

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan hematologi terbanyak pada anak dengan mortalitas hingga 50% pada tahun 1975 dan pada tahun 2010 menurun menjadi 20-30% terutama sejak adanya kemoterapi kombinasi (Hunger *et al.*, 2012; Siegel *et al.*, 2014). Kombinasi kemoterapi yang mengandung L-asparaginase terbukti meningkatkan angka kelangsungan hidup hingga 71% dibandingkan tanpa L-asparaginase dengan angka hanya 31% (Hunger *et al.*, 2012). L-asparaginase yang ditambahkan dengan regimen awal (deksametason dan vinkristin) dapat memperbaiki remisi komplit hingga 95% pada LLA anak (Hunger *et al.*, 2012; Siegel *et al.*, 2014). Meskipun demikian, L-asparaginase menjadi penyebab tersering timbulnya hepatotoksisitas diantara agen kemoterapi lain sehingga menyebabkan tertundanya kemoterapi dan mempengaruhi remisi komplit pada LLA anak (Kamal *et al.*, 2019). Kegagalan menerima dosis L-asparaginase selama fase induksi dan munculnya efek toksisitas berhubungan dengan luaran yang buruk pada LLA anak (Hunger *et al.*, 2012). Berbagai faktor risiko dapat meningkatkan kejadian hepatotoksisitas terkait L-asparaginase diantaranya kelompok risiko LLA dan dosis akumulasi obat L-asparaginase (Hijiya *et al.*, 2016).

Peningkatan kadar transaminase, alkali fosfatase, dan bilirubin dilaporkan terjadi pada 30-60% anak yang menerima kemoterapi multiagen untuk LLA (Hunger *et al.*, 2012). Studi pada 118 anak melaporkan bahwa, anak yang

menerima L-asparaginase insidensi toksisitas derajat 3 dan 4, termasuk peningkatan transaminase ditemukan sebanyak 8% dibandingkan anak yang menerima PEG-asparaginase dengan insidensi hanya 5% (Avramis *et al.*, 2002). Studi kohort retrospektif di California pada anak usia 0-18 tahun yang diberikan kemoterapi berdasarkan protokol *Children's Oncology Group*, sebanyak 27% mengalami hepatotoksitas dengan 18% kasus mengalami transaminitis dan 9% dari total kasus mengalami hiperbilirubinemia (Denton *et al.*, 2017). Penurunan serum albumin ditemukan pada 70% kasus anak dan remaja (Stock *et al.*, 2011).

Faktor usia dan obesitas dilaporkan dapat meningkatkan insidensi kasus tersebut. Usia > 7 tahun dan status nutrisi obesitas diprediksi menjadi faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas derajat 3-4 selama pemberian L-asparaginase (Denton *et al.*, 2017). Analisis multivariat menunjukkan bahwa, peningkatan risiko kejadian hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase signifikan pada kondisi hipoalbuminemia dengan kadar albumin < 3 mg/dl (Rausch *et al.*, 2018). Beberapa faktor yang dapat meningkatkan kejadian hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-Asparaginase yaitu usia > 7 tahun, obesitas, kelompok risiko LLA, dosis akumulasi obat, dan hipoalbuminemia. Mekanisme faktor usia remaja menjadi kontribusi terjadinya gangguan hati bersifat multifaktorial yang merupakan interaksi perubahan hormon pertumbuhan saat remaja (Bukowinski *et al.*, 2015). Indeks masa tubuh (IMT) $\geq 2m^2$ dan status nutrisi obesitas mempunyai risiko potensial untuk terjadinya gangguan metabolisme hati (Rausch *et al.*, 2017). L-asparaginase di dalam tubuh akan di metabolisme di hati oleh sitokrom P450 (CY450). Dampak dari pemberian L-asparaginase akan menimbulkan defisiensi asparagine yang

mempengaruhi aktivitas sintesis protein dan terjadi inhibisi sintesis DNA dan RNA. Deplesi kadar arginin dan glutamin akan mengubah level *nicotinamide acetyl dehydrogenase* yang berhubungan dengan hambatan sintesis protein yang pada akhirnya menginduksi kerusakan sel hepatosit (Egler *et al.*, 2016). Kondisi hipoalbuminemia berhubungan dengan gangguan sintesis dan memperberat kondisi hati yang akhirnya menimbulkan toksisitas terkait L-asparaginase (Christ *et al.*, 2016).

Hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase derajat 3 dan 4 dihubungkan dengan luaran klinis buruk yang menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas, mempengaruhi kualitas hidup dan meningkatkan lama perawatan. Studi mengenai identifikasi faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase di Indonesia belum banyak diteliti. Di RSUD Dr. Soetomo insidensi kasus hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak belum pernah diteliti. Identifikasi faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak diperlukan selama pemberian kemoterapi agar terapi L-asparaginase dapat optimal sehingga toksisitas akut dapat dihindari dan luaran anak dengan LLA akan mencapai remisi komplit dan menghindari relaps.

1.2 Rumusan Masalah

Apa saja faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui prevalensi hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
2. Menganalisis usia saat diagnosis sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
3. Menganalisis jenis kelamin sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
4. Menganalisis status nutrisi sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
5. Menganalisis kelompok risiko LLA sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
6. Menganalisis dosis akumulasi obat sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

7. Menganalisis hipoalbuminemia sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memperoleh data prevalensi hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.
2. Mendapatkan gambaran karakteristik pasien LLA anak dengan hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase.
3. Memperoleh data usia, jenis kelamin, kelompok risiko LLA, status nutrisi, dosis akumulasi obat, dan hipoalbuminemia sebagai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

1.4.2 Manfaat praktis

Hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase diharapkan dapat menjadi salah satu hal yang diperhatikan dalam pemberian kemoterapi fase induksi sehingga dengan identifikasi faktor yang mempengaruhi dapat meningkatkan kewaspadaan adanya toksisitas pada LLA anak.