

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker pada anak masih menjadi masalah dunia termasuk di Indonesia. Prevalensi kanker anak di Indonesia pada tahun 2018 mengalami peningkatan yaitu lebih dari 16.291 kasus. Secara umum, sepertiga dari kanker anak adalah leukemia. Penyakit kanker terbanyak lainnya adalah limfoma (Kemenkes, 2015; Kemenkes, 2018). Kemajuan terbaru dalam pengobatan kanker telah menghasilkan peningkatan angka kelangsungan hidup untuk anak dengan kanker terutama pada leukemia limfoblastik akut. Namun, walaupun terjadi peningkatan prognosis, ternyata perkembangan ini belum mampu mengatasi masalah kegawatdaruratan yang dialami pasien dengan keganasan hematologi, yaitu terjadinya sindroma lisis tumor (SLT) yang banyak terjadi karena keterlambatan diagnosis yang menyebabkan keterlambatan pemberian terapi, serta dapat disebabkan oleh inadekuat pemberian profilaksis dimana salah satunya adalah hidrasi (Opyrchal *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2015; Williams and Killeen, 2019).

Sindroma lisis tumor (SLT) adalah salah satu komplikasi yang umum terjadi pada keganasan hematologi. Beberapa penelitian menunjukkan angka kejadian SLT di dunia adalah $\pm 25\%$, dengan prevalensi terbesar pada leukemia akut dan limfoma non-Hodgkin. Sindroma lisis tumor dapat terjadi karena destruksi secara cepat sel kanker sebelum, selama, dan setelah kemoterapi. Berdasarkan *The Cairo-Bishop*, SLT diklasifikasikan berdasarkan data laboratoris dan klinis. Secara laboratoris SLT didefinisikan adanya peningkatan lebih dari 25% kadar asam urat dalam serum, kalium, serta fosfat, atau penurunan serum kalsium lebih dari 25% dari nilai normal. Sedangkan *laboratory SLT (LSLT)* didefinisikan menjadi *clinical SLT (CSLT)* apabila terjadi manifestasi klinis seperti aritmia, kejang,

dan *acute kidney injury* (AKI) (Edeani and Shirali, 2016). Kemungkinan terjadinya komplikasi tersebut adalah sebesar \pm 3-7% dan 4-11% pada limfoma, sedangkan pada leukemia kronis SLT jarang terjadi (CML termasuk dalam risiko rendah terjadinya SLT) (Mughal *et al.*, 2010; Tazi *et al.*, 2011; Wilson and Berns, 2014; Li *et al.*, 2015; Belay *et al.*, 2017).

Komplikasi pada sindroma lisis tumor (SLT) dapat terjadi karena keluarnya komponen sel seperti kalium, fosfat dan asam nukleat dari sel ke dalam sirkulasi darah dalam jumlah yang besar karena adanya lisis sel tumor. Asam nukleat kemudian dikonversi menjadi asam urat oleh hepar dan menyebabkan hiperurisemia (McBride *et al.*, 2017; Belay *et al.*, 2017). Selain hiperurisemia, SLT juga menyebabkan hiperfosfatemia dan hiperkalemia. Hiperfosfatemia dapat membuat terjadinya presipitasi garam kalsium (kalsium fosfat), menyebabkan penurunan kadar kalsium serta terbentuknya batu kalsium fosfat pada tubulus ginjal. Sedangkan hiperkalemia dapat menyebabkan terjadinya aritmia dan kematian mendadak. Manifestasi klinis yang ditimbulkan sindroma lisis tumor inilah yang mengakibatkan kondisi kegawatdaruratan onkologis harus cepat diatasi, sehingga diharapkan dapat mengurangi mortalitas, lama rawat inap, dan biaya yang harus dikeluarkan (Mirrakhimov *et al.*, 2015; Ñamendys-Silva *et al.*, 2015).

Klasifikasi berdasarkan risiko ditetapkan oleh standard hematologi di Inggris tahun 2015 untuk membuat penatalaksanaan SLT. Pada keganasan hematologi dengan risiko SLT rendah ($< 1\%$) contohnya limfoma Hodgkin dan (*acute myeloblastic leukemia*) (AML) dengan $WBC < 25 \times 10^3/\mu L$ dan $LDH < 2$ kali *upper limit normal* (ULN) strategi yang digunakan adalah melakukan monitoring terhadap parameter laboratorium dan status cairan, serta mempertimbangkan profilaksis allopurinol (Jones *et al.*, 2015).

Pada keganasan hematologi risiko sedang (1-5%), contohnya burkitt atau limfoblastik limfoma fase awal dengan LDH < 2 kali ULN, ALL dengan WBC < 100 x10³/μL dan LDH <2 kali ULN, serta AML dengan WBC 25-100 x10³/μL atau LDH ≥ 2 kali ULN, dan risiko tinggi yaitu burkitt atau limfoblastik limfoma stadium lanjut atau stadium awal dengan LDH ≥ 2 kali ULN, *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) dengan WBC ≥ 100 x10³/μL atau ≥ 2 kali ULN, AML dengan WBC ≥ 100 x10³/μL management terapi adalah memberikan hidrasi intravena agresif dengan atau tanpa pemberian natrium bikarbonat (NaHCO₃) sebagai terapi untuk alkalinisasi urin dan pemberian profilaksis allopurinol (Jones *et al.*, 2015).

Berdasarkan pedoman tersebut meningkatkan eliminasi elektrolit dan asam urat yang berlebihan saat terjadinya SLT merupakan hal yang penting dan utama dilakukan, sehingga terlihat bahwa hiperhidrasi memegang peranan yang penting dan merupakan terapi pilihan pertama yang diberikan pada pasien dengan risiko SLT sedang- tinggi. Hiperhidrasi adalah pemberian terapi cairan dengan jumlah lebih besar dari pada yang dibutuhkan oleh tubuh, jumlah cairan yang diberikan dalam sehari adalah 1½ kali kebutuhan tubuh atau ± 2000-3000 mL/m²/hari. Untuk anak dengan berat badan (BB) ≤10 kg dapat digunakan dosis 200 ml/kg/hari. Hiperhidrasi diberikan melalui infus intravena dalam 24 jam (Tazi *et al.*, 2011; Micho *et al.*, 2018).

Cairan yang digunakan dalam pemberian hiperhidrasi antara lain: D5 dalam 0,225% normal saline (D5 ¼ NS), D5 dalam 0,45% normal saline (D5 ½ NS), dan NaCl 0,9% (Hassan *et al.*, 2013; Marsh *et al.*, 2015; Mirrakhimov *et al.*, 2015). Pemberian hiperhidrasi dapat dimulai secepatnya setelah dicurigai adanya risiko SLT, idealnya 24-48 jam sebelum pemberian terapi antineoplastik. Tiga macam cairan tersebut termasuk dalam cairan penjangaan, namun cairan yang banyak digunakan pada anak adalah D5 ¼ NS atau D5 ½ NS (Amieva-Wang, 2010; Tazi *et al.*, 2011).

Cairan yang menjadi pilihan pada anak sebagai cairan rumatan adalah cairan yang mengandung dextrose disamping elektrolit (SickKids, 2012). Hal ini dikarenakan laju metabolisme anak yang lebih tinggi (anak lebih mudah mengalami hipoglikemi) membutuhkan input kalori yang lebih besar. Selain itu pada anak, terlebih pada usia bayi, memiliki volume distribusi (Vd) yang lebih tinggi daripada orang dewasa, neonatus yang lahir prematur memiliki $Vd \pm 85\%$, sedangkan neonatus aterm memiliki Vd 75%. Ketika bayi telah mencapai usia 1 tahun, Vd akan turun menjadi 60%, dan akan turun menjadi 55% saat mencapai usia dewasa (Schmidt, 2018). Volume distribusi yang tinggi menyebabkan anak-anak memiliki *insensible loss* yang lebih tinggi dari dewasa dan menyebabkan meningkatnya kebutuhan akan cairan (Meyers, 2009; Vega and Avva, 2019).

Beberapa penelitian telah meneliti efektivitas hiperhidrasi terhadap fungsi ginjal dan serum elektrolit pada pasien anak dengan SLT. Penelitian Burns *et al* melaporkan pemberian hiperhidrasi secara intravena 2-3 L/m²/hari atau 200 ml/kg/hari untuk BB <10 kg dengan atau tanpa furosemid (diuretik) ditambah dengan rasburikase, terlihat *trend* penurunan serum kreatinin (SK) setelah 3 hari pemberian terapi hiperhidrasi dan terjadi penurunan asam urat (Burns *et al.*, 2014). Selain itu, Calvo vilas yang juga melakukan penelitian mengenai pemberian hiperhidrasi dengan cairan NaCl 0,9% 2500-3000 mL/m²/hari dan melakukan monitoring produksi urin 100 ml/m²/jam menyatakan bahwa NaCl 0,9% efektif mencegah kristalisasi dari asam urat dan kalsium fosfat pada tubulus renalis (Calvo Vilas, 2019).

Sedangkan studi oleh Mirrakhimov *et al* 2015 menyatakan bahwa pilihan cairan yang dapat digunakan untuk hiperhidrasi bermacam-macam, namun beberapa penelitian merekomendasikan pemberian D5 ¼ NS sebagai pilihan pertama, walaupun NaCl 0,9% dapat diberikan bila terdapat kondisi dehidrasi, hipovolemik, dan hiponatremia. Pemberian hiperhidrasi efektif sebagai terapi profilaksis terjadinya SLT. Pada terapi SLT pemberian hiperhidrasi perlu disertai dengan pemberian furosemid, allopurinol yang disertai dengan

pemberian natrium bikarbonat sebagai agen alkalinisasi urin (NaHCO_3). Hasilnya adalah pemberian hiperhidrasi dapat meningkatkan GFR dan mencegah terjadinya batu ginjal serta AKI (Mirrakhimov *et al.*, 2015). Dari uraian diatas dapat diketahui bahwa terdapat berbagai penelitian di luar negeri mengenai SLT dan terapi hiperhidrasi (Alavi *et al.*, 2016; Calvo Vilas, 2019). Sedangkan di Indonesia sendiri penelitian mengenai terapi hiperhidrasi pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT masih terbatas, sehingga belum diketahui efektivitas pemberian hiperhidrasi terhadap fungsi ginjal (BUN, SK) serta serum elektrolit (Kalium (K), fosfat (PO_4), kalsium (Ca)).

Pemberian regimen hiperhidrasi berdasarkan protokol yang diterapkan di RSUD DR. Soetomo memiliki kemiripan dengan beberapa protokol di atas yaitu: D5 $\frac{1}{4}$ NS, atau D5 $\frac{1}{2}$ NS, atau NaCl 0,9% (sesuai umur) ditambah dengan pemberian injeksi furosemid 1 mg/kgBB terbagi dalam 12 jam, dan pemberian NaHCO_3 25 mEq/L dalam 500 ml cairan hidrasi tiap 12 jam, serta allopurinol 10 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2-3 dosis (PO), namun belum pernah dilakukan penelitian mengenai efektivitas pemberian hiperhidrasi terhadap fungsi ginjal dengan parameter blood urea nitrogen (BUN) dan serum kreatinin (SK), serta serum elektrolit yaitu kalium, fosfat, dan kalsium. Berdasarkan uraian diatas terdapat peluang untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk menganalisa efektivitas pemberian hiperhidrasi pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT, terhadap serum elektrolit dan fungsi ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efek pemberian hidrasi terhadap kadar serum elektrolit (kalium (K), fosfat (PO_4), kalsium (Ca)), dan fungsi ginjal (BUN, SK) pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT dan sebagai profilaksis terjadinya SLT pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang berisiko sedang- tinggi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek pemberian hidrasi terhadap serum elektrolit (kalium (K), fosfat (PO_4), kalsium (Ca)), dan fungsi ginjal (BUN, SK) pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT dan berisiko sedang-tinggi mengalami SLT.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis kadar serum elektrolit (kalium (K), fosfat (PO_4), kalsium (Ca)) dan fungsi ginjal (BUN, SK) setelah terapi hidrasi pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT dan berisiko sedang-tinggi mengalami SLT.
- b. Menganalisis capaian kadar serum elektrolit (kalium (K), fosfat (PO_4), kalsium (Ca)) dan fungsi ginjal (BUN, SK) setelah terapi hidrasi pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami SLT dan berisiko sedang-tinggi mengalami SLT.

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan umpan balik pada protokol yang sudah ada, terutama pada efek pemberian hidrasi dan terapi penunjang lain (pemberian furosemid, natrium bikarbonat, dan allopurinol), sehingga ada peningkatan kualitas hidup pasien anak dengan keganasan hematologi, penurunan komplikasi sindroma lisis tumor (SLT), dan penurunan mortalitas yang disebabkan oleh SLT.