

TESIS

**ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL
SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA PASIEN ANAK
DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT)
DAN BERISIKO TINGGI SLT**

(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)



Oleh:

Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

NIM. 051815153028

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2019

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL
SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA PASIEN
ANAK DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT)
DAN BERISIKO TINGGI SLT**

(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)



Oleh: ...

Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

NIM. 051815153028

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

SURABAYA

2019

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL
SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA PASIEN
ANAK DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT)
DAN BERISIKO TINGGI SLT**

(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)

Oleh:

Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

NIM. 051815153028

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

SURABAYA

2019

LEMBAR PENGESAHAN

ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL
SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA PASIEN
ANAK DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT)
DAN BERISIKO TINGGI SLT
(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)

TESIS

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2019

Oleh :

Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

NIM: 051815153028

Disetujui Oleh:
Pembimbing Utama,


Dr. Yulistiani. Apt, M.Si
NIP. 196604281992032001

Pembimbing Serta I,

Pembimbing Serta II,


Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K) Mariyatul Qibtiyah, S.Si. SpFRS., Apt
NIP. 195612211985021001 NIP. 197102152007012012

**Tesis ini disetujui
Tanggal 25 September 2020**

Pembimbing:

**Dr. Yulistiani, M.Si, Apt
Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)
Mariyatul Qibtiyah, S.Si., SpFRS, Apt**

Penguji:

**Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt
Mahardian Rahmadi, S.Si., MSc., Ph.D., Apt**

Mengetahui

**Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**



**Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt
NIP. 1952212221982031001**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

NIM : 051815153028

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

**ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL
SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA PASIEN ANAK
DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT) DAN BERISIKO TINGGI SLT
(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 31 Agustus 2020



Indira Dhany Kharismawati M. S.Farm., Apt

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah akhir (tesis) saya dengan judul:

**ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL SETELAH
PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA ANAK DENGAN SINDROMA LISIS
TUMOR (SLT) DAN BERISIKO TINGGI SLT
(Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo)**

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain, yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan sebatas sesuai dengan Undang undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 25 September 2020



Indira Dhany Kharismawati M.

NIM. 051815153028

DAFTAR SINGKATAN

5-HIU	: 5-Hidroksiurat
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ALL	: <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
AML	: <i>Acute Myeloblastic Leukemia</i>
Ara-U	: <i>Uridine-arabinoside</i>
ATK	: Alat Tulis Kantor
ATP	: Adenosin Trifosfat
BB	: Berat Badan
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bcl-xL	: <i>B-cell lymphoma-extra Large</i>
BSA	: <i>Body Surface Area</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
Ca	: <i>Calcium</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failures</i>
CML	: <i>Chronic Myeloid Leukemia</i>
CLL	: <i>Chronic Lymphoblastic Leukemia</i>
CT	: <i>Computerised Tomography Scan</i>
CTLS	: <i>Clinical Tumor Lysis Syndrome</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
D5 ¼ NS	: Dextrose 5%, ¼ Normal Saline 0,9%
D5 ½ NS	: Dextrose 5%, ½ Normal Saline 0,9%
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOA	: <i>Duration of Action</i>

ECG	: <i>Electrocardiogram</i>
eGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
FasL	: <i>Fas Ligand</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
G6PD	: <i>glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
GLDH	: <i>Glutamate Dehidrogenase</i>
GLUT9	: <i>Glucose Transporter 9</i>
HIU	: <i>Hidroksiurat</i>
IRD	: Instalasi Rawat Darurat
IRNA	: Instalasi Rawat Inap
IV	: Intravena
K	: Kalium
KRS	: Keluar Rumah Sakit
LCH	: <i>Langerhans cell histiocytosis</i>
LDH	: <i>Lactate dehydrogenase</i>
LPT	: Luas Permukaan Tubuh
LTLS	: <i>Laboratory Tumor Lysis Syndrome</i>
MALT	: <i>Mucosa-associated lymphoid tissues</i>
MCP-1	: <i>Monosit Chemoattractant Protein-1</i>
MIF	: <i>Migration Inhibition Factor</i>
MRP4	: <i>Multidrug Resistance associated Protein 4</i>
MRS	: Masuk Rumah Sakit
Na	: Natrium
Nabic	: Natrium Bikarbonat

NADH	: <i>nicotinamide-adenine dinucleotide</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
NHL	: <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>
NS	: Normal Saline
OAT	: Transporter Organik Anion
OHCU	: 2-okso-4-hidroksi-4-karboksi-5-ureidoimidazolin
OOA	: <i>Onset of Action</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PO	: Per oral
PO ₄	: <i>Phosphate</i>
PU	: Produksi Urin
RM	: Rekam Medik
RPS	: Riwayat Penyakit Sebelumnya
RR	: <i>Relative Risk</i>
RR	: <i>Respiration Rate</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SCARs	: <i>severe cutaneous adverse reactions</i>
Scr	: Serum <i>creatinine</i>
SIM	: Sistem Informasi Manajemen
SJS	: <i>Steven Johnson Syndrome</i>
SLT	: Sindroma Lisis Tumor
SK	: Serum Kreatinin
SpO ₂	: Saturasi Oksigen

SSP	: Sistem Saraf Pusat
T	: <i>Temperature</i>
TB	: Tinggi Badan
TD	: Tekanan Darah
TEN	: <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>
TLS	: <i>Tumor Lysis Syndrome</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UGT	: <i>diphosphate-glucuronosyltransferase</i>
ULN	: <i>Upper Limits of Normal</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>
XO	: Xantin Oksidase

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis dengan baik yang berjudul **“ANALISIS KADAR ASAM URAT DAN FUNGSI GINJAL SETELAH PEMBERIAN ALLOPURINOL PADA ANAK DENGAN SINDROMA LISIS TUMOR (SLT) DAN BERISIKO TINGGI SLT”** (Studi di Divisi Hemato-Onkologi IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo).

Penulisan tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Bersama ini pula, penyusunan dan penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. Yulistiani. Apt, M.Si selaku pembimbing utama atas segala bimbingan arahan, dan motivasi yang diberikan hingga tersusun dan terselesaikannya tesis ini dengan baik.
2. Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K) selaku pembimbing serta yang telah menyempatkan waktu untuk membimbing dan memberikan banyak saran dan masukan hingga terselesaikannya tesis ini dengan baik.
3. Mariyatul Qibtiyah, S.Si. SpFRS., Apt selaku pembimbing serta yang telah menyempatkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran hingga terselesaikannya tesis ini dengan baik.
4. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt dan Mahardian Rahmadi, S.Si., MSc., Ph.D., Apt selaku dosen penguji atas ilmu dan saran yang bermanfaat selama pengerjaan naskah tesis ini.
5. Direktur RSUD Dr. Soetomo dan Kepala Bidang Litbang atas ijin dan kesempatan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik dan lancar.
6. Seluruh staf dan perawat di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo atas kerja sama, motivasi, dan saran yang baik serta mendukung penulis untuk menyelesaikan tesis ini dengan baik.
7. Seluruh staf pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang sudah banyak membekali peneliti dengan ilmu pengetahuan.
8. Orang tua yang telah memberikan motivasi, doa, semangat, dan dukungan hingga terselesaikannya tesis ini dengan baik dan lancar.
9. Seluruh pasien anak keganasan hematologi dengan SLT maupun berisiko tinggi SLT di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah berpartisipasi dalam meluangkan waktu dan bekerja sama menjadi subjek penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

10. Saudara, teman, dan seluruh pihak yang membantu terselesaikannya tesis ini dengan baik.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian dalam tatanan praktik farmasi klinik, serta bagi peneliti selanjutnya.

Surabaya, 31 Agustus 2020



Indira Dhany Kharismawati M.S.Farm., Apt

RINGKASAN

Sindroma lisis tumor (SLT) merupakan keadaan *emergency* yang dapat mengancam jiwa dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat pelepasan metabolit intraseluler dalam darah. Salah satunya adalah perombakan asam nukleat yang masif dan dapat berkembang mengarah pada hiperurisemia. Pada kondisi pH yang asam, asam urat akan mengalami presipitasi dan membentuk kristal urat yang berisiko mengakibatkan batu ginjal dan *Acute Kidney Injury* (AKI) sehingga perlu pemberian allopurinol dan monitoring kadar asam urat dan fungsi ginjal (serum kreatinin dan BUN) pada pasien keganasan hematologi dengan SLT maupun berisiko tinggi SLT.

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis kadar asam urat, fungsi ginjal, dan capaian normal pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya setelah pemberian allopurinol.

Penelitian ini adalah penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif dengan metode *total sampling* periode Maret hingga Juli 2020 (N=14). Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien keganasan hematologi dengan SLT atau berisiko SLT yang dirawat di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo dan mendapatkan allopurinol 10 mg/kg/hari terbagi dalam 2 – 3 dosis. Penelitian ini telah melalui kajian etik di Komite Etik Penelitian RSUD Dr. Soetomo.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian allopurinol 10 mg/kg/hari pada pasien keganasan hematologi dengan SLT tidak dapat menurunkan kadar asam urat dan mencegah terjadinya komplikasi AKI. Capaian kadar asam urat normal 25%, serum kreatinin normal 0%, dan BUN 50% pada hari ke-6. Sedangkan pada pasien anak keganasan hematologi dengan risiko tinggi SLT, pemberian allopurinol 10 mg/kg/hari mampu mencegah pembentukan asam urat dan menjaga kadar normal asam urat dalam serum mencapai $\leq 5,5$ mg/dL sebesar 67% pasien serta menjaga fungsi ginjal dalam batas kadar normal. Capaian serum kreatinin normal sebanyak 100% dan nilai BUN normal sebesar 67% pada hari ke-6. Profilaksis pemberian allopurinol 10 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2-3 dosis pada pasien keganasan hematologi dengan risiko tinggi SLT sangat diperlukan untuk mencegah pembentukan asam urat yang masif. Pemberian rasburikase dosis 0,20 mg/kgBB/hari disarankan untuk pasien anak keganasan hematologi dengan SLT untuk mengubah asam urat menjadi allantoin yang mudah larut dan mudah diekskresikan dari tubuh serta mencegah terjadinya komplikasi AKI.