

Adverse Drug Reactions Pada Pasien Pediatri Kanker Leukemia Limfoblastik Akut

Adverse Drug Reactions in Pediatrics with Acute Lymphoblastic Leukemia

Alfiana P. Gonibala

Program Studi S1 Farmasi, Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika

Email: *alfianagonibala95@gmail.com

ABSTRAK

Leukemia limfoblastik akut yang terjadi pada anak-anak sekitar 75-80%. Pengobatan utama leukemia limfoblastik akut pada anak-anak melibatkan penggunaan kemoterapi dengan regimen yang lebih kompleks dan dosis yang lebih tinggi. Regimen kemoterapi merupakan salah satu faktor penting yang menyebabkan terjadinya *adverse drug reactions*. Hal ini disebabkan karena obat kemoterapi dapat merusak sel-sel normal sehingga menyebabkan terjadinya efek. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi persentase kejadian ADRs serta menilai kausalitas ADRs yang ditimbulkan oleh regimen kemoterapi dan menentukan tingkat keparahan ADRs. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif evaluatif dengan pengambilan data secara prospektif. Kriteria inklusi pada penelitian ini pasien dengan diagnosa leukemia limfoblastik akut, pasien berusia 0-<18 tahun, dan pasien menjalani pengobatan rawat inap maupun *one day care*. Setiap ADRs aktual yang terjadi dihitung probabilitas menggunakan algoritma *Naranjo Scale*. Persentase kejadian ADRs pada penelitian ini sebesar 36,36 %. *Adverse drug reaction* yang terjadi pada pasien pediatri leukemia limfoblastik akut adalah mual muntah, mukositis oral, alopesia, kardiotoxikitas, hipersensitivitas dan febril neutropenia. Penilaian kausalitas ADRs menggunakan skala Naranjo yang diperoleh termasuk dalam kategori *possible* (1 - 3) dan *probable* (5 - 7). Tingkat keparahan ADRs yaitu 26 pasien (grade 1), 7 pasien (grade 2) dan 3 pasien (grade 3).

Kata Kunci: Adverse Drug Reactions, Pediatri, Leukemia Limfoblastik Akut

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia that occurs in children is about 75-80%. The main treatment for acute lymphoblastic leukemia in children involves the use of chemotherapy with more complex regimens and higher doses. Chemotherapy regimen is one of the important factors that cause adverse drug reactions. This is because chemotherapy drugs can damage normal cells, causing an effect. The purpose of this study was to identify the percentage of ADRs and to assess the causality of ADRs caused by chemotherapy regimens and to determine the severity of ADRs. This research is an evaluative descriptive study with prospective data collection. The inclusion criteria in this study were patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, patients aged 0-<18 years, and patients undergoing inpatient or one-day care. Each actual ADR that occurs is calculated using the Naranjo Scale algorithm. The percentage of ADRs in this study was 36.36%. Adverse drug reactions that occur in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia are nausea and vomiting, oral mucositis, alopecia, cardiotoxicity, hypersensitivity and febrile neutropenia. The causality assessment of ADRs using the Naranjo scale obtained is included in the categories of possible (1 - 3) and probable (5 - 7). The severity of ADRs were 26 patients (grade 1), 7 patients (grade 2) and 3 patients (grade 3).

Keywords: Adverse Drug Reactions, Pediatrics, Acute Lymphoblastic Leukemia

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian terbesar setelah penyakit jantung dan stroke [4]. Kanker adalah sekelompok

penyakit dengan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, invasi jaringan lokal, dan metastatis. Kasus kanker di dunia bukan hanya terjadi pada orang dewasa tetapi terjadi juga pada anak-anak.

Diperkirakan kasus kanker pada anak-anak sekitar 2% - 4% [4]. Menurut data *Union for International Cancer Control* (UICC), setiap tahun terdapat sekitar 176.000 anak yang di diagnosa kanker. Leukemia limfoblastik akut 25% terjadi pada anak sebelum usia 15 tahun dan 19% yang berusia kurang dari 20 tahun [9].

Pengobatan utama LLA pada anak-anak melibatkan penggunaan kemoterapi dengan regimen yang lebih kompleks dalam jangka waktu yang panjang (durasi pengobatan 2 - 3 tahun) [2]. Regimen obat yang diberikan pada pediatri cenderung lebih banyak antara lain pegaspargase, vinkristin, steroid seperti deksametason dan prednison, secara keseluruhan diberikan dengan dosis yang lebih tinggi (Brown *et al.*, 2017)

Regimen kemoterapi merupakan salah satu faktor penting yang menyebabkan terjadinya *adverse drug reactions* (ADRs) (Parande *et al.*, 2018). ADRs yang terjadi banyak disebabkan karena penggunaan obat kemoterapi seperti pada peneliti Budiastuti *et al* (2019) tentang efektivitas intervensi apoteker untuk mengurangi *drug related problems* pada pasien pediatri kanker leukemia

limfoblastik akut menyatakan persentase *adverse drug reactions* (ADRs) sebesar 30%.

Berdasarkan penelitian Parende *et al* (2018) diduga penggunaan daunorubisin dan metotreksat menyebabkan sebagian besar ADRs (gastrointestinal dan gangguan umum), sedangkan ADRs lebih parah (neurotoksisitas dan toksisitas paru) diduga karena vinkristin, metotreksat dan siklofosfamid [7]. Hal ini disebabkan karena obat kemoterapi dapat merusak sel-sel normal sehingga menyebabkan terjadinya efek samping (Aslam *et al.*, 2014). Penelitian Sitaresmi *et al* (2009) jenis efek samping yang paling sering dilaporkan oleh orang tua dari pasien pediatri leukemia limfoblastik akut adalah terjadinya infeksi, *leg weakness* (kelemahan kaki), rambut rontok, mual, muntah, mukositis oral, nyeri abdominal, dan perdarahan.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat karakteristik pasien, mengidentifikasi kejadian ADRs serta menilai kausalitas ADRs yang ditimbulkan oleh regimen kemoterapi pada pasien pediatri dengan leukemia limfoblastik akut. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi

terkait kejadian ADRs kepada tenaga kesehatan lainnya sehingga dapat menjadi evaluasi dalam meningkatkan pelayanan kemoterapi pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini dilakukan dengan metode observasi bersifat deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Dr. Moewardi.

ANALISI DATA

Data yang telah diambil dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui karakteristik pasien. Data yang diperoleh dari hasil wawancara dengan responden penelitian akan dinilai kausalitasnya dengan menggunakan skala Algoritme Naranjo dan dihitung skor probabilitas ADRs yang mungkin terjadi. Berikut ini adalah skor probabilitas pada Algoritme Naranjo: 1-3 *possible* (kemungkinan terjadi ADRs) 4-8 *Probable* (kemungkinan besar terjadi ADRs) >9 *Definite* (pasti terjadi ADRs).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki sebesar 55 pasien (55,55%) dan perempuan 44 pasien (44,44%). Penelitian oleh Setiawan (2011) laki-laki lebih banyak menderita LLA dibandingkan perempuan dengan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1 : 2. Data diatas menunjukkan bahwa pasien pediatri dengan leukemia limfoblastik akut berusia 1-9 tahun sebanyak 66 pasien (66,66%) dan berusia ≥ 10 tahun 33 pasien (33,33%). Menurut Hunger *et al* (2013) leukemia limfoblastik akut lebih banyak terjadi pada anak sebelum usia 15 tahun. Karakteristik lainnya seperti komorbid pada pasien dapat disebabkan karena penyakit atau efek samping obat kemoterapi. Jumlah pasien dengan komorbid sebanyak 24 pasien (24,24%) dan tanpa komorbid 75 pasien (75,75%).

Komorbid yang sering terjadi adalah gangguan hematologi dan gangguan metabolik. Gangguan hematologi yang sering terjadi pada pasien adalah anemia dan trombositopenia. Hal ini disebabkan karena pada pasien dengan leukemia limfoblastik akut di sumsum tulang terdapat sel leukemia sehingga terjadi

penurunan jumlah megakariosit sehingga terjadi penurunan produksi trombosit dan eritrosit (Pertiwi *et al.*, 2012). Karakteristik berikut yaitu jumlah Jumlah obat yang didapat oleh pasien yaitu 1-5 obat sebanyak 82 pasien (82,82%) sedangkan yang >5 sebanyak 17 pasien.

Kejadian ADRs Pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut. Pada

penelitian ini pasien yang mengalami *adverse drug reactions* dengan persentase 36,36 % (36 pasien). *Adverse drug reactions* yang terjadi pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Dr. Moewardi diklasifikasikan berdasarkan *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Presentase *adverse drug reactions* (ADR)

Sistem Organ	<i>Adverse Drug Reactions</i> (N= 36)	Persentase (%)
Gangguan sistem pencernaan	Mual muntah (n=24)	66,66
	Mukositis oral (n=6)	16,66
Gangguan darah dan sistem limfatik	Febril neutropenia (n=1)	2,7
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Alopesia (n=1)	2,7
Gangguan jantung	Kardiotoksisitas (n=2)	5,55
Gangguan sistem imun	Hipersensitivitas (n=2)	5,55

Hasil evaluasi ADRs pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut dilakukan penilaian kausalitas untuk melihat sebab akibat terkait efek samping obat dengan menggunakan algoritme Naranjo. Tabel 2 dibawah ini menunjukan analisis kausalitas pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut.

Tabel 2. Analisis kausalitas pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut

Sistem Organ	Skala Naranjo			
	1	2	3	4
Gangguan sistem pencernaan		30		
Gangguan darah dan sistem limfatik			1	
Gangguan kulit dan jaringan subkutan		1		
Gangguan jantung		2		
Gangguan sistem imun		2		

Keterangan: *skala naranjo 1 (*doubtful* 0), 2 (*possible* 1-4), 3 (*probable* 5-8), 4 (*definite* >9).

Kausalitas angka kejadian mual muntah adalah ADRs tertinggi dengan skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 24 pasien. Mual muntah akibat induksi kemoterapi atau disebut *chemotherapy induced nausea and vomiting* (CINV) terjadi pada 70%-80% pasien yang mendapatkan kemoterapi (Fitriani *et al.*, 2016). Hal tersebut disebabkan karena aktivitas reseptor neurotransmitter yang berlokasi di *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), pusat muntah dan saluran cerna (Fitriani *et al.*, 2016).

Mukositis oral dengan skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 6 pasien. Mukositis oral adalah lesi eritema dan ulserasi pada mukosa oral yang terjadi pada pasien kanker dengan pemberian kemoterapi (Chaveli-lopez & Bagan-sebastian, 2016). Pengobatan kemoterapi leukemia limfoblastik akut pada pasien anak memicu timbulnya mukositis oral di bibir, lidah, mukosa bukal (langit-langit mulut, mukosa labial dan daerah gusi) sehingga mempengaruhi kualitas dan kuantitas air liur serta merusak fungsi menelan. Perubahan itu dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam fungsi oral sistem stomatognatik sehingga, mengganggu kesehatan dan kualitas hidup pasien (Lima *et al.*, 2017).

Alopesia dengan skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 1 pasien. Alopesia merupakan toksisitas pada gangguan kulit dan jaringan subkutan yang tidak mengancam kehidupan tetapi memperburuk kualitas hidup pasien (Sitaresmi *et al.*, 2009). Kardiotoksitas dengan skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 2 pasien. Pasien no. 6 menggunakan protokol SR 2006 dengan dosis daunorubisin 30 mg/m² (digunakan selama fase induksi). Berdasarkan hasil pemeriksaan foto toraks yang dilakukan pada *fase maintenance* (minggu ke 102) Apeks jantung bergeser ke laterocaudal kesan *cardiomegaly left ventricle* (LV). Hipersensitivitas skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 2 pasien Pasien mengalami reaksi hipersensitivitas berupa timbul bintik merah diseluruh tubuh dan batuk hingga sesak nafas setelah pemberian L-asparaginase (50 cc). Gejala yang timbul berupa rasa gatal, timbul bintik merah di seluruh badan setelah pemberian L-asparaginase. Hipersensitivitas klinis biasanya terjadi pada regimen fase induksi (Ness *et al.*, 2012). Reaksi hipersensitivitas terjadi akibat produksi antibodi asparaginase (Pieters *et al.*, 2012).

Febril neutropenia skor 1-4 “*Possible*” sebanyak 1 pasien. Febril

neutropenia adalah suatu gejala yang ditandai dengan terjadinya demam ($\geq 38,8^{\circ}\text{C}$), sekali pengukuran atau pengukuran selama 1 jam terus menerus atau pengukuran dengan jarak minimal 12 jam serta neutropenia didefinisikan sebagai hitung neutrofil total *absolute neutrophils count* (ANC) (Hapsari *et al.*, 2016).

Hiperglikemia skor 5-8 “*Probable*” sebanyak 1 pasien. Pasien masuk untuk kemoterapi minggu ke 6 (fase induksi). Obat kemoterapi yang di dapatkan pasien metotreksat IT, vinkristin IV, L-asparaginase IV dan prednison PO. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium pasien mengalami hiperglikemia dengan GDS (glukosa darah sewaktu) 229 mg/dL. Hiperglikemia adalah salah satu efek samping terjadi akibat kombinasi steroid dan L-asparaginase pada fase induksi (Aisyi *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan penentuan tingkat keparahan *adverse drug reactions* berdasarkan *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) yang dikeluarkan oleh *National cancer institute* (NCI). *National cancer institute* mengeluarkan terminologi deskriptif yang dapat digunakan untuk pelaporan kejadian

yang tidak diinginkan (Ambarwati *et al.*, 2013). CTCAE mengklasifikasikan tingkat keparahan *adverse events* menjadi *grade 1*, *grade 2*, *grade 3*, *grade 4* dan *grade 5*. *Grade 1* yaitu pasien mengalami gejala asimtomatik atau ringan dan hanya diperlukan pengamatan klinis tanpa diberikan intervensi. *Grade 2* yaitu pasien diberikan intervensi dan gejala yang dirasakan membatasi aktivitas kehidupan sehari-hari (sesuai dengan usia). *Grade 3* yaitu gejala yang dirasakan cukup parah dan signifikan secara medis tetapi tidak mengancam jiwa dan terjadi perpanjangan rawat inap. *Grade 4* yaitu gejala yang dirasakan pasien mengancam jiwa dan dibutuhkan intervensi yang mendesak. *Grade 5* yaitu terjadi kematian akibat *adverse events* (CTCAE, 2017). Berikut ini adalah table 3, tingkat keparahan ADRs pada pasien pediatri kanker leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Dr. Moewardi. Tingkat Keparahen ADRs pada Pasien Pediatri Leukemia Kimfoblastik Akut (CTCAE Versi 5, 2017).

Tabel 3. Kejadian *adverse drug reactions* (ADR)

ADRs	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mual muntah	24	0	0	0	0
Mukositis oral	0	6	0	0	0
Alopesia	0	1	0	0	0
Kardiotoksisitas	2	0	0	0	0
Hipersensitivitas	0	0	2	0	0
Febril neutropenia	0	0	1	0	0

Tabel 3 menunjukkan kejadian *adverse drug reactions* untuk mual muntah dengan tingkat keparahan *grade* 1 sebanyak (21 pasien,) menunjukkan pasien mengalami mual muntah tetapi tidak diindikasikan intervensi. Kejadian mukositis oral dengan tingkat keparahan *grade* 2 menunjukkan pasien mengalami nyeri sedang dan terdapat tukak tetapi tidak mengganggu asupan makanannya. Kejadian alopesia dengan tingkat keparahan *grade* 2 menunjukkan pasien mengalami rambut rontok $\geq 50\%$ dapat menggunakan wig atau potongan rambut diperlukan jika pasien ingin sepenuhnya menyamarkan kerontokan rambut terkait dengan dampak psikososial (CTCAE, 2017).

Kejadian kardiotoksisitas dengan tingkat keparahan *grade* 1 menunjukkan pasien mengalami kelainan struktur jantung yang asimtomatik berdasarkan pemeriksaan fototoraks. Pasien lain mengalami pergeseran apeks jantung ke *leterocaudal* dengan kesan

kardiomegali (LV). Kejadian hipersensitivitas dengan tingkat keparahan *grade* 3 menunjukkan pasien mengalami bronkospasm dan diberikan intervensi berupa deksametason secara intravena. Kejadian febril neutropenia dengan tingkat keparahan *grade* 3 menunjukkan pasien mengalami demam suhu 38°C dan berdasarkan hasil laboratorium leukosit $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan nilai ANC 270 sel/mm².

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian diatas menunjukkan bahwa *adverse drug reaction* yang terjadi pada pasien pediatri leukemia limfoblastik akut adalah mual muntah, mukositis oral, alopesia, kardiotoksisitas, hipersensitivitas dan febril neutropenia. Dengan penilaian kausalitas ADRs menggunakan skala Naranjo yang diperoleh termasuk dalam kategori *possible* (1-3) dan *probable* (5-7). Tingkat keparahan ADRs yaitu 26

pasien (grade 1), 7 pasien (grade 2) dan 3 pasien (grade 3).

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati, W. N., & Wardani, E. K., (2013). Efek samping kemoterapi secara fisik pasien penderita kanker servik. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional* 97–106 (Vol. 2, No.2).
- Aslam MS, Naveed S, Ahmed A, Abbas Z, Gull I, Athar MA. Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patient opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*. 2014 Jul 1;5(8):817.
- Brown PA, Shah B, Fathi A, Wieduwilt M, Advani A, Aoun P, Barta SK, Boyer MW, Bryan T, Burke PW, Cassaday R. NCCN guidelines insights: Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Sep 1;15(9):1091-102.
- Budiana, I. N. G., & Febiani, M. (2017). Febrile Neutropenia pada Pasien Pascakemoterapi. *Indonesian Journal of Cancer*, 11(2), 77–82.
- Budiastuti RF, Radji M, Purnamasari R. The Effectiveness of Clinical Pharmacist Intervention in Reducing Drug Related Problems of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patient in Tangerang District General Hospital, Indonesia. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 2019 Apr 30;6(1):28-35.
- Chaveli-lópez, B., & Bagán-sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy, 8(2). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e201. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>.
- Dipiro, J., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. In *Pharmacotherapy* (Tenth Edition); 2009.
- Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. *Respiratory Medicine CME*. 2009 Jan 1;2(2):63-7.
- Ertanti. Evaluasi DRP (Drug Related Problem) Peresepan Pengobatan Kemoterapi Pada Pasien Leukemia Tipe LLA (Leukemia Limfoblastik Akut Pada Fase Induksi Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2008 [Skripsi]. Yogyakarta. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma; 2010.
- Fitriani W.S, Mutiara R., Malik A., and andriastuti M. (2016). Angka Kejadian dan Faktor yang Memengaruhi Potensi Interaksi Obat dengan Obat pada Pasien Leukemia Akut Anak yang Menjalani Rawat Inap Figures Genesis and Factors of Potential Drug-Drug Interactions in Pediatric Inpatient with Acute Leukemia, 18(2), 129–136.
- Gallagher, R. M., Mason, J. R., Bird, K. A., Kirkham, J. J., Peak, M., Williamson, P. R., ... & Smyth, R. L. (2012). Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One*, 7(12).

- Hapsari, M., Tamam, M., & Satrio, P. (2016). Faktor Risiko Terjadinya Demam Neutropenia pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut. *Sari Pediatri*, 15(1), 39. <https://doi.org/10.14238/sp15.1.2013.39-45>.
- Hohmann C, Neumann-Haefelin T, Klotz JM, Freidank A, Radziwill R. Drug-related problems in patients with ischemic stroke in hospital. *International journal of clinical pharmacy*. 2012 Dec 1;34(6):828-31.
- Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, Raetz EA, COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013 Jun;60(6):957-63.
- Ness K.K., Armenian S.H., Kadan-Lottick N.K., & Gurney. J. G. (2012). Adverse Effects of Treatment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia General Overview and Implications for Long Term Cardiac Health. *NIH Pubmed Access*, 4(2), 185197. <https://doi.org/10.1586/ehm.11.8>. Adverse
- Parande, F., Anand, A., Khaparde, M., & Pawar, S. (2018). Chemotherapy-Induced Adverse Drug Reactions in Pediatric Oncology, 10(3), 340–343. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.75>
- Pertiwi, N., Niruri, R. & Ariawati, K. (2012). Gangguan Hematologi akibat Kemoterapi pada Pasien Anak dengan LLA di RSUP Sanglah. *Jurnal Farmasi Udayana*.
- Siahaan, I. H., Tobing, T. C., Rosdiana, N., & Lubis, B. (2007). Dampak Kardi toksik Obat Kemoterapi Golongan Antrasiklin. *Sari Pediatri* 9(2), 151.
- Sitairesmi MN, Mostert S, Purwanto I, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJ. Chemotherapy-related side effects in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: parental perceptions. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2009 Jul;26(4):198-20.
- Tamaddon, A., Alijanpour, M., Mahmoodi, H., & Miladi, B. (2019). The incidence of hyperglycemia during the induction phase of chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia, 9(2), 66–72.