin (4) Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) (5) Formulasi dan aktivitas antibakteri lotion minyak atsiri buah adas (*Foeniculum vulgare* Mill) (6) Efek hepatoprotektor fraksi etil asetat daun sangitan (*Sambucus canadensis* L.) (7) Kombinasi ekstrak etanol rimpang *Zingiber officinale* Roscoe dengan Zn (8) Konseling farmasis merubah perilaku pasien hipertensi rawat jalan (9) Evaluasi penggunaan antibiotika dengan metode DDD (*defined daily dose*). Dua artikel dari peneliti Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Evaluasi toksisitas hematologi akibat penggunaan 6-merkaptopurin (2) Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut.

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan editor

**EVALUASI TOKSISITAS HEMATOLOGI AKIBAT
PENGUNAAN 6-MERKAPTOPURIN DALAM FASE
PEMELIHARAAN PADA PASIEN PEDIATRI KANKER
LEUKIMIA LIMFOBLASTIK AKUT
DI RS KANKER DHARMAIS JAKARTA**

**EVALUATION OF HEMATOLOGIC TOXICITY OF
6-MERKAPTOPURINE IN MAINTENANCE PHASE IN
PEDIATRIC WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKIMIA
CANCER AT DHARMAIS HOSPITAL CANCER JAKARTA**

Nazhipah Isnani¹, Dyah Aryani Perwitasari¹, Rizka Andalusia²,
Haridini Intan Mahdi²

Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta¹
Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta²

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 hematologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karatekristik pasien, angka kejadian, derajat keparahan dan penatalaksanaan toksisitas serta faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hematologi penggunaan 6-MP dalam fase pemeliharaan pada pasien pediatri kanker LLA di RS Kanker Dharmais Jakarta. Penelitian ini dilakukan dengan desain observasional *cross sectional* dengan mengambil data pasien secara retrospektif dan prospektif, dengan 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. Pengumpulan data dilakukan dengan melihat rekam medik untuk mendapatkan data identitas pasien dan data hematologi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan, dengan usia paling banyak berusia < 10 tahun, dan berstatus gizi normal serta paling banyak dengan klasifikasi LLA resiko tinggi. Angka kejadian toksisitas hematologi anemia paling banyak terjadi sebesar 95,66%. Derajat keparahan pada toksisitas hematologi paling banyak terjadi pada derajat 1. Berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksisitas diperoleh bahwa klasifikasi LLA berpengaruh terhadap terjadinya leukopenia [RR=0,289; interval kepercayaan 95%: 0,079-1,051]. Penatalaksanaan toksisitas dilakukan jika pasien mengalami anemia dan trombositopenia.

Kata kunci : 6-merkaptopurin, toksisitas, hematologi, 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 hematology. This study was aimed to determine the patient characteristics, incidence, severity and management of toxicity and risk factors that affect the occurrence of hematologic 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 hematology. The results showed that there were more male patients than female patients, with the oldest age was < 10 years, the most nutritional status was normal, and the most ALL classification was high risk. The incidence of anemia was the most prevalent (95.66 %). The severity of the most common hematologic toxicity was at level 1. Based on patient's characteristics the ALL clasiffication had influence the leukopenia occurrence [RR=0,289; confidence interval 95%: 0,079-1,051]. The management of toxicity that the patient had anemia and thrombocytopenia.

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

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 dan 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* (Anonim, 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). Mielosupresi akan menghambat produksi sel darah normal. Terjadinya mielosupresi berhubungan dengan *thiopurine S-methyltransferase* (TPMT) (Beaumais *et al*, 2010) yang berhubungan dengan jalur katabolisme dari 6-MP. Dalam Evan *et al* (2004) disebutkan bahwa sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien kekurangan TPMT beresiko tinggi pada toksisitas hematologi sedangkan pasien yang heterozigot TPMT memiliki resiko sedang pada toksisitas hematologi. Review penelitian oleh Raza *and* Barakzai (2009), 6-MP menunjukkan hubungan erat dengan resiko mielotoksisitas. Berdasarkan penelitian terdahulu perlu dilakukan evaluasi toksisitas terhadap pasien yang mendapatkan terapi 6-MP. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik pasien, angka kejadian toksisitas,

derajat keparahan toksisitas dan faktor resiko yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hematologi penggunaan 6-MP dalam fase pemeliharaan pada pasien pediatri kanker leukimia limfoblastik akut di RS Kanker Dharmais Jakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan desain observasional *cross sectional* dengan mengambil data pasien secara retrospektif dan prospektif 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 hematologi.

Data mengenai angka kejadian toksisitas hematologi yang terjadi diambil berdasarkan data laboratorium hematologi dan hepatologi disajikan dalam bentuk presentase dan untuk data mengenai derajat keparahan toksisitas dilihat berdasarkan data hematologi dan 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*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini toksisitas hematologi dilihat berdasarkan pemeriksaan rutin pada nilai hemoglobin, leukosit dan trombosit lalu 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. Data angka kejadian toksisitas hematologi tersaji pada tabel I. Dari 23 subyek penelitian, anemia merupakan angka kejadian anemia merupakan angka kejadian paling tinggi yaitu sebesar 95,66%. Toksisitas hematologi pada 6-MP disebabkan karena polimorfisme genetik TPMT yang dimiliki pasien.

Dalam Evan *et al* (2004) disebutkan bahwa sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan defisiensi TPMT berisiko tinggi pada toksisitas hematologi. Sedangkan, untuk angka kejadian tertinggi terjadi pada anemia belum ditemukan dalam penelitian lain sehingga tidak diketahui penyebabnya. Akan tetapi, diduga disebabkan karena mekanisme 6-MP yang berkaitan dengan *6-Thioguanine Nucleotides* (6-TGN). Karena ada korelasi antara 6-TGN dengan kadar sel darah merah (Chrzanowska *et al*, 1999). Toksisitas hematologi yang terjadi dikategorikan derajat keparahannya. Pada tabel II tersaji derajat keparahan toksisitas hematologi menurut *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007).

Tabel I. Angka kejadian toksisitas hematologi setelah penggunaan 6-MP

Toksisitas Hematologi n= 23	(%)
Anemia	95,66
Leukopenia	47,82
Trombositopenia	17,38

Tabel II. Derajat keparahan toksisitas hematologi.

Derajat Keparahan n = 23	Anemia (%)	Leukopenia (%)	Trombositopenia (%)
0	4,34	52,18	82,62
1	86,96	21,74	13,04
2	8,70	13,04	0
3	0	13,04	4,34
4	0	0	0

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

Variabel	Toksisitas		Asymp Sig. (p)	RR for <i>cohort</i> toksisitas	95% C. I	
	1-4 Toksik	0 Tidak Toksik			Lower	Upper
Jenis Kelamin						
Laki-laki	15	1	0,499	0,938	0,826	1,064
Perempuan	7	0				
Usia						
< 10 tahun	15	1	0,499	0,938	0,826	1,064
≥ 10 tahun	7	0				
Status Gizi						
Normal	14	1	0,499	0,938	0,826	1,064
Obesitas						
Klasifikasi LLA						
Risiko Biasa	10	0	0,370	1,083	0,926	1,267
Risiko Tinggi	12	1				
Minggu Kemoterapi						
< 55 minggu	12	0	0,286	1,100	0,913	1,326
≥ 55 minggu	10	1				

Pada tabel III tersaji analisis faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi 6-MP pada nilai hemoglobin. Berdasarkan analisis dengan *chi square* tidak ada hasil yang signifikan. Ini berarti bahwa

variabel-variabel tersebut tidak mempengaruhi toksisitas yang terjadi.

Pada tabel IV tersaji faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hematologi pada nilai leukosit dengan menggunakan *chi square*. Berdasarkan tabel IV

dapat disimpulkan bahwa klasifikasi LLA berpengaruh terhadap toksisitas hematologi pada nilai leukosit dimana signifikansinya menunjukkan $p < 0,05$. Hasil output RR *for cohort* ketoksikan yang dihasilkan sebesar 0,289 [interval kepercayaan 95%: 0,079 -1,051]. Hasil tersebut berarti bahwa pasien LLA dengan risiko biasa mengalami penurunan ketoksikan sebesar 71,1%. Klasifikasi LLA yaitu risiko biasa dan risiko tinggi mempengaruhi terjadinya leukopenia mungkin disebabkan oleh klasifikasi risiko tersebut berkaitan pada angka leukosit pasien pada awal diagnosa.

Belum ada penelitian yang mendukung terkait dengan klasifikasi LLA berpengaruh terhadap leukopenia. Faktor lain seperti jenis kelamin, usia dan minggu kemoterapi tidak memberikan hasil yang signifikan. Belum ada penelitian terkait dengan faktor – faktor yang mempengaruhi terjadinya toksisitas hematologi pada leukopenia. Sehingga mungkin penyebab faktor lain tidak signifikan adalah karena toksisitas dari hematologi pada nilai leukosit hanya dipengaruhi oleh TPMT yang memiliki variasi pada masing-masing subyek (Harb, 2010) .

Tabel IV. Hasil analisis *chi square* faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi 6-MP pada nilai leukosit

Variabel	Toksitas		AsympSig. (p)	RR <i>for cohort</i> toksitas	95% C. I	
	1-4 Toksik	0 Tidak Toksik			Lower	Upper
Jenis Kelamin						
Laki-laki	7	9	0,554	0,766	0,328	1,789
Perempuan	4	3				
Usia						
< 10 tahun	8	8	0,752	1,167	0,435	3,127
≥ 10 tahun	3	4				
Status Gizi						
Normal	6	9	0,304	0,640	0,282	1,453
Obesitas	5	3				
Klasifikasi						
LLA	2	8	0,019*	0,289	0,079	1,051
Risiko Biasa	9	4				
Risiko Tinggi						
Minggu						
Kemoterapi						
< 55 minggu	8	4	0,059	2,444	0,860	6,948
≥ 55 minggu	3	8				

Keterangan : *signifikan

Tabel V. Analisis *chi square* faktor yang mempengaruhi toksisitas hematologi 6-MP pada nilai trombosit

Variabel	Toksisitas		AsympSig.	RR for cohort toksisitas	95% C. I	
	1-4 Toksik	0 Tidak Toksik			Lower	Upper
Jenis Kelamin						
Laki-laki	2	14	0,349	0,438	0,076	2,511
Perempuan	2	5				
Usia						
< 10 tahun	2	14	0,349	0,438	0,076	2,511
≥ 10 tahun	2	5				
Status Gizi						
Normal	3	12	0,651	1,600	0,197	12,990
Obesitas	1	7				
Klasifikasi LLA						
Risiko Biasa	2	8	0,772	1,300	0,220	7,695
Risiko Tinggi	2	11				
Minggu Kemoterapi						
< 55 minggu	2	10	0,924	0,917	0,154	5,441
≥ 55 minggu	2	9				

Analisis dengan *chi square* pada toksisitas hematologi nilai trombosit tidak didapatkan hasil yang signifikan. Jenis kelamin, usia, klasifikasi LLA dan minggu kemoterapi tidak mempengaruhi penurunan pada nilai trombosit. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Harb (2010), durasi masa pengobatan 6MP dengan terjadinya toksisitas tidak signifikan. Aktivitas dari TPMT yang mempengaruhi terjadinya toksisitas dari 6-MP (Yong and Innocenti, 2007).

KESIMPULAN

Angka kejadian toksisitas hematologi anemia paling banyak terjadi sebesar 95,66%. Berdasarkan derajat keparahan menurut *Common Toxicity Criteria* (ECOG, 2007) anemia, leukopenia dan trombositopenia yang terjadi paling

banyak pada derajat 1 yaitu masing-masing sebesar 86,96% ; 21,74% ; 13,04%. terdapat perbedaan yang signifikan antara klasifikasi LLA dan terjadinya leukopenia.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2006, *Indonesian Protocol ALL Standard Risk and High Risk*, IDAI, Jakarta.
- Beaumais, T. A. D., Fakhoury, M., Medard, Y., *et al*, 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.
- Chrzanowska, M., Kolecki, P., Duczmal, C.B., and Fiet, J., 1999, Metabolites of Mercaptopurine in Red Blood Cells: A Relationship Between 6-Thioguanine Nucleotides and 6-Methylmercaptopurine Metabolite Concentrations in Children with Lymphoblastic Leukemia, *Eur J Pharm Sci*, **8**, 4: 329-334.
- ECOG, 2007, *Common Toxicity Criteria*, Eastern Cooperative Oncology Group : 1-2.
- Evans, W.E., 2004, Pharmacogenetics of Thiopurine S-methyltransferase and Thiopurine, *Ther Drug Monit*, **26**, 2 : 186-191.
- Harb, W.M., 2010, *Thiopurine Methyltransferase Genotyping in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Gaza Strip* Thesis, Faculty of Science Department of Biological Sciences Medical Technology, The Islamic University.
- 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.
- Yong, W and Innocenti, F., 2007, Translation of Pharmacogenetic Knowledge into Cancer Therapeutics, *Clin Adv Hematol Oncol*, **5**: 698-706.