

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN NEUROPATI PERIFER TERINDUKSI
VINKRISTIN DENGAN KESEIMBANGAN PADA
ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASIK AKUT**



Oleh:

Ni Made Maya Aprilia Sari, dr

Peserta PPDS I Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

Pembimbing:

Dr. S.M. Mei Wulan, dr., Sp.KFR-K*

I Putu Alit Pawana, dr., Sp.KFR-K*

Prastiya Indra Gunawan, dr., SpA-K**

*Staf Pengajar Lab/SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

**Staf Pengajar Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
FK UNAIR/RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR SOETOMO
SURABAYA**

2019

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN NEUROPATI PERIFER TERINDUKSI VINKRISTIN
DENGAN KESEIMBANGAN PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK
AKUT**

Karya Akhir dalam rangka Memperoleh Gelar Keahlian Ilmu Kedokteran Fisik dan
Rehabilitasi Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga
Oktober 2019

Peneliti

Ni Made Maya Aprilia Sari, dr.

Pembimbing 1



Dr. S.M. Mei W, dr., Sp.KFR-K
NIP. 195605011984032003

Pembimbing 2



I Putu Ali P., dr., Sp.KFR-K
NIP. 197312292009041001

Pembimbing 3



Prastya I.G., dr., Sp.A-K
NIP. 197604292009121001

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga



Dr. R.A. Meisy Andriana, dr., Sp.KFR-K
NIP 19600501 198802 2 002

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ni Made Maya Aprilia Sari, dr

NIM : 011518166304

Program Studi : Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

Menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Yang Menyatakan,



Ni Made Maya Aprilia Sari, dr.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Tuhan atas segala karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis saya mengenai **“Hubungan Neuropati Perifer Terinduksi Vinkristin dengan Keseimbangan pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut”**. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA sebagai Rektor Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam menyelesaikan karya akhir ini.
2. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam menyelesaikan karya akhir ini.
3. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS-K sebagai Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam menyelesaikan karya akhir ini.
4. Bayu Santoso, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.

5. Prof. Dr. Hening L. Putra, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
6. Nuniek Nugraheni S, dr., Sp.KFR-K sebagai Kepala Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
7. Reni H. Masduchi, dr.Sp.KFR (K), sebagai Kepala Departemen/ SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
8. Dr. S.M. Mei Wulan, dr.Sp.KFR (K), sebagai Wakil Kepala Departemen/ SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta sebagai pembimbing pertama karya akhir saya, atas bimbingan, arahan dan masukan dalam penyelesaian karya akhir ini.
9. Dr. Meisy Andriana, dr.,Sp.KFR-K sebagai Ketua Program Studi Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr.

Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.

10. Dewi Poerwandari, dr., Sp.KFR-K sebagai Sekretaris Program Studi Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
11. I Putu Alit Pawana, dr., Sp.KFR-K, sebagai pembimbing kedua karya akhir saya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini, sekaligus selaku orang tua asuh saya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan.
12. Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp.A-K, dari Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo sebagai pembimbing ketiga tesis saya, atas bimbingan, arahan dan masukan dalam penyelesaian karya akhir ini.
13. Dr. Soenarnatalina Meilani, Ir., MKes dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan bimbingan metodologi penelitian dan statistik dalam karya akhir ini.
14. Seluruh staf pengajar Departemen/ SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
15. Dinda Anes Tunjungsari, dr dan Kartika Hardiyani, dr, sejawat PPDS I dari Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo atas kebersamaan dan kerjasama dalam menyelesaikan penelitian ini.

16. Seluruh subjek penelitian dan orang tua yang berkenan meluangkan waktu dan tenaga untuk berpartisipasi dalam karya akhir ini.
16. Yang tercinta dan tersayang suami saya, Dr.Eng. Gde Pandhe Wisnu Suyantara., S.T., M.Eng. atas curahan kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa serta dukungan selama masa pendidikan hingga saat ini. Tanpa kebesaran hatinya, saya tidak akan sampai pada tahap ini.
17. Yang tercinta dan tersayang orang tua saya Bapak Dr. I Wayan Suparta, SE., M.Si dan Ibu Budi Setiawati, serta seluruh keluarga besar saya atas dukungan dan doa untuk saya selama ini.
18. Yang tercinta dan tersayang mertua saya Bapak Wayan Sutena, SH dan Ibu Ketut Yarningsih, adik-adik ipar saya, serta seluruh keluarga besar atas dukungan dan doa untuk saya selama ini.
19. Teman sejawat Peserta PPDS I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu dan memberikan dukungan penyelesaian tesis ini.
20. Langgeng Gunardi, dr., Meyko Ravelino Tulalo, dr., Adrian., dr., sejawat PPDS I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bantuan dan kerjasama dalam menyelesaikan penelitian ini.
21. Seluruh fisioterapis, terapis wicara, terapis okupasional, ortotik prostetik, kesekretariatan, dan karyawan karyawan Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD

Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu saya selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, karena itu saya mengharapkan saran yang akan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan masyarakat. Mohon maaf atas segala sikap dan tutur kata yang tidak berkenan selama menjalani masa pendidikan dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi. Semoga ilmu yang saya terima selama ini dapat memberikan manfaat yang luas untuk meningkatkan pelayanan pasien.

Surabaya, November 2019

Peneliti

Ni Made Maya Aprilia Sari, dr.

RINGKASAN

**HUBUNGAN NEUROPATI PERIFER TERINDUKSI VINKRISTIN
DENGAN KESEIMBANGAN PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK
AKUT**

Neuropati perifer terinduksi vinkristin adalah degenerasi saraf perifer akibat pemberian kemoterapi vinkristin yang mengakibatkan gejala pada sistem saraf motorik, sensorik, dan autonom. Vinkristin sangat bermanfaat untuk terapi leukemia limfoblastik akut pada anak-anak namun juga menyebabkan kerusakan akut dan jangka panjang pada saraf perifer. Vinkristin bekerja dengan cara berikatan pada tubulin dan menginhibisi formasi mikrotubula sehingga menyebabkan gangguan transpor aksonal pada sel saraf sensoris, motoris, dan otonom. Neuropati perifer terinduksi vinkristin muncul setelah pemberian dosis kumulatif vinkristin 30-50 mg atau setelah pemberian kemoterapi ke-2 hingga ke-11 atau setelah terpapar vinkristin 2-19 minggu. Manifestasi klinis yang timbul yaitu hilangnya sensasi sensoris dan kelemahan simetris pada ekstremitas bawah serta kelainan otonom berupa konstipasi. Gangguan yang menetap pada struktur dan fungsi saraf perifer dapat mempengaruhi kemampuan motorik, keseimbangan, mobilitas, dan ketahanan tubuh, yang berakibat pada kualitas hidup pasien. Keseimbangan merupakan salah satu komponen penting untuk menilai kemampuan motorik pada anak karena mempengaruhi kemampuan fungsional seperti bermain, berekreasi, dan aktivitas sehari-hari. Terapi leukemia limfoblastik akut (LLA)

menggunakan vinkristin dapat mengganggu keseimbangan melalui mekanisme yang berbeda, meliputi neuropati perifer sensori dan motor, gangguan kognitif, dan berkurangnya kekuatan dan fleksibilitas otot. Gangguan keseimbangan akan semakin memberat apabila didiagnosis sebelum usia 4 tahun karena merupakan waktu kritis perkembangan kontrol postural. Diagnosis neuropati perifer terinduksi vinkristin ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang. Pemeriksaan *Total Neuropathy Score-Pediatric Version* (TNS-PV) dan elektrofisiologi dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis NPTV secara subjektif dan objektif. Pemeriksaan keseimbangan pada anak dapat dilakukan dengan *Pediatric Balance Scale*. Identifikasi dini dan akurat mengenai neuropati perifer terinduksi vinkristin pada anak-anak leukemia limfoblastik akut penting untuk dilakukan dalam upaya pencegahan untuk meminimalkan risiko terjadinya gangguan fungsional yang lebih berat.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan *cross sectional* pada subjek anak leukemia limfoblastik akut usia 4-18 tahun dengan jumlah 52 orang. Subjek yang telah mendapatkan kemoterapi vinkristin dengan dosis kumulatif lebih dari 12 mg dilakukan pemeriksaan TNS-PV, elektrofisiologi, dan PBS. Neuropati perifer terinduksi vinkristin apabila skor TNS-PV ≥ 4 dan pemeriksaan elektrofisiologi menunjukkan hasil *demyelinating*, aksonal, ataupun aksonal *demyelinating*. Gangguan keseimbangan apabila skor PBS $< 45,5$.

Hasil penelitian ini menunjukkan 40 (76,9%) anak mengalami NPTV dan 12 (23,1%) anak tidak NPTV. Dari 40 anak yang terdiagnosis NPTV, terdapat 2 (5%) anak yang mengalami gangguan keseimbangan. Selain itu, ditemukan

beberapa faktor yang mempengaruhi keseimbangan yaitu usia ($p= 0,00$; $OR= 1,8$), jenis kelamin ($p= 0,00$; $OR= 0,05$), dosis kumulatif vinkristin ($p= 0,00$; $OR= 0,8$), lama kemoterapi ($p= 0,00$; $OR= 0,7$), kekuatan otot ($p= 0,00$; $OR= 0,09$), dan indeks massa tubuh ($p= 0,00$; $OR= 0,9$).

Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara NPTV dengan keseimbangan pada anak leukemia limfoblastik akut. Pada penelitian ini ditemukan faktor-faktor yang mempengaruhi keseimbangan yaitu usia, jenis kelamin, dosis kumulatif vinkristin, lamanya kemoterapi, dan indeks massa tubuh.

SUMMARY

**CORELATION BETWEEN VINCRISTINE INDUCED PERIPHERAL
NEUROPATHY WITH BALANCE IN PEDIATRIC WITH ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Vincristine-induced peripheral neuropathy is a disorder of peripheral nerve due to the neurotoxicity effect of chemotherapy vincristine which causes symptoms in the motor, sensory, and autonomic nervous system. Vincristine is effective for treating children with acute lymphoblastic leukemia but also causes acute and long-term damage to the peripheral nerves. Vincristine works by binding with tubulin and inhibiting the microtubule formation, causing an axonal transport disturbance of sensory, motor, and autonomic nerves. Symptoms of vincristine-induced peripheral neuropathy can appear after the cumulative dose of vincristine is about 30-50 mg or after the 2nd until the 11th session of chemotherapy vincristine or after exposed to vincristine for 2-19 weeks. The clinical symptoms are loss of sensory sensation and symmetrical weakness of lower extremities and also autonomic disorders, such as constipation. Permanent disturbance on the structure and function of the peripheral nerve can affect motoric ability, balance, mobility, and body endurance, which affects the quality of life of the patients. Balance is an important component for assessing motor skills in children because it affects functional abilities such as play, recreation, and daily activities. Treatment of acute lymphoblastic leukemia (LLA) using vincristine can disturb balance through

different mechanism, including sensory and motor peripheral neuropathy, cognitive impairment, and reduced strength and muscle flexibility. Impaired balance will be more severe if diagnosed before the age of 4 years because it is a critical time for the development of postural control. The diagnosis of vincristine-induced peripheral neuropathy is performed by anamneses, physical examinations, and additional examinations. Total Neuropathy Score-Pediatric Version (TNS-PV) and electrophysiology can be used to diagnose NPTV subjectively and objectively. Measurement pediatric balance with Pediatric Balance Scale (PBS). Early and accurate identification of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia is important to do in prevention efforts to minimize the risk of more severe functional disorders.

This is an analytic observational study with a cross-sectional study on children with acute lymphoblastic leukemia. The subjects' age was 4-18 years old with a total of 52 subjects. All of the subject receipt chemotherapy vincristine with an accumulative dose of more than 12 mg were examined for TNS-PV, electrophysiology, and PBS. Vincristine-induced peripheral neuropathy when TNS-PV score ≥ 4 and electrophysiological examination show demyelinating, axonal, or demyelinating axonal results.

The result shows that 40 (76.9%) childred had NPTV and 12 (23.1%) children had not NPTV. From 40 children with NPTV, there are 2 (5%) children had balance problem. In addition, several factors that affect balance were age ($p=0.00$; OR= 1.8), sex ($p=0.00$; OR= 0.05), cumulative dose of vincristine

($p=0.00$; OR= 0.8), duration of chemotherapy ($p=0.00$; OR= 0.7), muscle strength ($p=0.00$; OR= 0.09) and body mass index ($p=0.00$; OR= 0.9)

This study shows there is no correlation between NPTV and balance in children with acute lymphoblastic leukemia. In this study found factors that affect the balance is age, sex, cumulative dose of vincristine, duration of chemotherapy, and body mass index.