

Review Article

Analisis Kemoterapi pada Pasien Tn. "AM" dengan *Acute Lymphoblastic Leukaemia* (ALL) disertai HIV Positif dan Hepatitis B

Hartati

Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Gorontalo, Gorontalo

ABSTRAK

INFO ARTIKEL

Submit : 16 Feb. 2023

Revisi : 17 Jul. 2023

Diterima : 28 Jul. 2023

*Corresponding Author:

Hartati, Poltekkes

Kemenkes Gorontalo,

Indonesia,

Email:

[hartati@poltekkesgorontalo](mailto:hartati@poltekkesgorontalo.ac.id)

o.ac.id

Abstrak: Leukemia Limfoblastik Akut (ALL/LLA) adalah proliferasi ganas sel limfoid yang tersumbat pada tahap awal diferensiasi yang dapat menyerang sumsum tulang, darah, dan situs ekstraseluler. Penatalaksanaan leukemia meliputi terapi kuratif dan suportif. Studi kasus ini bertujuan untuk memperoleh gambaran tentang regimen kemoterapi pasien ALL yang disertai Hepatitis B Kronik dan HIV positif. Pengumpulan data menggunakan desain deskriptif dengan metode wawancara serta observasi langsung kondisi pasien dan e-rekam medik, e-resep yang dikaji kesesuaiannya berdasarkan protokol kemoterapi. Berdasarkan *sequencing* regimen kemoterapi diperoleh bahwa pasien menerima regimen *Hyper* CVAD dengan nilotinib, dimana penilaian resiko *Chemotherapy Induced Nausea Vomiting* diperoleh bahwa protokol kemoterapi yang diterima termasuk dalam kategori *Moderate Emetogenic*. Regimen ini juga disertai dengan pemberian Methotrexate dosis tinggi sebagai profilaksis CNS. Akan tetapi, untuk mengurangi resiko nefrotoksitas akibat pemberian Methotrexate dosis tinggi, maka diperlukan tambahan natrium bikarbonat dan allopurinol untuk mencegah TLS pada pasien dengan ALL.

Kata kunci: Kemoterapi; *Hyper* CVAD; Nilotinib

Abstract: *Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) is a malignant proliferation of lymphoid cells that are occlude at an early stage of differentiation and can invade the bone marrow, blood, and extramedullary sites. Management of leukemia includes curative and supportive therapy. This case study aims to obtain an overview of the chemotherapy regimen of ALL patients with chronic hepatitis B and HIV. Data were collected in a descriptive design with interview methods and direct observation of patient conditions and e-medical records. E-prescriptions were reviewed for suitability based on chemotherapy protocols. Based on the chemotherapy regimen sequencing, it was found that the patient received the hyper-CVAD regimen with nilotinib, while the chemotherapy-induced nausea and Vomiting risk assessment found that the chemotherapy protocol received was included in the Moderate Emetogenic category. This regimen is also accompanied by the administration of high doses of Methotrexate as CNS prophylaxis. However, to reduce the risk of nephrotoxicity due to the administration of high doses of Methotrexate, it is necessary to add sodium bicarbonate and allopurinol to prevent TLS in patients with ALL.*

Keywords: *Chemotherapy; Hyper CVAD; Nilotinib*

PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah proliferasi ganas sel limfoid yang tersumbat pada tahap awal diferensiasi yang dapat menyerang sumsum tulang, darah, dan situs ekstraseluler. Meskipun sebagian besar leukemia limfoblastik akut muncul pada individu yang sehat, kerentanan genetik yang diwariskan dan faktor risiko lingkungan telah diidentifikasi pada beberapa pasien. LLA paling sering dijumpai pada anak. Insiden spesifik usia paling tinggi pada anak usia 1–4 tahun, kemudian turun tajam melalui masa kanak-kanak (5–14 tahun), remaja, dan dewasa muda (15–39 tahun), mencapai titik terendah antara 25 tahun dan 45 tahun (Malard and Mohty 2020).

Penyebab leukemia belum diketahui secara pasti, diduga terkait dengan beberapa faktor, antara lain: faktor genetik (kembar monozigot, trisomi 21), faktor orang tua meliputi usia orang tua saat hamil, riwayat keguguran sebelumnya, urutan lahir; prakonsepsi dan paparan prenatal meliputi alkohol, rokok, obat-obatan (sulfa, agen alkilasi, penghambat topoisomerase), bahan kimia seperti pestisida, paparan medan elektromagnetik seperti tempat tinggal di jalur listrik bertegangan tinggi, radiasi pengion; paparan sinar-x selama kehamilan, dan faktor anak termasuk berat badan lahir rendah dan durasi menyusui (Assa and Ariawati 2019).

Manifestasi klinis leukemia akut berasal dari adanya sistem hematopoiesis oleh pertumbuhan sel leukemia, infiltrasi sel leukemia di berbagai organ seperti hati, limpa, kelenjar getah bening, sistem saraf pusat, ginjal, testis, paru-paru, tulang sendi, saluran pencernaan, dan lain sebagainya. Gejala yang paling umum adalah demam yang disebabkan oleh leukemia, pucat dan lemah karena anemia, manifestasi perdarahan akibat trombositopenia. Selain itu, infiltrasi sel leukemia pada organ dapat menyebabkan splenomegali, hepatomegali, dan pembesaran kelenjar getah bening (Assa and Ariawati 2019).

Penatalaksanaan leukemia meliputi terapi kuratif dan suportif. Terapi kuratif bertujuan untuk menyembuhkan leukemia, suatu bentuk kemoterapi yang meliputi fase induksi, konsolidasi, intensifikasi, profilaksis sistem saraf pusat, dan pemeliharaan. Terapi suportif meliputi pengobatan penyakit lain yang menyertai leukemia dan pengobatan komplikasi seperti transfusi darah, terapi antibiotik

atau antijamur sesuai indikasi, nutrisi yang baik dan pendekatan aspek psikososial. Selain itu, pada kondisi dengan anemia dan trombositopenia diperlukan transfusi sel darah merah (PRC) dan konsentrat trombosit (TC) untuk persiapan kemoterapi (Assa and Ariawati 2019).

Studi kasus ini bertujuan untuk mengetahui terapi pasien ALL yang disertai HIV positif dan Hepatitis B akut serta kesesuaiannya dengan protokol kemoterapi yang ditetapkan berdasarkan studi literatur.

MATERIAL DAN METODE

Material

Sistem Informasi Rumah Sakit, *Google Scholar*, *Official Journal of The National Comprehensive Cancer Network*, *Medscape*, *CINV Risk Assessment*, *Baxter 16th Edition*, *BC Cancer*.

Metode

Studi kasus ini menggunakan desain deskriptif dengan metode wawancara serta observasi langsung kondisi pasien dan e-rekam medik, e-resep yang dikaji kesesuaiannya berdasarkan protokol kemoterapi.

HASIL

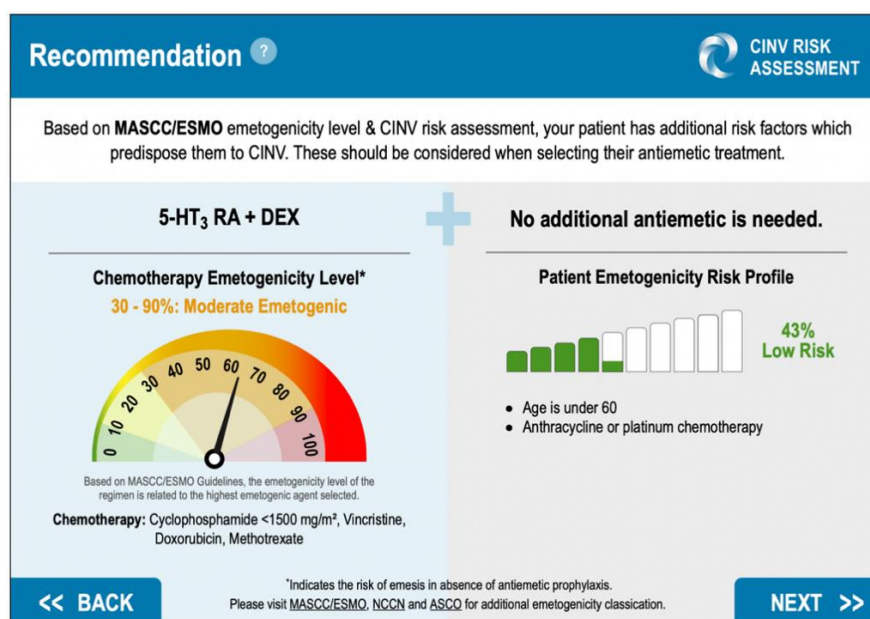
Urutan Regimen Kemoterapi

Tn. AM (23 th), penderita *Acute Lymphoblastic Leukaemia* (ALL) disertai HIV Positif dan Hepatitis B kronik, menerima regimen kemoterapi berupa Methotrexate dosis tinggi yang diikuti dengan Hyper CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, dan Dexamethasone) dan Tasigna (nilotinib). Berdasarkan riwayat e-resep, pasien juga menerima TLD (Tenovofir, Lamivudine, Dolutegravir) sebagai terapi tambahan. Selain itu, pasien juga diberi terapi tambahan berupa: Uromitexan sebagai uroprotector; Ranitidin sebagai profilaksis hipersensitivitas; Ondansetron dan Diphenhidramine sebagai profilaksis CINV; Acyclovir, Fluconazole dan Levofloxacin sebagai profilaksis infeksi; Allopurinol sebagai profilaksis hiperurisemia; Natrium Bikarbonat untuk alkalinasi urine; serta Nystatin dan Chlorhexidine sebagai profilaksis maupun pengobatan oral mucositis. Urutan administrasi obat telah disesuaikan dengan *sequencing* regimen kemoterapi dengan mempertimbangkan potensi *vesicant* demi

meminimalisir ekstrasvasasi sebagai salah satu kejadian ADR akibat pemberian kemoterapi.

CINV Risk Assessment

Berdasarkan hasil penilaian resiko *Chemotherapy Induced Nausea Vomiting* diperoleh bahwa protokol kemoterapi yang diterima termasuk dalam kategori *Moderate Emetogenic*, seperti yang terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. CIN V Risk Assessment (riskcinv.org)

Profilaksis Antimikroba

Pasien menerima kombinasi trimethoprim-sulfamethoxazole dan levofloxacin sebagai profilaksis antibiotik, Acyclovir sebagai antiviral serta Fluconazole sebagai profilaksis antifungal. Berdasarkan hasil kultur mikroorganisme pasien, resisten terhadap levofloxacin, sehingga penggunaan levofloxacin dihentikan setelah hari kesepuluh perawatan.

Tumor Lysis Syndrome (TLS) dan Alkalinisasi Urine

Allopurinol sebagai terapi profilaksis TLS bagi pasien dan natrium bikarbonat untuk mencegah nefrotoksisitas akibat pemberian terapi Methotrexate melalui alkalinisasi urine.

PEMBAHASAN

Sequencing Regimen Kemoterapi

Hyper CVAD merupakan salah satu regimen kemoterapi yang menggunakan kombinasi Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine dan Dexamethasone (kortikosteroid) yang disertai dengan pemberian Methotrexate dosis tinggi. Kombinasi *Hyper* CVAD dengan Nilotinib dimaksudkan untuk menghasilkan tingkat *Complete Remission* (CR) yang lebih baik bagi pasien dengan ALL. Studi percontohan yang dilakukan terhadap pasien dengan Ph+ ALL yang diberi kombinasi *Hyper* CVAD dengan nilotinib (*Tyrosine Kinase Inhibitor*) menunjukkan hasil yang sangat bermanfaat (Sekimizu et al. 2014). Nilotinib sebagai generasi kedua TKIs menunjukkan potensi yang lebih besar dalam menghambat mutasi gen BCR-ABL pada pasien leukimia dibandingkan imatinib (TKIs generasi pertama) dan menahan aktivitas antileukemia pada sel dengan mutasi ABL-resisten imatinib tertentu (Brown et al. 2021).

CINV Risk Assessment

Kombinasi kemoterapi yang termasuk dalam kategori *Moderete Emetogenic*, akan disarankan pemberian regimen premedikasi kemoterapi kombinasi 5HT3RA dan Dexamethasone, tetapi tidak diperlukan penambahan antiemetik berdasarkan level resiko emetogenik pasien (RISKCINV, 2022). Pasien diberikan ondansetron 8 mg/8 jam, diphenhidramine 10 mg, ranitidin 50 mg/12 jam secara intravena sebagai terapi premedikasi. Selain itu, pasien juga menerima Dexamethasone 40 mg secara i.v sebagai bagian dari regimen terapi. Tidak ada keluhan emesis pada pasien, sehingga pasien tidak memerlukan tambahan antiemetik.

Profilaksis Antimikroba

Infeksi merupakan penyebab umum morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kanker lymphoid. Antibiotik, antifungal dan antiviral diperlukan untuk menurunkan resiko infeksi selama kemoterapi. Antimikroba seperti trimetophrim-sulfamethoxazole, fluconazole 200 mg/hari dengan regimen *Hyper*-CVAD standar diperlukan selama fase intensif perawatan. Demikian pula acyclovir 400 mg dua kali sehari (Thomas et al. 2010).

Selain itu, diperlukan terapi tambahan bagi pasien yang mengalami oral mucositis merupakan salah satu efek samping regimen kemoterapi. Nystatin dan Chlorhexidine pada umumnya digunakan untuk mengatasi hal tersebut. Efektivitas nystatin terhadap *Candida sp.* dan chlorhexidine dengan aktivitas spektrum luasnya, menjadikan kombinasi kedua agent

antimikroba ini sangat efektif pada kondisi oral mucositis, tetapi dengan tetap mempertimbangkan secara hati-hati laporan kontraindikasi kedua *agent antimicrobial* tersebut (Scheibler et al. 2017).

Tumor Lysis Syndrome (TLS) dan Alkalinisasi Urine

Pasien dengan ALL beresiko tinggi untuk mengalami TLS yang merupakan gangguan metabolisme sebagai akibat dari kerusakan sel secara cepat, salah satunya akibat kemoterapi. Indikasinya dapat berupa gangguan elektrolit yang khas, di antaranya hiperurisemia, hiperkalsemia, hiperfosfatemia dan hiperkalemia. Meskipun pada pasien tidak ditemukan adanya tanda gangguan elektrolit, tetapi beberapa *guideline*, di antaranya *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, merekomendasikan hidrasi dengan diuresis, pemberian Allopurinol dan alkalinisasi urine sebagai terapi standar profilaksis TLS (ELJack et al. 2019).

Alkalinisasi urine juga diperlukan pada pasien dengan regimen *Hyper CVAD*. Penggunaan Methotrexate dosis tinggi pada regimen ini dimaksudkan untuk mengobati dan mencegah gangguan sistem saraf pusat pada pasien dengan leukimia. Akan tetapi, pemberian methotrexate dapat menyebabkan terjadinya nefrotoksisitas yang meningkat dalam pH asam di dalam tubulus ginjal. Alkalisasi urine merupakan metode pencegahan terhadap resiko nefrotoksisitas tersebut, salah satunya melalui pemberian natrium bikarbonat secara per oral (Rausch et al. 2020). Pemberian regimen alkalisasi secara peroral dengan natrium bikarbonat dan asetazolamide layak dan mengurangi biaya pengobatan, meskipun terjadi peningkatan polifarmasi (Reed et al. 2019).

HIV dan Hepatitis

HIV dapat dikaitkan dengan beberapa penyakit, di antaranya adalah ALL (meskipun jarang). Kombinasi antara *Hyper-CVAD* dengan *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)* dapat memberikan kelangsungan hidup jangka panjang pada pasien ALL dengan HIV positif (Herdrich & Weinberger, 2011). Pasien memperoleh terapi tambahan berupa TLD (Tenofovir 300, Lamivudine 300, Dolutegravir 50)/24 jam.

Pasien kanker yang menjalani kemoterapi, juga seringkali mengalami reaktivasi dari hepatitis B. Steroid dan obat immunosupresan yang merupakan bagian dari regimen kemoterapi dapat menyebabkan terjadinya hal tersebut. Pemberian nukleosida analog, seperti Lamivudin dimaksudkan untuk mencegah terjadinya reaktivasi maupun mencegah semakin parahnya gejala hepatitis B yang diderita oleh pasien (Law et al. 2022). Lamivudine secara efektif menekan replikasi virus Hepatitis B dan menurunkan kadar DNA virus Hepatitis B dalam serum serta memperbaiki kerusakan hati pada pasien hepatitis B kronis. Lamivudine

juga memiliki profil keamanan jangka panjang yang baik dan secara umum dapat ditoleransi dengan baik (Kurniawan and Sulaiman 2013).

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan peneliti dalam mengakses *Lexicomp* sebagai salah satu literatur yang memerlukan akses dari akun berbayar serta waktu penelitian yang terbatas, sehingga tidak memungkinkan peneliti untuk terus memantau efikasi terapi terhadap pasien.

KESIMPULAN

Terapi pasien ALL yang disertai HIV positif dan Hepatitis B akut diberikan methotrexate dosis tinggi disertai dengan regimen *Hyper* CVAD dan Tasigna (nilotinib) serta antivirus TLD (Tenovofir, Lamivudine, Dolutegravir) telah sesuai dengan protokol kemoterapi yang ditetapkan berdasarkan studi literatur. Penelitian lebih lanjut secara prospektif tetap diperlukan untuk memantau efikasi terapi terhadap pasien.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih tak terhingga kami kepada Kementerian Kesehatan yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk melakukan magang klinik dosen Poltekkes Kemenkes, juga kepada pihak Rumah Sakit Kanker Dharmais atas dukungan dan ilmu yang diberikan dalam melakukan studi kasus ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada

DAFTAR PUSTAKA

- Assa, Novita, and Ketut Ariawati. 2019. "Leukaemia Cutis in a 12-Year-Old Boy with Acute Myeloblastic Leukaemia and Severe Malnutrition: A Case Report." *Medicina* 50 (3): 550–56. <https://doi.org/10.15562/medicina.v50i3.566>.
- Brown, Patrick A., Bijal Shah, Anjali Advani, Patricia Aoun, Michael W. Boyer, Patrick W. Burke, Daniel J. DeAngelo, et al. 2021. "Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021." *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0042>.
- ELJack, Ammar, Mohamad el Abdallah, Kadhim Al-Banaa, Kashif Chaudhry, and Faisal Musa. 2019. "a New Challenging Strategy in

the Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Patients with Chemo-Sensitive Hematological Malignancies." *Case Reports in Oncological Medicine* 2019 (May): 1-3. <https://doi.org/10.1155/2019/3740547>.

Herdrich, K. & Weinberger, H. 2011. "Baxter 16th Edition". Amerika: American Society of Oncology, 3-16.

Kurniawan, Andree, and Andri Sanityoso Sulaiman. 2013. "Role of Lamivudine as Preemptive Therapy in Cancer Patients with Hepatitis B Undergoing Chemotherapy." *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy* 14(3): 189-194

Law, Man Fai, Hay Nun Chan, Shun Yin Kong, Ho Kei Lai, Chung Yin Ha, Celia Ng, Yiu Ming Yeung, and Sze Fai Yip. 2022. "Clinical Outcomes of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving the Hyper-CVAD Regimen and Assessment of the Risk of Hepatitis Flares Due to Hepatitis B Virus Reactivation after Chemotherapy." *Archives of Medical Science* 18 (1): 121-28. <https://doi.org/10.5114/aoms/103606>.

Malard, Florent, and Mohamad Mohty. 2020. "Acute Lymphoblastic Leukaemia." *The Lancet* 395 (10230): 1146-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1).

NCCN. 2022. "Acute Lymphoblastic Leukaemia" National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

Rausch, Caitlin R., Elias J. Jabbour, Hagop M. Kantarjian, and Tapan M. Kadia. 2020. "Optimizing the Use of the HyperCVAD Regimen: Clinical Vignettes and Practical Management." *Cancer*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cncr.32606>.

Reed, Daniel R., Eric J. Pierce, Jeremy M. Sen, and Michael K. Keng. 2019. "A Prospective Study on Urine Alkalinization with an Oral Regimen Consisting of Sodium Bicarbonate and Acetazolamide in Patients Receiving High-Dose Methotrexate." *Cancer Management and Research* 11: 8065-8072. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190084>.

RISKCINV. 2022. "CINV Risk Assessment" <https://www.riskcinv.org/#/chemoEmtoLevel>.

Scheibler, Elusa, Maria Claudia Rosa Garcia, Renata Medina da Silva, Maria Antonia Figueiredo, Fernanda Gonçalves Salum, and Karen Cherubini. 2017. "Use of Nystatin and Chlorhexidine in Oral

Medicine: Properties, Indications and Pitfalls with Focus on Geriatric Patients." *Gerodontology* 34(3): 291-298 Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/ger.12278>.

Sekimizu, Masahiro, Yuka Yamashita, Hideaki Ueki, Nobuhiro Akita, Hiroyoshi Hattori, Naoko Maeda, and Keizo Horibe. 2014. "Nilotinib Monotherapy Induced Complete Remission in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to Imatinib and Dasatinib." *Leukemia and Lymphoma* 55(7): 1652-1653 Informa Healthcare. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.842984>.

Thomas, Deborah A., Susan O'Brien, Stefan Faderl, Guillermo Garcia-Manero, Alessandra Ferrajoli, William Wierda, Farhad Ravandi, et al. 2010. "Chemoimmunotherapy with a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in de Novo Philadelphia Chromosome - Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 28 (24): 3880-3889. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456>.