

TESIS

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
AKIBAT PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA
PASIEEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**



Oleh :

Adkhiatul Muslihatin, dr.
NIM 011728116308

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
AKIBAT PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA
PASIEEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Oleh :

Adkhiatul Muslihatin, dr.

NIM 011728116308

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
AKIBAT PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA
PASIENT LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :
Adkhiatul Muslihatin, dr.
NIM 011728116308

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT
PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA PASIEN
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Oleh:

Pembimbing Utama



Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A (K)

NIP. 19730124 199903 2 002

Pembimbing Kedua

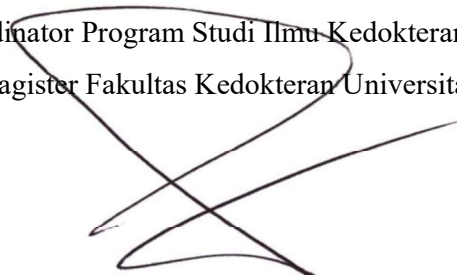


Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A (K)

NIP. 19770914 200801 2 012

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 22 Juli 2022

Panitia Penguji :

Ketua : Dr. Mahrus Arif Rahman dr., Sp.A(K)

Anggota : Dr. Mia Ratwita Andarsini dr., Sp.A(K)

Dr. Risky Vitria Prasetyo dr., Sp.A(K)

Dr. Nur Aisiyah Widjaja dr., Sp.A(K)

Prof. Dr. Bambang Purwanto dr., M.Kes

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adkhiatul Muslihatin, dr.
NIM : 011728116308
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul Tesis : Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Ginjal akut Akibat
Pemberian Metotreksat Dosis Tinggi Pada Pasien
Leukemia Limfoblastik Akut Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 22 Juli 2022



Adkhiatul Muslihatin, dr.

NIM 011728116308

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adkhiatul Muslihatin, dr.
NIM : 01172811638
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Ginjal akut Akibat Pemberian Metotreksat Dosis Tinggi Pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 22 Juli 2022

Yang menyatakan,



Adkhiatul Muslihatin, dr.

KATA PENGANTAR

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan penyakit keganasan yang berasal dari progenitor limfoid di sumsum tulang dengan adanya limfoblas yang berproliferasi tak terkendali dan tidak berfungsi secara normal. Kemoterapi yang merupakan terapi spesifik dari LLA terdiri dari 4 fase dengan salah satu obat kemoterapi adalah Metotreksat dosis tinggi. Metotreksat merupakan antifolat yang mencegah pembentukan DNA, RNA, dan protein sel kanker sehingga mencegah proliferasi sel kanker. Metotreksat dosis tinggi bersifat sitotoksik pada beberapa organ termasuk ginjal. Metotreksat dosis tinggi menyebabkan pembentukan kristal nefropati yang mengganggu filtrasi glomerulus sehingga terjadi gangguan ginjal akut. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi, yaitu usia > 10 tahun, jenis kelamin laki laki, gangguan ginjal sebelum kemoterapi, hipoalbuminemia, Metotreksat dosis tinggi siklus pertama, dan pH urin asam. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak. Peneliti sudah berupaya membuat tesis dengan baik, namun masih banyak keterbatasan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan hikmat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan kepada kedua guru saya, pembimbing **Dr. Mia Ratwita Andarsini dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Risky Vitria Prasetyo dr., Sp.A(K)** yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran dan mengarahkan saya sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa pendidikan.
4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister sebelumnya, yang senantiasa membimbing dan mendorong saya sejak awal naskah usulan penelitian hingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

6. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., SpA(K),DTM&H, MCTM(TP)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak periode sebelumnya atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan keahlian.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud serta saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **Dr. Ninik Asmaningsih Soemyarso, dr., SpA (K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, mengarahkan, serta memotivasi saya selama menjalani pendidikan.
10. **Dr. Mahrus Arif Rahman dr., Sp.A(K), Dr. Nur Aisiyah Widjaja dr., Sp.A(K)**, dan **Prof. Dr. Bambang Purwanto dr., M.Kes**, selaku tim

penguji, atas masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.

11. **Seluruh staf pengajar** divisi Hematology dan Onkology Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
13. Yang sangat saya cintai dan hormati, suami saya **Rusdyansyah Azhar, S.E.**, yang selalu menemani, memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan, serta buah hati saya **Muhammad Dzaky Azhar, Muhammad Zulfikar Azhar**, dan **Muhammad Ibrahim Azhar** yang selalu menjadi motivasi saya untuk menyelesaikan masa pendidikan.
14. Yang sangat saya cintai dan hormati, bapak saya **Drs., Bachsis Aminullah, M.Pd.**, mama saya **Indah Ermawati, S.Pd.**, dan ayah mertua saya **Engkus Kusnadi, S.E.**, ibu mertua saya **Anisa (Alm)**, serta kakak saya **Wirdhatul Muslihatin, S.Si., M.Si.**, adik saya **dr. Fahmi Iskandar Aminullah**, kakak ipar saya **Dr. Eko Prasetyo Kuncoro, ST., DEA.**, adik ipar saya **dr. Jazilatul Hikmia**, atas dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan.

15. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih rekan PPDS seangkatan saya: **Suhasta Nova, dr., Azaria Amelia Adam, dr., Ratih Kumala Sari, dr., Savitri Kuntari, dr., Rifah Zafarani, dr., Diah Budiarti, dr., Adehya Nararia Anindita, dr., Luh Ayu Asri Wijani, dr., Fatimah Arief, dr., Rahma Ira Mustikasari, dr.,** yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.

16. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan dan Rawat Inap yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.

17. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.

18. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya,** yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan saya yang akan melakukan pengabdian termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatnya kepada kita semua.

Penulis

RINGKASAN

Leukemia limfoblastik akut (LLA) yang merupakan penyakit keganasan pada anak dan dewasa, kemoterapi merupakan terapi spesifik. Metotreksat dosis tinggi, salah satu obat kemoterapi pada LLA, merupakan antifolat yang mencegah pembentukan DNA, RNA, dan protein sel kanker sehingga mencegah proliferasi sel kanker. Metotreksat dosis tinggi bersifat sitotoksik terhadap beberapa organ, termasuk ginjal dengan cara pembentukan kristal nefropati yang mengganggu filtrasi glomerulus sehingga terjadi gangguan ginjal akut. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi, yaitu usia > 10 tahun, jenis kelamin laki laki, gangguan ginjal sebelum kemoterapi, hipoalbuminemia, Metotreksat dosis tinggi siklus pertama, pH urin asam. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak.

Studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional prospective* dilakukan pada 2 Desember 2021 hingga 2 Juli 2022. Subyek penelitian adalah anak usia 0 bulan - 18 tahun dengan LLA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data primer diperoleh dari hasil pemeriksaan darah dan urin di GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hubungan faktor risiko terhadap gangguan ginjal akut akibat pemberian Metotreksat dosis tinggi dianalisis dengan uji korelasi dengan derajat kemaknaan (α) yaitu sebesar 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari total 20 sampel dengan rerata usia 83,8 (50,83) bulan didapatkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan jumlah yang sama dan sebanyak 11/20 pasien dengan LLA risiko biasa. Sebanyak 20 sampel penelitian yang mengikuti kemoterapi selama 3 siklus, tidak didapatkan pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Pasien dengan hipoalbumin hanya 1 /20 pasien di siklus pertama, dan 2/20 pasien di siklus ke 2 dan ke 3 dan semua subjek penelitian dengan pH urin normal. Seluruh subjek memiliki fungsi ginjal normal sebelum dilakukan kemoterapi, dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara GFR setelah kemoterapi pada siklus pertama dengan GFR setelah kemoterapi pada siklus ke 2 dan ke 3. Fungsi ginjal sebelum kemoterapi secara signifikan berkorelasi sedang dengan fungsi ginjal setelah kemoterapi di ke 3 siklus dengan nilai $p=0,01(r=0,54)$ di siklus pertama, $p=0,007(r=0,57)$ di siklus ke 2, dan $p=0,001(r=0,69)$ di siklus ke 3.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak didapatkan gangguan ginjal akut akibat pemberian kemoterapi Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak sehingga faktor risiko tidak dapat dianalisis. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai insidensi gangguan ginjal akut akibat Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak, namun studi serupa lebih lanjut diperlukan dengan skala besar dalam hal ukuran sampel dan lokasi studi untuk mendapatkan data yang bervariasi serta pengukuran volume urin 24 jam selama pemberian kemoterapi untuk mengetahui penurunan produksi urin.

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant disease in children and adults, and chemotherapy is a specific therapy. High-dose Methotrexate, one of the chemotherapy drugs in ALL, is an antifolate that prevents formation of DNA, RNA, and proteins of cancer cells, thereby preventing proliferation of cancer cells. High doses of Methotrexate are cytotoxic to several organs, including kidney by forming nephropathy crystals that interfere glomerular filtration resulting acute kidney injury. There are several factors that cause acute kidney injury due to high doses of Methotrexate, e.g., age > 10 years, male, previous kidney disorders, hypoalbuminemia, high-dose Methotrexate in the first cycle, acidic urine pH. This study aims to prove the risk factors that affect the occurrence of acute kidney injury due to high doses of Methotrexate in pediatric ALL patients.

An analytical observational study with a cross-sectional prospective approach was conducted from December 2, 2021 to July 2, 2022. The subjects of the study were children aged 0 months – 18 years with ALL who met the inclusion and exclusion criteria. Primary data were obtained from the results of blood and urine examinations at GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Correlation of risk factors for acute kidney injury due to high-dose methotrexate was carried out by correlation analysis test with a significance degree (α) of 5%.

The results showed from a total of 20 samples with an average age of 83.8 (50.83) months, the sexes were equal to male and female. A total of 11/20 patients with ALL were at standart risk. A total of 20 study samples who followed chemotherapy for 3 cycles, there were no patients with decreased kidney function. Patients with hypoalbuminemia were only 1/20 patients in the first cycle, and 2/20 patients in the 2nd and 3rd cycles and all subjects with normal urine pH. All subjects had normal kidney function before chemotherapy, and there was no significant difference between GFR after chemotherapy in the first cycle and GFR after chemotherapy in second and third cycles. Renal function before chemotherapy was significantly moderately correlated with kidney function after chemotherapy in the second and third cycles with $p=0.01(r=0.54)$ in the first cycle, $p=0.007(r=0.57)$ in the 2nd cycle, and $p=0.001(r=0.69)$ in the 3rd cycle.

This study concluded there was no acute kidney injury due to high-dose methotrexate chemotherapy in pediatric ALL patients so that risk factors could not be analyzed. This study is expected to provide knowledge and information regarding the incidence of acute kidney injury due to high doses of methotrexate in pediatric ALL patients. However, further similar studies are needed with a large-scale in terms of sample size and study location to obtain variable data and calculate urine production for 24 hours in chemotherapy periode to know the decrease of urine production.

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT
PEMBERIAN METOTREKSAT DOSIS TINGGI PADA PASIEN
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Adkhiatul Muslihatin, Mia Ratwita Andarsini, Risky Vitria Prasetyo
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Metotreksat (MTX) dosis tinggi yang merupakan kemoterapi LLA bersifat sitotoksik terhadap organ, salah satunya ginjal. Terdapat faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya gangguan ginjal akut (GnGA) akibat MTX dosis tinggi pada anak.

TUJUAN: Menganalisis faktor risiko GnGA akibat pemberian Metotreksat dosis tinggi pada LLA anak.

METODE: Studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional prospective* dilakukan pada 2 Desember 2021-2 Juli 2022. Subyek penelitian adalah anak LLA usia 0 bulan - 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan darah dan urin dilakukan sebelum dan setelah kemoterapi. Hubungan faktor risiko terhadap GnGA dianalisis dengan uji korelasi dengan derajat kemaknaan (α) sebesar 5%.

HASIL: Hasil penelitian menunjukkan dari 20 sampel dengan rerata usia 83,8 (50,83) bulan didapatkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan jumlah yang sama dan 11/20 pasien dengan LLA risiko biasa. Pasien dengan hipoalbumin hanya 1 /20 pasien di siklus pertama, 2/20 pasien di siklus ke 2 dan ke 3 serta semua pasien dengan pH urin normal. Seluruh subjek memiliki fungsi ginjal normal sebelum dilakukan kemoterapi, dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara GFR setelah kemoterapi pada siklus pertama dengan GFR pada siklus ke 2 dan ke 3. Pada seluruh pasien tidak ada yang mengalami penurunan fungsi ginjal setelah kemoterapi. Fungsi ginjal sebelum kemoterapi secara signifikan berkorelasi sedang dengan fungsi ginjal setelah kemoterapi di ke 3 siklus dengan $r=0,54$ di siklus pertama, $r=0,57$ di siklus ke 2, dan $r=0,69$ di siklus ke 3 dengan nilai $p < 0,05$

SIMPULAN: Tidak didapatkan GnGA akibat pemberian kemoterapi Metotreksat dosis tinggi pada pasien LLA anak

KATA KUNCI : Leukemia Limfoblastic Akut (LLA), Metotreksat (MTX), gangguan ginjal akut (GnGA)

**RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY DUE TO HIGH
DOSAGE METHOTREXATE IN CHILDHOOD ACUTE
LYMFOBLASTIC LEUKEMIA**

Adkhiatul Muslihatin, Mia Ratwita Andarsini, Risky Vitria Prasetyo,
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

BACKGROUND: High dose methotrexate (HDMTX), chemotherapy for ALL, is a cytotoxic agent to some organs, including kidney. There are risk factors that influence occurrence of acute kidney injury (AKI) due to HDMTX in children

PURPOSE: To analyze risk factor for AKI due to HDMTX in childhood ALL.

METHOD: An analytical observational study with a cross sectional prospective approach was conducted on December 2, 2021 - July 2, 2022. The subjects of the study were ALL children aged 0 months - 18 years who met the inclusion and exclusion criteria. Blood and urine tests were performed before and after chemotherapy. The relationship of risk factors to AKI was analyzed by correlation test with a significance degree (α) of 5%.

RESULTS: The results showed that from 20 samples with a mean age of 83.8 (50.83) months, the same number of male and female sexes were obtained and 11/20 patients with normal risk ALL. Patients with hypoalbumin only 1/20 patients in the first cycle, 2/20 patients in cycles 2 and 3 and all patients with normal urine pH. All subjects had normal kidney function before chemotherapy, and there was no significant difference between GFR after chemotherapy in the first cycle and GFR in cycles 2 and 3. None of the patients had decreased kidney function after chemotherapy. Kidney function before chemotherapy was significantly correlated with kidney function after chemotherapy in the 3rd cycle with $r=0,54$ in the first cycle, $r=0,57$ in the 2nd cycle, and $r=0,69$ in the 3rd cycle with $p < 0.05$

CONCLUSION: There was no AKI due to high-dose methotrexate chemotherapy in pediatric ALL

KEYWORDS : Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), High Dose Methotrexate (HDMTX), Acute Kidney Injury (AKI)

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vii
KATA PENGANTAR	viii
UCAPAN TERIMA KASIH	ix
RINGKASAN	xiv
SUMMARY	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat praktis	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1 Leukemia Limfoblastik Akut.....	5
2.1.1 Definisi	5

2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Faktor Risiko	6
2.1.4 Patofisiologi.....	7
2.1.5 Klasifikasi.....	9
2.1.6 Manifestasi klinis dan diagnosis.....	12
2.1.7 Tatalaksana	14
2.1.8 Prognosis	17
2.2 Metotreksat	18
2.2.1 Definisi dan sejarah	18
2.2.2 Struktur kimia, farmakodinamik, dan farmakokinetik	20
2.2.3 Mekanisme kerja.....	25
2.2.4 Efek samping	27
2.2.5 Interaksi	29
2.3 Gangguan Ginjal Akut.....	32
2.3.1 Definisi dan epidemiologi	32
2.3.2 Etiologi dan patofisiologi	33
2.3.3 Klasifikasi dan manifestasi klinis	36
2.3.4 Diagnosis	37
2.3.5 Tatalaksana	38
2.4 Metotreksat dan Gangguan Ginjal Akut.....	40
2.4.1 Mekanisme metotreksat menyebabkan gangguan ginjal akut	40
2.4.2 Epidemiologi dan faktor risiko	47
2.4.2.1 Usia	49
2.4.2.2 Gangguan ginjal sebelum kemoterapi.....	50
2.4.2.3 Jenis kelamin.....	50
2.4.2.4 pH urin asam	51
2.4.2.5 Pemberian metotreksat dosis tinggi siklus pertama	52
2.4.2.6 Dosis metotreksat per luas permukaan tubuh	53
2.4.2.7 Interaksi obat.....	54
2.4.2.8. Hipoalbuminemia	55
2.4.3 Pencegahan gangguan ginjal akibat metotreksat dosis tinggi	56

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	62
3.1 Kerangka Konseptual	62
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	63
3.3 Hipotesis Penelitian	64
 BAB 4 METODE PENELITIAN	 65
4.1 Jenis dan rancangan Penelitian	65
4.2 Populasi dan Sampel.....	66
4.2.1 Populasi penelitian.....	66
4.2.2 Sampel penelitian	66
4.2.3 Kriteria inklusi dan eksklusi	66
4.2.4 Kriteria putus uji.....	67
4.2.5 Besar sampel.....	67
4.2.6 Teknik pengambilan sampel.....	67
4.3 Variabel penelitian.....	68
4.3.1 Variabel bebas	68
4.3.2 Variabel tergantung	68
4.3.3 Variabel pengganggu.....	68
4.4 Definisi operasional penelitian	69
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	72
4.5.1 Lokasi penelitian.....	72
4.5.2 Waktu penelitian.....	72
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	72
4.7 Alur Penelitian	75
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	76
4.9 Tahapan Penelitian	77
4.10 Etika penelitian	77
 BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	 78
5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	78
5.2 Perubahan parameter laboratorium sebelum dan setelah kemoterapi	79
5.3 Hubungan Faktor Risiko terhadap Fungsi Ginjal Setelah Kemoterapi .	82

BAB 6 PEMBAHASAN	84
6.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	84
6.2 Fungsi Ginjal Setelah Kemoterapi Metotreksat Dosis Tinggi	84
6.3 Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Ginjal Akut Akibat Pemberian Metotreksat Dosis Tinggi pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak	87
6.3.1 Gangguan ginjal sebelum kemoterapi	87
6.3.2 Usia	88
6.3.3 Jenis Kelamin	90
6.3.4 Hipoalbuminemia	92
6.3.5 pH urin asam	94
6.3.6 Pemberian metotreksat dosis tinggi siklus pertama.....	95
6.4 Kelebihan dan Kelemahan	96
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	97
7.1 Kesimpulan	97
7.2 Saran	97
DAFTAR PUSTAKA	98
LAMPIRAN.....	106

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor predisposisi LLA terdiri dari faktor genetik dan faktor lingkungan	7
Tabel 2.2. Klasifikasi ALL berdasarkan WHO.....	10
Tabel 2.3. Klasifikasi ALL berdasarkan French-American-British.....	11
Tabel 2.4. Manifestasi klinis dan laboratoris dari LLA anak.....	13
Tabel 2.5. Penyebab gangguan ginjal akut.....	34
Tabel 2.6. Definisi dan klasifikasi gangguan ginjal akut	36
Tabel 2.7. Faktor risiko gangguan ginjal akut akibat metotreksat dosis tinggi.....	48
Tabel 4.1. Definisi operasional variabel penelitian.....	69
Tabel 4.2. Jadwal prosedur penelitian.....	77
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian	79
Tabel 5.2 Perubahan parameter laboratorium sebelum dan setelah kemoterapi ..	80
Tabel 5.3 Parameter laboratorium yang telah diklasifikasikan pada pemeriksaan sebelum dan setelah kemoterapi	81
Tabel 5.4 Perbedaan parameter laboratorium sebelum dan setelah kemoterapi Metotreksat dosis tinggi sebanyak 3 siklus	81
Tabel 5.5 Fungsi ginjal setelah kemoterapi pada setiap siklus	82
Tabel 5.6 Perbandingan LFG setelah kemoterapi siklus pertama terhadap siklus ke 2 dan ke 3	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Peluang kelangsungan hidup pasien LLA selama 5 tahun.....	18
Gambar 2.2. Struktur kimia metotreksat dan asam folat.....	21
Gambar 2.3. Mekanisme kerja Metotreksat.....	27
Gambar 2.4. Mekanisme molekuler yang diinduksi kristal nekroinflamasi.....	44
Gambar 2.5. Strategi pencegahan terjadinya AKI akibat Metotreksat.....	58
Gambar 3.1. Kerangka konseptual penelitian	62
Gambar 4.1. Rancangan penelitian	65
Gambar 4.2. Bagan Alur Penelitian	75

DAFTAR SINGKATAN

AICART	: 5 Aminoimidazol 4 carboxamid ribonucleotide transformilase
ALL	: Acute Lymphoblastic Leukemia
AKI	: Acute Kidney Injury
ATP	: Adenosin triphosphat
BCRP	: Breast cancer resistance protein
BSA	: Body Surface Area
CCR	: Creatinin Clearence
DEM	: Delayed elimination Metotrexate
DAMP	: Danger-associated molecular patterns
DAMPA	: 4-deoxy-4-amino-N-10-methylpteroic acid
DHFR	: Dihidrofolat reduktase
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
FE _{Na}	: Fraksi ekskresi natrium
FPGS	: Folilpoliglutamat
FR	: Folate receptor
GFR	: Glomerular filtration rate
GPI	: Glikosil fosfatidil inositol
HDMTX	: High Dose Metotrexate
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IL	: Interleukin
IRNA	: Instalasi Rawat Inap
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcome
LDH	: Lactat dehydrogenase
LLA	: Leukemia Limfositik Akut
MLKL	: Mixed lineage kinase domain-like
MTX	: Metotreksat
MTX _{glu}	: Metotreksat poliglutamat
NLRP	: NLR family pyrin domain containing 3
OAT	: Organic anion transporter

OATP	: Organic anion transporting polypeptide
OH MTX	: Hydroxymethotrexate
PCFT	: Proton-coupled folate transporters
RFC1	: Reduced folate carrier 1
RIPK	: Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3
PICU	: Pediatric intensive care unit
RNA	: Ribonucleic acid
THF	: Tetrahydrofolat
TYMS	: Tymidilat sintase
TLRs	: Toll-like receptors
WHO	: World Health Organization