

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1. Latar Belakang**

Kemajuan terbaru terapi kanker telah menghasilkan angka peningkatan kelangsungan hidup pada pasien anak yang mengalami keganasan utamanya pada pasien anak dengan leukemia. Pemberian terapi kanker yang salah satunya adalah kemoterapi dapat memberikan prognosis yang baik, namun ternyata dalam perkembangannya masih belum mampu mengatasi terjadinya kegawatdaruratan yang dialami pasien dengan keganasan hematologi yaitu terjadinya sindroma lisis tumor (Li, *et al.*, 2015).

Sindroma lisis tumor (SLT) merupakan keadaan *emergency* yang dapat mengancam jiwa dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi yang diakibatkan oleh pelepasan metabolit intraseluler setelah sel tumor lisis (Howard, *et al.*, 2014 dan Micho, *et al.*, 2018). Sindroma lisis tumor sering terjadi pada anak karena memiliki tingkat sensitivitas yang lebih tinggi terhadap kemoterapi (William, *et al.*, 2015). Berdasarkan data epidemiologi sindroma lisis tumor terjadi sebesar 26,4% pada pasien leukemia limfoblastik akut, 14,9% terjadi pada pasien burkitt limfoma, namun dilaporkan jarang terjadi yaitu 2% pada pasien dengan leukemia kronik, dan tumor solid seperti neuroblastoma, hepatoblastoma, timoma, *Langerhans cell histiocytosis* (LCH), medulloblastoma, tumor *germ cell*, dan sarcoma *soft tissue* (Hashemi, *et al.*, 2010; Marsh, *et al.*, 2015; dan Belay, *et al.*, 2017). Berdasarkan kejadian di Asia Tenggara, sindroma lisis tumor pada anak banyak terjadi pada pasien leukemia sebesar 25%, limfoma sebesar 23%, tumor pada sistem saraf pusat sebesar 16.6%, dan neuroblastoma sebesar 8 – 10% (Tazi, *et al.*, 2011).

Sel tumor lisis terjadi akibat tumor yang proliferasi secara spontan atau dapat juga akibat pemberian kemoterapi, radioterapi, atau *total body irradiation* (Zonfrillo, 2009 dan Wilson, *et al.*, 2012). Sindroma lisis tumor dapat terjadi sebelum, saat, dan sesudah kemoterapi (Manuel, 2019). Sel yang lisis melepaskan beberapa komponen intraseluler antara lain elektrolit (fosfat dan kalium) dan asam nukleat ke dalam aliran darah (Chung, *et al.*, 2016; Edeani, *et al.*, 2016; Manuel, 2019). Adanya pelepasan komponen intraseluler tersebut sehingga dapat menyebabkan hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan hiperurisemia, bahkan dapat menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut (Cheuk, *et al.*, 2017).

Pada pasien yang berisiko tinggi SLT maupun pada pasien yang sudah mengalami SLT, diperlukan penatalaksanaan segera sebagai profilaksis sindroma lisis tumor maupun profilaksis terhadap komplikasi SLT. Salah satu tata laksana yang dapat diberikan yaitu allopurinol dalam hal pencegahan pembentukan asam urat sehingga dapat mencegah gangguan ginjal akut akibat presipitasi dari kristal asam urat. Hingga saat ini, analisis pemberian allopurinol terhadap penurunan kadar asam urat dan fungsi ginjal pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo belum pernah diteliti.

Salah satu gangguan abnormalitas metabolik yaitu hiperurisemia yang diakibatkan oleh pemberian kemoterapi dimana kemoterapi merupakan terapi efektif yang dapat menghancurkan sel *malignant*, namun dapat meningkatkan kadar asam urat (Gucalp, *et al.*, 2017). Berdasarkan studi oleh Naeem didapatkan abnormalitas *laboratory tumor lysis syndrome* (LTLS) dan *clinical tumor lysis syndrome* (CTLS) dengan persentase tertinggi yaitu hiperurisemia sebesar 82,4% vs 87,5% dengan semua CTLS yaitu gangguan ginjal akut (Naeem, *et al.*, 2019). Berdasarkan studi lain didapatkan bahwa pasien anak dengan *Non-Hodgkin Lymphoma* (NHL) yang mengalami hiperurisemia

sebesar 26,5%, sedang pada pasien anak dengan *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) yang mengalami hiperurisemia sebesar 12,6% dengan $p < 0,05$. Pasien anak dengan NHL mengalami hiperurisemia dengan kadar asam urat rata-rata 13,29 mg/dL, sedang pasien anak dengan ALL mengalami hiperurisemia dengan kadar asam urat rata-rata 8,82 mg/dL. Selain itu, pasien NHL yang mengalami hiperurisemia akibat proliferasi tumor secara spontan sebesar 83% dan akibat kemoterapi sebesar 17%, sedang pada pasien ALL yang mengalami hiperurisemia akibat proliferasi tumor secara spontan sebesar 59% dan akibat kemoterapi sebesar 41% (Sevinier, *et al.*, 2010).

Gangguan ginjal akut pada leukemia merupakan perkembangan dari sindroma lisis tumor yang terjadi pada saat kemoterapi berlangsung (Andreoli, 2009). Berdasarkan *review* restrospektif didapatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan risiko sindroma lisis tumor dan kejadian gangguan ginjal akut. Perkembangan terjadinya sindroma lisis tumor pada pasien yang memiliki kadar asam urat yang tinggi (≥ 8 mg/dL) dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar asam urat sedang (≥ 4 mg/dL tetapi < 8 mg/dL) didapatkan *relative risk* (RR) = 4,03 dan $p < 0.0001$; sedangkan pada pasien yang memiliki kadar asam urat sedang (≥ 4 mg/dL tetapi < 8 mg/dL) memiliki kejadian sindroma lisis tumor yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar asam urat rendah (< 4 mg/dL) dengan (RR) = 11,66 dan $p < 0.0001$. Sedangkan kejadian gangguan ginjal akut juga meningkat secara signifikan pada pasien dengan kadar asam urat tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar asam urat sedang atau rendah dengan (RR) = 10,7 dan $p < 0.0009$ sehingga berdasarkan analisa didapatkan bahwa kadar asam urat yang tinggi memiliki risiko terjadinya sindroma lisis tumor meningkat sebesar 1,75 kali dengan $p < 0.0001$ dan risiko gangguan ginjal meningkat 2,21 kali dengan $p = 0.0012$ (Coiffier, *et al.*, 2008).

Kadar asam urat mencapai >10 mg/dL dapat berisiko terhadap terjadinya nefrolitiasis (Hoff, *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian lain, didapatkan bahwa pasien anak dengan ALL dan *B-cell lymphoma* merupakan risiko tinggi terjadinya gangguan ginjal akut akibat hiperurisemia pada sindroma lisis tumor (Andreoli, 2009).

Hiperurisemia dapat terjadi pada 48 hingga 72 jam setelah inisiasi terapi dari kemoterapi (Belay, *et al.*, 2017). Hiperurisemia terjadi akibat adanya purin yang mengandung asam nukleat berupa adenosin dan guanin, kemudian terjadi proses katabolisme di liver menjadi hipoxantin. Hipoxantin diubah oleh enzim xantin oksidase menjadi xantin dan kemudian xantin diubah oleh enzim xantin oksidase juga yang kemudian diubah menjadi asam urat. Pembentukan asam urat terjadi di darah dan terjadi akumulasi di tubulus proximal ginjal. Pada kondisi pH urin yang asam dengan pKa 5,4 hingga 5,7, kelarutan asam urat menurun dan dapat menyebabkan terjadinya kristal asam urat. Penumpukan kristal asam urat ini dapat menyebabkan terjadinya pembentukan batu ginjal yang kemudian dapat menyebabkan obstruksi pada tubulus ginjal dan obstruksi pada uropati ditandai dengan GFR yang rendah dan menurunnya *output* urin (Tiu, *et al.*, 2007; Coiffier, *et al.*, 2008; dan Williams, *et al.*, 2017). Pada pH 5, asam urat memiliki kelarutan sebesar 15 mg/dL sedangkan pada pH 7, asam urat dapat memiliki kelarutan sebesar 200 mg/dL (Namendys, *et al.*, 2015).

Pencegahan sindroma lisis tumor yaitu hiperurisemia dapat diberikan allopurinol yang dapat mencegah pembentukan asam urat sehingga tidak terjadi gangguan ginjal akut akibat presipitasi dari kristal asam urat. Dengan pemberian profilaksis atau terapi hiperurisemia dalam pencegahan sindroma lisis tumor atau pencegahan komplikasi dari SLT ini, maka penatalaksanaan kemoterapi dalam menjalankan terapi kanker pada anak berjalan sesuai dengan protokol dan sesuai dengan jadwal yang sudah ditentukan. Selain

itu, juga keberhasilan terapi pada anak dengan keganasan hematologi akan meningkat menjadi lebih baik.

Allopurinol merupakan analog hipoxantin yang akan diubah menjadi metabolit aktifnya yaitu oksipurinol (Williams, *et al.*, 2017). Allopurinol bekerja dengan menghambat kerja dari enzim xantin oksidase untuk tidak mengubah hipoxantin menjadi xantin, dan mencegah pembentukan xantin menjadi asam urat (Namendys, *et al.*, 2015).

Rekomendasi dosis allopurinol pada anak dengan sindroma lisis tumor adalah 300 – 450 mg/m²/hari dibagi dalam 3 dosis, sedangkan dosis pada *infants* dengan berat badan kurang dari 10 kg dapat diberikan 3,3 mg/kg setiap 8 jam. Allopurinol sebaiknya diberikan selama 7 hari setelah dimulainya kemoterapi (Jones, *et al.*, 2015). Adapula yang menyebutkan bahwa allopurinol dapat diberikan dengan dosis 10 mg/kg/hari, dengan maksimum dosis 300 mg/hari (Imam, *et al.*, 2018). Berdasarkan studi lain, rekomendasi dosis usia lebih dari 10 tahun yaitu 600 – 800 mg/hari terbagi dalam 2 – 3 dosis yang dimulai 1 – 2 hari sebelum kemoterapi, pada anak usia 6 – 10 tahun dengan hiperurisemia adalah 10 mg/kg/hari dibagi dalam 2 – 3 dosis atau 300 mg/hari dibagi dalam 2 – 3 dosis, dengan dosis maksimum yang dapat diberikan 800 mg/hari. Sedangkan pada anak usia kurang dari 6 tahun dapat diberikan dosis 10 mg/kg/hari dibagi dalam 2 – 3 dosis atau 150 mg sehari dibagi dalam 3 dosis, dengan dosis maksimum 800 mg/hari. Pada anak dengan gangguan ginjal, maka perlu penyesuaian dosis. Rekomendasi anak dengan GFR 10 – 50 ml/menit adalah 50% dari dosis lazim, sedangkan pada anak dengan GFR <10 ml/menit adalah 30% dari dosis lazim (Vallerand, *et al.*, 2019).

Allopurinol diabsorpsi secara baik dengan bioavailabilitas 80% dan memiliki *onset of action* (OOA) 1 – 2 hari sehingga sebaiknya allopurinol diberikan 1 hari sebelum

dimulai inisiasi kemoterapi dan dilanjutkan hingga kadar asam urat normal. Allopurinol dimetabolisme menjadi oxipurinol sebagai metabolit aktif. Kemudian, oxipurinol akan dieksresi sebesar 76% melalui urin (Vallerand, *et al.*, 2019). Allopurinol memiliki waktu paruh 1 - 3 jam, sedangkan oxipurinol memiliki waktu paruh 12 – 17 jam, sehingga rekomendasi pemberian allopurinol dapat diberikan sehari 1 - 2 kali (Day, *et al.*, 2007, Burns, *et al.*, 2012, dan Vallerand, *et al.*, 2019).

Pada penelitian *randomized control trial* menunjukkan bahwa pemberian allopurinol pada dosis pertama dapat menurunkan kadar asam urat sebesar 12% pada pasien anak dengan leukemia atau limfoma yang mengalami sindroma lisis tumor (Howard, *et al.*, 2018). Pada studi lain didapatkan bahwa pasien anak dengan keganasan hematologi dan rata-rata kadar asam urat 13,4 mg/dL, kemudian mendapatkan allopurinol oral dengan dosis 10 mg/kg/hari dapat menurunkan kadar asam urat menjadi 3,0 mg/dL (Bickert, *et al.*, 2004). Berdasarkan penelitian lain, pasien yang mendapat terapi allopurinol dan dilakukan pengecekan kadar asam urat pada 24 jam setelah pemberian allopurinol tidak terjadi penurunan kadar asam urat secara signifikan, namun setelah dilakukan pengecekan kadar asam urat pada 61 jam setelah pemberian allopurinol terjadi penurunan kadar asam urat secara signifikan (Renyi, *et al.*, 2007). Allopurinol membutuhkan waktu 48 hingga 72 jam untuk menurunkan kadar asam urat sehingga allopurinol direkomendasikan untuk diberikan 1 hingga 2 hari sebelum dilakukan kemoterapi dan dilanjutkan 3 hingga 7 hari setelah pemberian kemoterapi (Zonfrillo, 2009, Wagner, *et al.*, 2014 dan Howard, *et al.*, 2018). Pada penelitian lain oleh Andreoli didapatkan bahwa allopurinol yang diberikan pada pasien anak dengan risiko tinggi terhadap gangguan ginjal akut akibat hiperurisemia pada sindroma lisis tumor akan meningkatkan ekskresi asam urat yang lebih rendah dibanding rasburikase karena allopurinol bekerja untuk pencegahan pembentukan asam urat, sedang

rasburikase akan mengkatalisis asam urat menjadi allantoin sehingga memiliki kelarutan lebih tinggi sebesar 5 kali dibanding asam urat (Andreoli, 2009). Pada penelitian lain oleh Cortes didapatkan bahwa pasien dengan hiperurisemia atau risiko tinggi SLT, rasburikase memberikan kontrol terhadap kadar asam urat yang lebih cepat dibanding allopurinol. Rasburikase dapat digunakan tunggal ataupun dapat dikombinasi dengan allopurinol (Cortes, *et al.*, 2010).

Berdasarkan data diatas diperlukan penelitian untuk menganalisis kadar asam urat dan fungsi ginjal akut setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT. Parameter penelitian ini dapat dilakukan dengan mengukur kadar asam urat, serum kreatinin, dan BUN. Perubahan kadar asam urat dan fungsi ginjal diukur setelah pemberian allopurinol dibandingkan dengan *baseline*. Penelitian ini dapat memberikan gambaran kemampuan allopurinol dalam menurunkan kadar asam urat dan fungsi ginjal pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT karena hingga saat ini belum pernah dilakukan penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terjadi penurunan kadar asam urat dan perbaikan fungsi ginjal setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Menganalisis kadar asam urat dan fungsi ginjal setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar asam urat setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Menganalisis fungsi ginjal (serum kreatinin dan BUN) setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Menganalisis capaian kadar asam urat dan fungsi ginjal setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat terhadap pengembangan ilmu adalah memberikan informasi mengenai penurunan kadar asam urat dan perbaikan fungsi ginjal setelah pemberian allopurinol pada pasien anak dengan keganasan hematologi yang mengalami sindroma lisis tumor (SLT) dan berisiko tinggi SLT.
2. Manfaat terhadap pelayanan kesehatan adalah melakukan evaluasi protokol, menyusun panduan praktik klinis, dan *clinical pathway*