

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Leukemia merupakan keganasan hematologik akibat proses neoplastik yang disertai gangguan diferensiasi pada berbagai tingkatan stem sel hematopoetik sehingga terjadi ekspansi progresif sel ganas dalam sumsum tulang, dan beredar secara sistemik karena proliferasi patologik sel leukosit, disertai bentuk leukosit abnormal dengan jumlah berlebihan, menyebabkan kegagalan fungsi sumsum tulang dan leukosit sirkulasi meningkat (David, Archie, Richey, 2011).

Leukemia merupakan 35% dari keganasan pada anak, yang terbanyak adalah leukemia limfoblastik akut/*acute lymphoblastik leukemia (ALL)* sebesar 80% (Ching et al, 2008; Malcolm et al, 2007). Berdasarkan data *The Leukemia and Lymphoma Society* (2009) di Amerika Serikat, penderita leukemia 4.220 pada anak, yang paling sering dijumpai adalah *ALL* (Malcom et al, 2007). Di Indonesia, saat ini diperkirakan sekitar 3000 kasus *ALL* baru pada anak setiap tahunnya (UKK IDAI, 2013). Kartiningsih et al (2001), melaporkan di RSUD Dr. Soetomo, *ALL* menduduki peringkat pertama keganasan 430 anak (82%) adalah *ALL*, selama tahun 1991-2000 dari 524 kasus keganasan pada anak (Ketut, 2009). Di RS Dr. M. Djamil Padang dari Januari 2013 sampai Desember 2015, didapatkan data sebanyak 130 anak menderita keganasan, dari semua kasus keganasan tersebut, 76 kasus (58,46%) adalah *ALL* (Devi NM et al, 2016). Penelitian retrospektif di RS Dr M. Djamil Padang (2013) ditemukan 29 kasus keganasan pada anak, 75,9% adalah *ALL* (Hervita et al, 2016).

Pengobatan kemoterapi telah berkembang dengan pesat, pedoman kemoterapi pada pasien *ALL* yang digunakan saat ini di Indonesia berdasarkan Protokol Pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut Anak 2013 (*Indonesian Childhood ALL-2013 Protocol*) menggunakan pengobatan antara lain steroid, Vincristine, L-asparginase, Cytarabine, Daunorubicin, Siklofosamid, Mercaptopurine, Leukoverin dan Metotreksat (*MTX*) baik oral, intravena maupun

intratekal. Penggunaan kemoterapi sistemik secara intensif dan profilaksis sistem saraf pusat (SSP) telah menyebabkan tingkat kelangsungan hidup jangka panjang lebih dari 80% pada anak dengan ALL dengan *five year survival rate* 30%-60% (April, Tracy, John, 2007; Laura et al, 2002). Penelitian retrospektif di RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2013 mendapatkan pada pasien ALL 69% mampu survive, 20,7% meninggal dunia dan 10,3% tidak diketahui keadaannya, dengan *three years survival rate* pasien ALL 94,7% (Hervita et al, 2016). *Methotrexate* (MTX) merupakan obat yang memiliki aktivitas yang signifikan terhadap leukemia dan menjadi komponen integral dari pengobatan leukemia yang digunakan secara luas untuk pengobatan leukemia pada SSP. Penggunaan metotreksat cukup aman dan efektif, namun MTX dapat menyebabkan intoksikasi bahkan sampai mengancam nyawa. *MTX high dose* (MTX HD) dan intratekal (MTX IT) dapat menyebabkan efek samping neuropsikologik yang berhubungan dengan neurotoksisitas subakut, akut dan kronis, mulai dari tanpa gejala sampai perubahan demielinasi substansi alba SSP (Fulvia et al, 2009; Daniella et al, 2009; H Inaba et al, 2008). Neurotoksisitas terjadi setelah mendapat MTX akibat peningkatan paparan kumulatif, rute pemberian (IT dan IV) dengan insiden neurotoksisitas MTX pada ALL adalah 5%-18% (H Inaba et al, 2008; April et al, 2007; Laura et al, 2002). Neurotoksisitas MTX menyebabkan 9%-53% kerusakan substansi alba yang disebut *leukoencephalopathy* (LEP), dengan gambaran pencitraan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) berupa hiperintensitas, dengan angka kejadian 67% setelah pemberian MTX IT dan 75% setelah pemberian MTX HD (Fulvia et al, 2009; H Inaba et al, 2008; April et al, 2007). Efek tersebut timbul karena mekanisme kerja MTX menghambat enzim *dihydrofolat reduktase* (DHFR) yaitu enzim yang berfungsi mengubah *dihydrofolat* menjadi *tetrahydrofolat* sehingga meningkatkan *adenosine* dan *homosistein*. *Adenosine* menyebabkan pelebaran pembuluh darah otak, memperlambat pelepasan neurotransmitter di percabangan presinaptik, memodifikasi respon post sinaptik dan memperlambat laju ekskresi neuron sedangkan homosistein adalah molekul yang mengandung sulfur, asam amino non proteinogenik yang disintesis dari metionin, yang memiliki peran penting pada siklus folat dan siklus metil aktif. Peningkatan konsentrasi homosistein mempengaruhi sintesis katekolamin,

penurunan neurotransmitter aminobiogenik, gangguan *N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptor* dan perubahan metabolisme *biopterin* sehingga menyebabkan gangguan demielinasi, gangguan kognitif dan demensia, kerusakan oksidatif, kerusakan proliferasi seluler otot polos vaskuler, gangguan neurotransmitter glutamate, kerusakan mitokondria dan kerusakan DNA neuron yang menimbulkan kerusakan sel neurona (Fulvia et al, 2009; H Inaba et al, 2008; April et al, 2007). *Studi Rotterdam*, mendapatkan setiap peningkatan 1 mmol/L konsentrasi plasma homosistein akan meningkatkan 6%-7% risiko iskemik dan 1,4 kali risiko stroke iskemik. Penelitian *Framingham*, mendapatkan konsentrasi plasma homosistein 14 mmol/L akan meningkatkan risiko demensia 2 kali lebih besar. Penurunan homosistein 3 umol/L, akan menurunkan resiko penyakit jantung iskemik sebesar 16%, *deep vein thrombosis* sebesar 25% dan kejadian stroke iskemik sebesar 24% (Fulvia et al, 2009; H Inaba et al, 2008; April et al, 2007).

Metabolisme homosistein dikendalikan oleh dua jalur, katabolisme untuk sistein dan remetilasi untuk metionin, hal ini tergantung pada vitamin B seperti vitamin B12 dan vitamin B6 (Sadananda, Sunil, Girija, Appaji, Aruna dan Lakshmi, 2009). Vitamin B6 dan B12 bertindak sebagai kofaktor enzim yang berperan penting pada *remethylation* dan *transsulfuration*. Sadanda et al, India (2008-2009) melaporkan bahwa konsentrasi homosistein plasma meningkat secara signifikan pada pasien *ALL* dengan status defisiensi riboflavin dan pasien *ALL* yang mendapatkan asam folat dan vitamin B12 berkorelasi secara statistik menurunkan konsentrasi serum homosistein (Sadananda et al, 2009). Meta-analisis yang diterbitkan oleh *Homocysteine Lowering Trialists Colloboration 1998*, mendapatkan pemberian vitamin B6 bersamaan dengan asam folat dan vitamin B12 memiliki efek menurunkan konsentrasi total homosistein (JJ Strain, Dowey, Ward, Pentieva dan McNulty, 2004).

Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia, hal inilah yang melatarbelakangi penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin B6 dan B12 pada pasien *ALL* yang mendapatkan *MTX IT* dan *MTX HD*.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh pemberian vitamin B6 dan B12 terhadap konsentrasi homosistein serum pada pasien ALL yang mendapat kemoterapi *MTX* intratekal (*MTX IT*) dan *MTX intravena high dose (MTX HD)*.

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin B6 dan B12 terhadap konsentrasi homosistein serum pada pasien *ALL* yang mendapat kemoterapi *MTX* intratekal (*MTX IT*) dan *MTX intravena high dose (MTX HD)*.

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata konsentrasi homosistein serum pada pasien *ALL* setelah mendapatkan *MTX IT* dan *MTX HD*.
2. Mengetahui perbedaan rerata konsentrasi homosistein serum pada pasien *ALL* yang mendapat *MTX IT*, *MTX HD* dan vitamin B6 dan B12.
3. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin B6 dan B12 terhadap konsentrasi homosistein serum pada pasien *ALL*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk klinisi, konsentrasi homosistein serum dapat digunakan salah satu indikator evaluasi efek samping pemberian *MTX IT* dan *MTX HD* pada pasien *ALL*.
2. Manfaat untuk pasien, pemberian vitamin B6 dan B12 pada pasien *ALL* dapat mengurangi peningkatan konsentrasi homosistein serum sehingga dapat mengurangi resiko gangguan demielinisasi, gangguan kognitif, kerusakan oksidatif sel, gangguan proliferasi sel otot polos, depresi, gangguan neurotransmitter glutamate, kerusakan mitokondria dan DNA neuron, neurodegeneratif, apoptosis sel neuron dan gangguan kardiovaskuler.
3. Manfaat untuk penelitian, dapat dijadikan sebagai dasar untuk penelitian konsentrasi homosistein serum pada pasien *ALL* selanjutnya.

