

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukimia atau yang sering disebut sebagai kanker darah, adalah jenis keganasan yang menyerang jaringan pembentuk darah, dikenal sebagai sumsum tulang. Kondisi ini dapat dialami individu dari segala rentang usia, dengan insiden yang paling umum terjadi pada anak-anak. Dalam kategori semua jenis kanker pada anak-anak, leukimia terjadi sekitar 29% kasus pada kelompok usia 0-14 tahun. Leukimia yang paling umum dijumpai adalah leukimia limfoblastik akut (LLA). LLA merupakan bentuk leukimia yang paling lazim dan sering ditemui pada anak-anak dengan persentase sekitar 74% (1).

LLA ditandai dengan proliferasi ganas dari sel darah putih yang abnormal (sel blast) di dalam sumsum tulang. Proliferasi leukosit dalam darah terjadi secara tidak teratur dan tidak terkendali, mengakibatkan gangguan pada fungsi-fungsi normal sel darah dan munculnya gejala leukimia. Kejadian LLA pada anak usia dua hingga tiga tahun sekitar empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan bayi, dan mencapai empat hingga lima kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak yang berusia 10 tahun atau lebih tua (2).

Insiden LLA di Amerika diperkirakan sekitar 6000 kasus yang didiagnosis setiap tahun, yang menunjukkan bahwa rasio kejadian LLA pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan. Di Australia, kejadian LLA tahun 2012 pada anak usia 0-4 tahun adalah 7,9 per 100.000 anak pada laki-laki dan 5,4 pada perempuan. Usia 5-9 tahun adalah 3,9 pada laki-laki dan 3,7 pada perempuan. Sedangkan, usia 10-14 tahun adalah 2,9 pada laki-laki dan 2,0 pada perempuan (3). Kejadian LLA menduduki tingkat teratas di beberapa rumah sakit di Indonesia (4). Pada tahun 2020 jumlah kasus baru anak yang menderita LLA di Indonesia mencapai 14.979, dan hal ini berada di peringkat ke-9 dari semua jenis kanker. Menurut sebuah penelitian, dalam rentang waktu empat tahun terakhir, diperkirakan terjadi peningkatan sekitar 20-30 kasus baru anak dengan LLA setiap tahunnya. Mayoritas kasus tersebut terjadi pada anak laki-laki (60%) dan perempuan (40%) (5).

Kemoterapi merupakan salah satu jenis terapi utama dalam pengobatan penyakit kanker termasuk LLA, yakni dengan menggunakan obat sitostatika baik

tunggal maupun kombinasi. Mekanisme kerja obat sitostatika dapat mempengaruhi sintesis atau merusak *Deoxyribonucleid Acid* (DNA) atau *Ribonucleic Acid* (RNA) sehingga perkembangan sel kanker menjadi rusak dan menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, mual muntah, peningkatan infeksi atau perdarahan dalam jangka pendek dan sebagainya (6). Penggunaan kemoterapi seringkali menjadi pemicu hepatotoksisitas (7).

Berdasarkan protokol LLA 2018, kemoterapi dibagi menjadi 3 fase yaitu induksi, konsolidasi, dan pemeliharaan (8). Salah satu obat kemoterapi yang digunakan pada LLA yaitu metotreksat yang memiliki potensi kerusakan pada hati, dan sering terjadi peningkatan lebih dari dua kali lipat dari enzim aminotransferase serum. Namun, kondisi ini umumnya kembali normal dalam beberapa minggu setelah terapi pemeliharaan dihentikan (9). Mekanisme yang mendasari hepatotoksisitas metotreksat yaitu obat ini menyebabkan stres oksidatif pada jaringan hati karena dimetabolisme dan disimpan dalam hepatosit dalam bentuk poliglutamat yang menunda pembersihan metotreksat sehingga terjadi perpanjangan durasi paparan obat. Penggunaan obat ini dianggap sangat penting dalam pengobatan LLA, meskipun dibatasi oleh toksisitasnya (10).

Hepatotoksisitas merupakan kerusakan hati yang terkait dengan kelebihan obat atau xenobiotik. Peningkatan kadar enzim serum dianggap sebagai indikator yang relevan dari toksisitas hati sedangkan peningkatan kadar bilirubin total dan terkonjugasi adalah pengukuran fungsi hati secara keseluruhan. Peningkatan kadar transaminase bersamaan dengan bilirubin hingga lebih dari dua kali lipat diatas normal dianggap sebagai penanda hepatotoksisitas. Beberapa enzim yang memicu reaksi kimia penting dalam tubuh diproduksi di hati dan biasanya ditemukan pada sel hati. Namun, jika hati rusak atau terluka, enzim hati masuk ke dalam darah menyebabkan peningkatan kadar enzim hati seperti transaminase (11).

Bilirubin merupakan anion endogen yang berasal dari degradasi hemoglobin dari sel darah merah dan diekskresikan dari hati ke dalam empedu, dan termasuk senyawa kimia yang biasanya ada di dalam darah dalam jumlah kecil dan digunakan oleh hati untuk memproduksi empedu. Ketika sel hati rusak, maka tidak dapat mengeluarkan bilirubin secara normal sehingga terjadi penumpukan bilirubin dalam darah dan cairan ekstraseluler. Peningkatan juga dapat terjadi karena

penurunan pembersihan hati dan menyebabkan penyakit kuning serta gejala hepatotoksisitas lainnya (11).

Kadar aminotransferase yakni *alanine transaminase* (ALT) dan *aspartate transaminase* (AST) adalah indikator sensitif dari cedera sel hati, biasanya terdapat dalam serum pada tingkat yang rendah. Meskipun secara umum dianggap spesifik untuk hati, AST ditemukan dalam sel di seluruh tubuh tetapi sebagian besar di jantung dan hati serta juga terdapat pada tingkat yang lebih rendah di jaringan lain. Oleh karena itu, AST biasanya meningkat segera setelah cedera hepatoseluler dan mencapai tingkat yang lebih tinggi daripada ALT pada awalnya. Kemudian jika kerusakan terus berlanjut, ALT akan menjadi lebih tinggi daripada AST dalam waktu 24 hingga 48 jam, karena waktu paruh plasmanya yang lebih panjang (12).

Menurut sebuah penelitian, terdapat peningkatan kadar bilirubin pada pasien yang menerima kemoterapi metotreksat dosis tinggi dan 6-merkaptopurin (2). Peningkatan bilirubin selama kemoterapi adalah kejadian yang umum, namun risiko yang serius seperti kerusakan hati permanen terlihat rendah. Dengan demikian, sebagian besar studi tidak merekomendasikan pengurangan dosis jika terjadi kadar aminotransferase yang tinggi kecuali disertai dengan bukti biokimia dari disfungsi hati yang parah, yaitu kadar bilirubin tiga kali di atas batas normal. Pasien dengan kadar bilirubin tinggi harus dipantau secara ketat untuk risiko gagal hati (10). Selain itu, juga terdapat penelitian menyatakan bahwa bilirubin total serum, ALT dan AST meningkat sebagai respons terhadap obat kemoterapi selama pengobatan leukemia akut (12).

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang karena termasuk salah satu rumah sakit rujukan di Sumatera Barat. Berdasarkan survei pendahuluan, diperoleh data pasien LLA dan terdapat pemeriksaan untuk mengetahui fungsi hati seperti SGOT, SGPT, dan bilirubin. Hingga saat ini, masih sedikit studi mengenai peningkatan kadar SGOT, SGPT, dan bilirubin sebagai hasil dari kemoterapi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi fungsi hati yang muncul akibat pemberian kemoterapi pada pasien pediatri yang mengalami Leukemia Limfoblastik Akut (LLA).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik sosiodemografi pada pasien Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)?
2. Bagaimana profil kadar bilirubin total, direk, indirek, SGOT, dan SGPT pada pasien pediatri dengan Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)?
3. Bagaimana hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap tingkat kadar bilirubin total, direk, dan indirek?
4. Bagaimana hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap kadar SGOT dan SGPT?
5. Bagaimana hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap kejadian hepatotoksisitas pada Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik sosiodemografi pada pasien Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)
2. Mengetahui profil kadar bilirubin total, direk, indirek, SGOT, dan SGPT pada pasien pediatri dengan Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)
3. Mengetahui hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap tingkat kadar bilirubin total, direk, dan indirek
4. Mengetahui hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap kadar SGOT dan SGPT
5. Mengetahui hubungan karakteristik sosiodemografi terhadap kejadian hepatotoksisitas pada Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H_0 : Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik sosiodemografi terhadap tingkat kadar bilirubin total, direk, dan indirek
 H_1 : Ada hubungan bermakna antara antara karakteristik sosiodemografi terhadap tingkat kadar bilirubin total, direk, dan indirek
2. H_0 : Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik sosiodemografi terhadap kadar SGOT dan SGPT
 H_1 : Ada hubungan bermakna antara karakteristik sosiodemografi terhadap kadar SGOT dan SGPT

3. H_0 : Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik sosiodemografi terhadap kejadian hepatotoksisitas pada Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)
 H_1 : Ada hubungan bermakna karakteristik sosiodemografi terhadap kejadian hepatotoksisitas pada Leukimia Limfoblastik Akut (LLA)

