



Seorang Penderita *Acute Myeloid Leukemia (AML) M4* yang Mengalami *Tumor Lysis Syndrome*

I.B. Aditya Nugraha¹, I Wayan Losen Adnyana¹

Tumor Lysis Syndrome (TLS) adalah suatu kondisi yang bersifat mengancam nyawa sering terjadi setelah pemberian kemoterapi pada keganasan hematologik seperti Akut Limfoblastik Leukemia atau high grade lymphoma, tetapi TLS dapat juga terjadi pada keganasan hematologik yang lain seperti Leukemia Limfoblastik Kronik, Akut Myeloid Leukemia, Multipel Myeloma, Hodgkin Lymphoma dan low-intermediate Non Hodgkin Lymphoma, juga pada beberapa solid tumor seperti kanker paru, kanker mammae dan testis. Pada AML, dengan kadar sel darah putih $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ hanya 1% dilaporkan mengalami TLS. Berikut ini dipaparkan sebuah kasus TLS pada pasien AML (M4) yang sedang menjalani kemoterapi hari ke-2 dengan leukopenia. Kasus ini diangkat untuk lebih mengingatkan pentingnya kewaspadaan pada setiap kasus malignansi yang akan menjalani kemoterapi, sehingga kejadian TLS dapat dicegah serta monitoring dan manajemen komplikasi untuk mencegah akibat yang lebih buruk.

Kata kunci: AML, TLS, kewaspadaan, pencegahan dini

Tumor Lysis Syndrome (TLS) is an emergency condition that threatening life, usually it occurred after chemotherapy, or in hematologic malignancy such as Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or High Grade Lymphoma, but it also can occur in other hematologic malignancy such as Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Multiple Myeloma, Hodgkin Lymphoma, and Low-Intermediate of Non-Hodgkin Lymphoma, lung carcinoma, breast cancer, or testicular cancer. With condition of AML, and decreasing of White Blood Cell $25 \times 10^3/\mu\text{L}$, it's reported 1% the possibility of TLS. This paper reported one case, patient with TLS and AML (M4) and doing chemotherapy at day 2 and also with leucopenia. The background for reported this case is to improve our awareness of every malignancy case usually doing chemotherapy, monitoring vital sign, complaint, and how to manage complication to give the better outcome.

Keywords: AML, TLS, awareness, early detection

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar

Tanggal diterima : 2 Februari 2017
Tanggal Disetujui : 15 Februari 2017
Tanggal Diterbitkan : 20 Februari 2017

PENDAHULUAN

Tumor Lysis Syndrome (TLS) adalah suatu kondisi yang bersifat mengancam nyawa yang merupakan suatu komplikasi dari proses lisis selular yang masif dan terjadi pada proses keganasan.¹ TLS termasuk kegawatdaruratan dalam bidang onkologi medik berupa perubahan metabolik yang bersifat fatal yang paling sering terjadi setelah pemberian kemoterapi pada keganasan hematologik seperti akut limfoblastik leukemia atau *high grade lymphoma*,² tetapi TLS dapat juga terjadi pada keganasan hematologik yang lain seperti kronik limfositik leukemia, akut myeloid leukemia, multipel myeloma, Hodgkin lymphoma dan *low-intermediate Non Hodgkin Lymphoma*,² juga pada beberapa solid tumor seperti kanker paru, kanker mammae dan testis.³ Walaupun TLS umumnya terjadi setelah pemberian sitoreduksi kemoterapi pada keganasan, TLS juga dapat terjadi secara spontan pada setiap jenis terapi pada keganasan seperti radiasi, kortikosteroid, interferon- α , rituximab dan tamoxifen.¹ Kejadian TLS tidak terjadi pada

setiap keganasan, resiko TLS dapat meningkat pada *Bulkys tumor* yang memiliki *high cellular burden* dan *rapid proliferation* misalnya Burkitt lymphoma dan akut lymphositik leukemia, keterlibatan sumsum tulang yang luas, LDH >1500 IU/ml, dan tumor yang bersifat sensitif terhadap kemoterapi dan radiasi.³

Pada penderita dengan *acute myeloid leukemia (AML)* memang secara data epidemiologi tidak terlalu banyak dilaporkan kejadian kasus TLS, hanya dilaporkan 25 kasus dalam rentang waktu antara 1996-2006 dan angka insiden untuk kasus AML dengan kadar sel darah putih $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ hanya 1%.³ Pada kepustakaan lain dilaporkan sebuah kasus pada seorang wanita berusia 63 tahun dengan gangguan fungsi ginjal akut, oliguria, dan kadar sel darah putih $2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan gambaran TLS.⁴ Meskipun angka insiden yang rendah, hal tersebut tetap menjadi salah satu kunci kewaspadaan kita dalam manajemen pasien dengan TLS. Kunci dari manajemen termasuk meningkatkan kewaspadaan, prediksi kejadian dengan melihat stratifikasi resiko pada pasien, melakukan profilaksis, monitoring laboratorium pada pasien yang



menjalani kemoterapi serta kesiapan penanganan komplikasi yang mungkin terjadi.⁵ Berikut ini akan disampaikan sebuah kasus TLS pada pasien AML (M4) yang sedang menjalani kemoterapi hari ke-2 dengan leukopenia. Kasus ini diangkat untuk lebih mengingatkan pentingnya kewaspadaan pada setiap kasus malignansi yang akan menjalani kemoterapi, sehingga kejadian TLS dapat dicegah serta monitoring dan manajemen komplikasi yang terjadi sehingga dapat menghindarkan pasien dari kejadian yang fatal.

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki, inisial PMSP, suku Bali, usia 16 tahun, datang dengan keluhan lemas badan. Lemas badan dikeluhkan 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Lemas dikatakan semakin lama semakin memberat. Lemas membuat pasien menjadi sulit untuk beraktivitas. Selain lemas, pasien juga dikeluhkan demam. Demam dirasakan sejak seminggu terakhir. Demam dan batuk dikeluhkan sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Demam dikeluhkan muncul mendadak tinggi, dan tidak turun dengan pemberian obat penurun panas. Selain keluhan di atas, pasien mengeluh penurunan nafsu makan, serta mengalami

mual namun tidak muntah. Mual hampir berlangsung sepanjang hari hampir setelah makan. Keluhan ini merupakan keluhan yang pertama kali dialami oleh pasien. Tidak ada riwayat keluarga dengan kelainan yang sama seperti pasien.

Pada pemeriksaan tanda-tanda vital didapatkan keadaan umum sakit sedang, kesadaran compos mentis (GCS: E4V5M6), tekanan darah 110/80 mmHg, dengan temperatur axila 36,7°C, dengan denyut nadi 90x/menit, frekuensi respirasi 20x/menit, dengan saturasi O₂ 98%.

Pada pemeriksaan fisik dari mata didapatkan konjungtiva anemis, dengan reflex pupil dikatakan normal. Pemeriksaan telinga hidung tenggorokan, serta kepala leher didapatkan JVP PR ± 0 cmH₂O, kesan tenang, Pada pemeriksaan jantung dan paru didapatkan kesan frekuensi denyut jantung normal, regular, tanpa murmur, ronki, ataupun wheezing. Pada pemeriksaan abdomen tidak ditemukan distensi, auskultasi terdengar bising usus normal, palpasi tidak didapatkan massa, hepar dan lien tidak teraba, perkusi tidak didapatkan timpani di semua lapang perut. Ekstremitas teraba hangat.

Dari pemeriksaan darah lengkap awal didapatkan hitung leukosit 0,89 x 10³/μL, hemoglobin 3,35 gram/dl, hematokrit 9,89 %, trombosit 64,23 x 10³/μL. Pada pemeriksaan kimia darah didapatkan SGOT 24,60 U/L, SGPT 22,60 U/L, BUN 12,0 mg/dl, kreatinin 0,87 mg/dl, gula darah sewaktu 116 mg/dl, LDH= 879 U/L, asam urat 5,40 mg/dL.

Pemeriksaan EKG menunjukkan irama sinus dengan heart rate kisaran 90 kali per menit. Pada pemeriksaan Ultrasonografi (USG) abdomen atas bawah menunjukkan suatu hepatomegali minimal dengan gambaran nefritis bilateral.

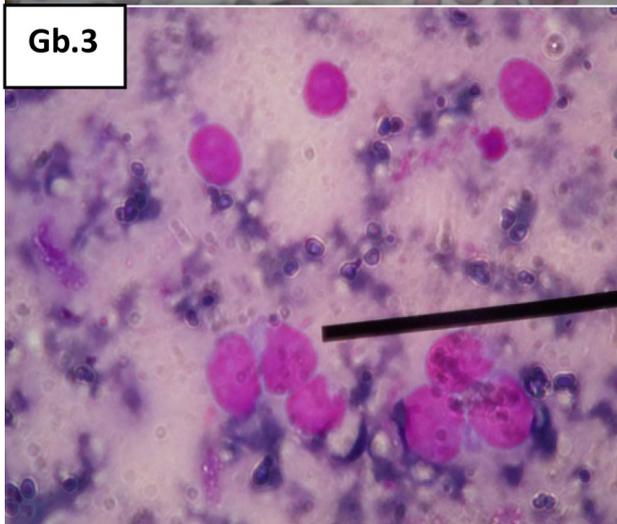
Pemeriksaan penunjang hapusan darah juga telah kami coba lakukan pada awal menerima pasien. Dari interpretasi hasil hapusan darah kami dapatkan dengan gambaran eritrosit dalam gambaran normal, bentuk dan morfologi normokromik normositer, leukosit dengan gambaran sel monosit dan promosit, trombosit kesan tidak ada kesan *giant trombosit*, besar dan ukuran normal. Dari gambaran hapusan darah, kami berlanjut kepada pemeriksaan sumsum tulang karena dengan pemeriksaan sumsum tulang dapat memberikan gambaran diagnosis yang lebih akurat. Dari hasil gambaran *trephine* didapatkan gambaran sebaran sel-sel hematopoietik yang sebagian mengalami degenerasi pasca kalsifikasi. Tampak ada gambaran sel sel myeloid yang mengalami proliferasi, megakariosit dan jaringan lemak matur. Pada pewarnaan *hematoxilin-eosin* tampak gambaran sel yang merupakan sel yang didominasi sel monosit, promonosit dan dari perhitungan pada keseluruhan lapangan pandang didapatkan lebih dari 20%. Dengan gambaran secara klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan hapusan darah serta sumsum tulang didapat kesimpulan pasien dengan gambaran



Gambar 1. Pemeriksaan Ultrasonografi (USG) Abdomen atas dan bawah pada pasien



Gb.2



Gb.3

Gambar 2. Apusan darah tepi menunjukkan sel monosit, dan promonosit

Gambar 3. Apusan sumsum tulang menunjukkan sel monosit dan promonosit > 20%

Acute Myeloid Leukemia (AML) M4 dengan neutropenia serta direncanakan untuk mendapatkan kemoterapi dengan regimen *daunorubicin* dengan dosis 60-90 mg/m² selama 3 hari dan *cytarabine* dengan dosis 100-200 mg/m² selama 7 hari, sehingga direncanakan untuk pemberian *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF).

Pada hari perawatan ke tiga pasien dipindahkan ke ruang perawatan untuk pasien dengan imunocompromised di ruang Bakung Barat. Selama perkembangan perawatan di sana dilakukan observasi untuk kondisi pasien dan mempersiapkan kondisi untuk dilakukan kemoterapi. Selama perawatan di ruang Bakung Barat pasien mendapat terapi IVFD Normal Salin 20 tetes per menit, injeksi G-CSF 300 microgram setiap 24 jam, injeksi antibiotika ceftazidime 1 gram setiap 8 jam intra vena, azithromycin tablet 500 miligram setiap 24 jam, serta diamprahkan untuk tranfusi darah sampai dengan

target Hb $\geq 10,0$ gr/dL. Akhirnya pada hari perawatan ke 10 pasien dipersiapkan untuk menjalani kemoterapi sesuai dengan regimen untuk AML M4 yaitu kemoterapi dengan Daunorubicin dengan dosis 60 mg/m² (100 mg) dalam 100 mililiter Normal Salin habis dalam 30 menit serta kemoterapi dengan Citarabine dosis 100 mg/m² dalam 500 mililiter Normal Salin habis dalam 24 jam. Sebelum proses kemoterapi diberikan premedikasi terlebih dahulu dengan ondansentron 8 miligram injeksi intra vena, serta pantoprazole 40 miligram injeksi intra vena. Pada hari pertama dilakukan kemoterapi tidak ada keluhan oleh pasien dan akhirnya obat telah dimasukkan semuanya. Berlanjut kepada kemoterapi hari ke dua. Lebih kurang tiga jam setelah pemasangan kemoterapi Citarabine pasien mulai dikeluhkan menggigil serta adanya rasa tidak nyaman di dada, terasa pusing, dan keluar keringat dingin. Dengan pertimbangan tersebut akhirnya proses kemoterapi dihentikan dan dilakukan pemantauan ketat. Observasi yang dilakukan mencakup pemeriksaan darah, dan kimia lengkap ulangan serta pemeriksaan gula darah. Dari hasil pemeriksaan ulangan kami mendapatkan dengan hitung leukosit $0,14 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 9,74 gram/dl, hematokrit 31,40 %, trombosit $26,83 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada pemeriksaan kimia darah didapatkan SGOT 36,10 U/L, SGPT 35,70 U/L, BUN 125 mg/dl, kreatinin 4,58 mg/dl, gula darah sewaktu 271 mg/dl, LDH=2218 U/L, asam urat 5,40 mg/dL. Hasil analisa gas darah menunjukkan pH=7,10 dengan pCO₂=19,2 mmHg, Base Excess =-23,9 mmol/L, HCO₃⁻ =5,80mmol/L, saturasi O₂ =98%, dengan Natrium=127 mmol/L, kalium=8,3 mmol/L, dan Chlorida 106 mmol/L. Dari gambaran tersebut kami mencurigai suatu TLS, serta kami lakukan tindakan untuk mengatasi kegawatdaruratan pemberian alupurinol 300 miligram, koreksi untuk asidosis metabolik dengan pemberian drip Natrium bikarbonat sejumlah 134,2 mg dalam Normal Salin 500 cc, dan pemberian insulin kerja cepat 20 international unit dalam 100 mililiter Dextrosa 40% dan dalam 100 mililiter Dextrosa 10% yang habis dalam 30 menit, Nebulisasi dengan beta-2 agonis kerja cepat setiap 4 jam, serta calcium gluconas 1 ampul setiap 4 jam. Dilakukan juga evaluasi berkala terhadap tanda-tanda vital, analisa gas darah ulangan serta elektrokardiografi, serta pertimbangan untuk dilakukan cuci darah /hemodialisis cito dari divisi nefrologi. Dari bagian nefrologi setuju untuk dilakukan hemodialisis cito dengan pertimbangan kondisi merupakan suatu kegawat daruratan dengan Acute Kidney Injury stadium III dengan suatu kondisi TLS di mana didapatkan kondisi hiperkalemia, hiperuricemia, serta asidosis metabolik berat. Dilakukan hemodialisis selama lebih kurang selama 3 jam, dengan akses femoral, Qb=200cc, Ultra Filtrasi (UF)=0,5 Liter, dengan anti koagulan minimal heparin. Pada proses hemodialisis berjalan normal dan setelah dilakukan pemantauan didapatkan perkembangan yang membaik dari parameter klinis serta kimia dan dari analisa



Tabel 1. Perkembangan Darah Lengkap Selama Perawatan

	20-04	25-04	29-04	1/5	5/5	8/5	12/5	17/5	Referensi
WBC	0.89	3.41	5,75	3,81	0,14	0,14	0,17	4,77	4.1 – 11
Netrofil	17.8%	43.1%	7,01%	5,71%	44,53%	32,84%	6,33%	74,08%	2.5 – 7.5
	0,16	1,47	0,40	0,22	0,06	0,05	0,01	3,53	
Limfosit	37.9%	39.2%	89,79%	89,88%	49,64%	66,42%	85,44%	8,49%	1 – 4
	0,34	1,33	5,16	3,43	0,07	0,10	0,14	0,40	
Mono	41.5%	16.7%	2,68%	4,05%	5,84%	0,75%	6,96%	15,96%	0.1 – 1.2
	0,37	0,57	0,15	0,15	0,01	0	0,01	0,76	
Eos	0.00%	0.2%	0,08%	0,09%	0,00%	0,00%	0,63%	0,00%	0.0 – 0.5
	0,00	0.17	0,0	0,0	0	0	0,00	0,00	
Basofil	0,2%	0.79%	0,44%	0,27%	0,0%	0,00%	0,63%	1,47%	0.0 – 0.1
	0,005	0,027	0,025	0,010	0	0	0,001	0,070	
HGB	3.35	7.11	9,33	8,82	9,74	6,73	7,11	7,33	13.5 – 17.5
HCT	9.89	20.98	28,35	27,27	31,40	20,22	22,45	22,63	41 - 53
MCV	81.72	83.40	85,21	85,39	83,22	84,85	83,91	82,46	80 – 100
MCH	27.66	28.27	28,04	27,62	25,82	26,72	26,59	26,71	26 – 34
RDW	12.95	13.70	13,79	14,11	14,5	13,84	12,54	12,96	11.6 – 14.8
PLT	50.28	64.23	48,22	47,84	26.83	20,09	8,40	66,75	150-440

gas darah. Hari perawatan ke 17 (hari ke 2 post hemodialisis) perkembangan pasien dilaporkan membaik di mana BUN=95 mg/dL dan serum kreatinin= 4,45 mg/dL, kemudian dari hasil analisa gas darah menunjukkan pH=7,33 dengan pCO₂=30,4 mmHg, Base Excess =-11,3 mmol/L, HCO₃⁻=15,60 mmol/L, saturasi O₂=99%, dengan Natrium=133 mmol/L, Kalium=4,25 mmol/L, dan Chlorida 111 mmol/L. Selanjutnya dilakukan kembali setiap 3 hari untuk fungsi ginjal dan hasilnya membaik dengan kadar BUN=65,90 mg/dL, dan serum creatinin=3,98 mg/dL. Dari divisi nefrologi juga tetap melakukan pemantauan terhadap pasien dengan pemberian cairan masuk yang adekuat (3 Liter/hari), dan menghitung balance cairan, didapatkan dengan total cairan masuk 3,6 Liter dan total cairan keluar 3 Liter.hari, serta pemberian pengikat kalium setiap 8 jam. Pada pemantauan 3 hari berselang menunjukkan perkembangan yang membaik dari BUN=20 mg/dL, dengan serum kreatinin= 1,4 mg/dL,

asam urat serum= 3,5 mg/dL, serta kadar kalium=3,54mg/dL. Pemberian terapi untuk divisi nefrologi hanya dilanjutkan dengan terapi oral saja dengan alupurinol 300 miligram setiap 24 jam, serta pemantauan BUN dan serum kreatinin setiap minggu. Dalam perkembangan divisi hematologi masih memantau pasien ini dan akhirnya pada hari ke 23 post kemoterapi pasien dapat dipulangkan.

DISKUSI

Tumor lysis syndrome (TLS) pertama kali dijelaskan oleh Bedrna dan Polcàk (1929) pada pasien dengan leukemia kronis setelah terapi radioterapi, yang mengalami hiperuresemia dan gagal ginjal akut sesudahnya. TLS merupakan suatu sindrom metabolik yang disebabkan oleh rusaknya sel-sel ganas. Hal ini ditandai dengan hiperurisemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia dan hipokalsemia. Konsekuensinya bisa sangat berat yaitu *acute kidney injury*

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kimia Darah Selama Perawatan

SGOT	24,6		36,1									11 – 27 U/L
SGPT	22,6		35,7									11 – 34 U/L
Albumin	-											3,4 – 4,8 gr/dL
BUN	12	9	125	95	96	88	65,9	63,4	38,2	20,0		8 – 23 mg/dL
SC	0,87	0,75	4,58	4,45	5,51	5,19	3,98	2,81	1,6	1,4		0,7 – 1,2 mg/dL
Asam Urat	5,40		38,50	18,9			8,6	4,20		3,80		2 – 5,7mg/dL
Na	0		141	127	127	133	131	131	128		144	136 – 145 mmol/L
K	-		3,92	8,40	6,0	5,70	5,03	4,55	4,49		3,56	3,5 – 5,1 mmol/L
LDH	879		2218									240 – 480 U/L
Glukosa Darah	116		271									70 – 140 mg/dL
Fosfor anorganik	-											2,5 – 4,5 mg/dL

(AKI), aritmia jantung, kejang dan bahkan kematian. TLS dapat mengenai pasien dari segala usia, biasanya terjadi pada beberapa hari pertama setelah dimulainya kemoterapi. TLS juga telah diamati pada pasien dengan keganasan hematologis yang diberikan radioterapi, steroid, imunoterapi, dan TLS spontan sekunder akibat tingginya proliferasi dari tumor itu sendiri.

TLS disebabkan oleh pelepasan berlebihan asam nukleat, protein dan metabolit intraseluler dari sel tumor, yang mengacaukan mekanisme kontrol homeostatik yang normal sehingga menyebabkan peningkatan plasma asam urat, fosfat, kalium dan pengurangan plasma kalsium. TLS sangat mungkin terjadi selama kemoterapi induksi pada tumor dengan ukuran besar dan sel tumor yang memiliki tingkat proliferasi sangat tinggi dan sensitivitas tinggi terhadap agen sitotoksik. Faktor-faktor lain juga dapat meningkatkan risiko berkembangnya TLS, termasuk tingkat serum *lactate dehydrogenase* (LDH), penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya atau berkurangnya produksi urin.^{4,5}

Secara luas TLS didefinisikan sebagai kumpulan kelainan metabolik yaitu adanya hiperurikemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia dan hipokalsemia sekunder. Meskipun definisi ini telah diakui, namun belum ada definisi TLS yang

dapat diterima secara universal. Cairo dan Bishop lebih lanjut memodifikasi definisi TLS yang telah berkembang sebelumnya dengan menyertakan pasien dengan kelainan “laboratorium TLS” dan “klinis TLS” dan memperpanjang jangka waktu terjadinya TLS. Secara klasifikasi laboratorium TLS harus memenuhi kriteria 2 atau lebih kelainan laboratorium berikut dalam 3 hari sebelum atau sampai 7 hari setelah mendapatkan kemoterapi yaitu hiperuresemia, hiperkalemia, hiperfosfat dan hipokalsemia. Klinis TLS muncul bila hasil laboratorium yang abnormal dikaitkan dengan gangguan ginjal, kejang, kelainan irama jantung atau kematian.^{6,7,8}

TLS telah diamati pada berbagai jenis kanker, terlepas dari apakah pasien diobati dengan kemoterapi atau radioterapi. Insiden TLS antara pasien yang menjalani remisi-induksi kemoterapi adalah 10%. TLS dikaitkan dengan tumor yang cepat berproliferasi. *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) dan limfoma non Hodgkin *high-grade*, khususnya limfoma Burkitt’s, paling sering dikaitkan dengan TLS diantara tumor yang cepat berproliferasi. Terjadinya TLS pada pasien dengan ALL dan limfoma non-Hodgkin adalah 47% dan 22%. *Acute myelogenous leukemia* (AML) dilaporkan lebih jarang untuk terjadinya TLS dibandingkan neoplasma lainnya, meskipun dalam serangkaian besar pasien, 17% dari pasien dengan



AML berkembang menjadi TLS. Khusus untuk AML tipe M4 dari kepustakaan yang didapat menunjukkan baru satu kasus yang didapatkan tahun 2002 dengan kasus TLS pada seorang anak berusia 9 tahun yang mengalami TLS. Menarik dibahas pada kasus ini selain dari studi kasus dengan prevalensi yang jarang mengakibatkan suatu TLS, juga dari sisi hasil pemeriksaan laboratorium di mana menunjukkan Tumor lysis syndrome dapat terjadi pada pasien dengan kondisi awal dengan leukopenia (neutropenia), yang biasanya terjadi dalam kondisi leukositosis. Adapun pada pasien mengalami suatu kejadian TLS ini pada hari ke 2 pada saat sedang mendapatkan kemoterapi dengan Citarabine. Berbagai hal menurut kami dapat mendasari hal ini. Kondisi neutropenia sendiri merupakan salah satu dari efek samping dalam pemberian kemoterapi pada penderita dengan kasus AML, namun memang di samping hal tersebut ada beberapa mekanisme juga memperberat kondisi penderita dengan AML. Jika kita bandingkan dengan studi kasus sebelumnya yang pernah dilaporkan, bahwa TLS pada prinsipnya terjadi sebagai komplikasi dari inisiasi saat pemberian kemoterapi. Ada beberapa faktor lain dikatakan juga membuat mudahnya AML menyebabkan terjadinya TLS diantaranya: dehidrasi, peningkatan release dari cortisol, kondisi fever (demam) merupakan suatu faktor yang menginduce terjadinya suatu TLS. Pada kasus juga didapatkan bahwa pasien dengan kondisi febris sebelumnya dan sedikit dalam kondisi dehidrasi. Dikatakan dengan hal tersebut di atas menyebabkan suatu kondisi pre-renal zotemia sehingga akan menyebabkan kerusakan ginjal yang lebih berat dan memicu menimbulkan suatu manifestasi klinis dari TLS sendiri. Kemudian untuk kondisi pretreatment fever sampai menyebabkan suatu kondisi hypertermia juga akan menyebabkan manifestasi klinis berupa lisis dari sel sel tumor. Meskipun pada pasien lisis belum begitu besar terjadi yang ditandai dengan rendahnya sel darah putih namun dengan melihat kedua kondisi yang kami duga membuat pada pasien AML dengan neutropenia ini dapat mengalami suatu kejadian TLS.^{5,7}

TLS terjadi ketika ada degradasi cepat dari asam nukleat yang disebabkan oleh kerusakan sel tumor, selama pemberian kemoterapi atau dalam waktu 7 hari setelah inisiasi terapi sitotoksik, menghasilkan gangguan elektrolit yang khas. Semua kelainan ini dapat menyebabkan konsekuensi fatal. Dua komplikasi yang penting adalah aritmia yang mengancam nyawa (karena ketidakseimbangan elektrolit) dan AKI (karena hiperurisemia atau hiperfosfatemia). Hiperkalemia dapat terjadi karena dua mekanisme yang berbeda. Pertama, adanya gradien kalium yang melintasi membran sel yang diatur oleh natrium-kalium *adenosine triphosphatase* (ATPase). Setiap gangguan dalam mekanisme ini dapat menyebabkan *efflux* kalium ke dalam aliran darah. Ketika inisiasi kemoterapi atau radioterapi maka akan ada peningkatan metabolisme

sel dan *adenosine triphosphatase* (ATP) dipergunakan pada tingkat yang lebih banyak. Akibatnya, hanya ada sedikit ATP yang tersisa untuk mempertahankan gradien kalium. Oleh karena itu, kalium meninggalkan sel bahkan sebelum lisisnya sel neoplastik. Mekanisme kedua adalah pengeluaran kalium intraseluler ke dalam darah setelah lisisnya sel tumor. Hiperkalemia biasanya muncul 12-24 jam setelah terapi dan karena itu merupakan konsekuensi awal TLS yang mengancam kehidupan. Peningkatan fosfat darah akan menyebabkan penurunan kalsium darah dengan mengikat satu sama lain. Sel-sel ganas hematologi mengandung hingga empat kali fosfat intraseluler lebih banyak dari sel limfoid normal. Peningkatan yang signifikan fosfor dalam pengukuran darah tidak terlihat sampai melebihi kapasitas untuk eksresi fosfat. Hal ini biasanya terjadi 24-48 jam setelah dimulainya terapi. Hipokalsemia tidak hanya menyebabkan tetani dan kejang tetapi juga aritmia jantung yang fatal. Hiperurisemia biasanya terjadi 48-72 jam setelah dimulainya kemoterapi. Asam nukleat yang dilepaskan ke dalam darah setelah lisisnya sel diubah menjadi asam urat oleh xanthine oksidase. Asam urat ditambah fosfor dan kalsium menumpuk dalam tubulus ginjal dan menyebabkan gagal ginjal, dan sebagai senyawa, mereka secara otomatis mempengaruhi jantung dengan menyebabkan aritmia jantung. Hiperkalemia akan menghasilkan beberapa konsekuensi, termasuk irama jantung yang abnormal dan bradikardia dengan peningkatan gelombang T, gagal jantung, dan kelemahan otot secara umum.^{9,10,11} Pada kasus setelah kemoterapi munculnya hiperkalemia diketahui 24 jam kemudian dan makin jelas setelah 36 jam, sementara hiperfosfatemia dan hiperfosfat diketahui 36 jam kemudian.

Manifestasi klinis dari TLS pada umumnya timbul 12-72 jam setelah pemberian kemoterapi inisiasi dan ini secara langsung terkait dengan gangguan biokimia yang terjadi. Pasien TLS dengan hipokalsemia muncul dengan gejala seperti mual, muntah, hiperaktivitas otot, kejang, perpanjangan interval QT pada EKG, disritmia jantung, dan perubahan status mental. Hiperfosfatemia mungkin sebenarnya menjadi mediator kunci dari gangguan ginjal akut serta sebagai gangguan irama jantung. Pasien dengan hiperkalemia, jika simptomatik, muncul dengan gejala kelelahan umum, kelainan EKG, dan aritmia jantung serius termasuk serangan jantung. Manifestasi klinis hiperurisemia dapat berupa mual, muntah, diare dan anoreksia. Apabila hiperurisemia sudah menimbulkan obstruksi uropati akut, mungkin akan ditemukan manifestasi klinis seperti hematuria, nyeri pinggang, hipertensi, azotemia, asidosis, edema, oliguria bahkan anuria. Oleh karena itu, penting untuk menjadi sangat curiga jika gejala di atas muncul pada pasien dengan kanker, terutama mereka dengan tumor dalam kelompok berisiko tinggi. Namun, seorang dokter harus membedakan TLS dari penyebab lain dari gagal ginjal akut seperti sepsis, penyakit ginjal obstruktif, toksisitas obat



(termasuk dari obat kemoterapi), penggunaan kontras untuk studi pencitraan, dan rabdomiolisis, serta kondisi lainnya yang jarang seperti vaskulitis dan glomerulopati primer dalam kondisi klinis yang sesuai. Dengan demikian, riwayat klinis menyeluruh adalah sangat penting ketika berhadapan dengan pasien kanker yang muncul dengan penurunan akut fungsi ginjal. Sejumlah pemeriksaan minimum yang harus dilakukan yaitu urinalisis, panel metabolik yang komprehensif, asam urat, LDH, hitung darah lengkap, dan USG ginjal.^{12,13,14} Pada pasien ditemukan adanya keluhan mual, muntah, menggigil, serta lemas.

Ada sejumlah faktor risiko yang dikenal dengan baik untuk terjadinya TLS secara laboratorium dan klinis; pada intinya ini berkaitan dengan volume dan kecepatan penghancuran seluler, yang mungkin terjadi secara spontan tetapi lebih sering dipicu oleh terapi anti kanker. Faktor risiko meliputi: 1) Peningkatan LDH; 2) Ukuran tumor yang besar (*bulky tumor*) dengan tingkat proliferasi yang tinggi; 3) Tumor yang sangat sensitif terhadap kemoterapi; 4) Peningkatan usia; 4) Hiperuresemia yang sudah ada sebelum pengobatan; 5) Penurunan fungsi ginjal atau tumor mengenai ginjal; 6) Seiring penggunaan obat yang meningkatkan kadar asam urat termasuk alkohol, asam askorbat, aspirin, kafein, cisplatin, diazoxide, diuretik thiazide, adrenalin (epinefrin), ethambutol, levodopa, metildopa, asam nikotinat, pirazinamid, fenotiazin dan teofilin^{15,16}. Pada kasus untuk factor risiko memang tidak terlalu signifikan namun memang dengan ultrasonografi awal yang mendukung pasien dengan penurunan fungsi ginjal.

Diagnosis untuk TLS berdasarkan kriteria Cairo dan Bishop dengan mengkombinasikan temuan klinis dengan hasil laboratorium dengan sistem grading, seperti tabel dibawah ini. Secara klasifikasi laboratorium TLS harus memenuhi kriteria 2 atau lebih kelainan laboratorium dalam 3 hari sebelum atau sampai 7 hari setelah mendapatkan kemoterapi dalam periode 24. Klinis TLS muncul bila hasil laboratorium yang abnormal dikaitkan dengan gangguan ginjal, kejang, kelainan irama jantung atau kematian.

Tabel. 3.1 Kriteria Cairo Bishop berdasarkan laboratorium¹⁷

Asam urat	≥8.0 mg/dL atau peningkatan 25% dari nilai normal
Kalium	≥6.0 mEq/L atau peningkatan 25% dari nilai normal
Phosphat	≥6.5 mg/dL (anak-anak) ≥4.5 mg/dL (dewasa) atau peningkatan 25% dari nilai normal
Kalsium	≤7.0 mg/dL atau penurunan 25% dari nilai normal

Tabel. 3b. Kriteria Cairo Bishop berdasarkan gejala klinis⁶

- | |
|---|
| (1) Kreatinin: ≥1.5 batas atas nilai normal (umur >12 th atau penyesuaian umur) |
| (2) <i>Cardiac arrhythmia / sudden death</i> |
| (3) Kejang |

Cairo-Bishop berdasarkan gambaran klinis (TLS-K) dan hasil laboratorium (TLS-L) juga membuat klasifikasi klinis TLS menjadi 5 kelas, seperti terlihat pada **Tabel 4.**^{6,7,8,17}

Pada kasus diagnosis ditegakan berdasarkan kriteria Cairo-Bishop baik klinis maupun laboratorium, yaitu TLS-L lebih dari 2 yaitu adanya hiperkalemia, hiperuresemia dan TLS-K adanya peningkatan nilai serum kreatinin ≥1.5 batas atas nilai normal pada pasien post kemoterapi inisiasi dalam 24-48 jam. Untuk grading sendiri pasien berada pada derajat I.

Sangat penting untuk mengidentifikasi risiko TLS pada pasien karena merupakan suatu kondisi yang mengancam jiwa dan bisa terjadi sangat cepat dan kejadiannya bisa dicegah. Pasien yang beresiko menjadi TLS harus diklasifikasikan kedalam risiko rendah, menengah, atau tinggi supaya mereka dapat menjalani modalitas pencegahan dan pengobatan yang tepat. Landasan manajemen TLS adalah menggunakan langkah-langkah preventif. Langkah-langkah yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan TLS meliputi hidrasi intravena, alkalinisasi urine, penggunaan agen hipouresemia, baik allopurinol dan rasburicase, manajemen TLS terkait kelainan elektrolit, dan, dalam beberapa kasus, terapi pengganti ginjal.^{16,17}

Hidrasi agresif intravena adalah landasan mencegah TLS. Hidrasi bekerja dengan meningkatkan volume intravaskular dan dengan demikian mengurangi konsentrasi zat terlarut serum, meningkatkan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus, dan volume urin. Produksi urine harus dipertahankan dalam kisaran 80 sampai 100 ml/m² per jam.^{9,16,17} Peran alkalinisasi urin di TLS masih kontroversial. Penggunaan baik acetazolamide dan/atau natrium bikarbonat untuk alkalinisasi urin memiliki manfaat potensial mengkonversi asam urat menjadi garam urat yang lebih larut, sehingga memicu ekskresi urat dan mengurangi kemungkinan penumpukan asam urat dalam tubulus. Para ahli merekomendasikan bahwa penggunaan natrium bikarbonat hanya diindikasikan pada pasien dengan asidosis metabolik berat. Beberapa data menunjukkan bahwa alkalinisasi urin memiliki efektivitas yang sama dengan hidrasi intravena didalam meminimalkan pengendapan asam urat, dan memainkan peran kecil dalam pencegahan. Alopurinol harus dimulai pada pasien dengan risiko menengah untuk TLS (100-300 mg oral setiap 8 jam, maksimal 800 mg per hari) selain hidrasi dan pemantauan terus menerus untuk TLS

Tabel 4. Derajat Sindrom Lisis Tumor berdasarkan Cairo Bishop¹⁷

	Derajat 0	Derajat I	Derajat II	Derajat III	Derajat IV	Derajat V
TLS-L	-	+	+	+	+	+
Kreatinin	1.5 x batas atas nilai normal	1.5 x batas atas nilai normal	> 1.5 – 3.0 x batas atas nilai normal	> 3.0 – 6.0 x batas atas nilai normal	> 6.0 x batas atas nilai normal	Kematian
<i>Cardiac arrhythmia</i>	-	Tidak ada indikasi untuk intervensi	Indikasi untuk intervensi medical non- urgent	Simptomatik dan tidak terkontrol secara lengkap atau terkontrol dengan <i>device</i> (misalnya defibrillator)	Mengancam nyawa (eg. aritmia yang berkaitan dengan CHF, hipotensi, sinkop, syok)	Kematian
Kejang	-		Kejang umum, kejang yang dikontrol dengan obat anti kejang atau kejang motor fokal yang tidak mengganggu ADL	Kejang dengan perubahan kesadaran, kejang yang tidak terkontrol dengan baik, kejang umum disamping intervensi medis	Kejang	Kematian

dan komplikasi TLS. Allopurinol diberikan 1-2 hari sebelum kemoterapi dan sampai 7 hari setelah kemoterapi dan dapat diberikan secara oral atau intravena.^{9,16,17} Pada kasus diberikan allopurinol 300 mg oral setiap 24 jam.

Hiperkalemia juga merupakan salah satu aspek penting dalam penegakan diagnosis dari TLS. Efek dari hiperkalemia, diantaranya disritmia yang mengancam jiwa, telah diketahui dengan baik. Direkomendasikan bahwa pasien dengan kadar kalium ≥ 6 mmol/l atau mengalami peningkatan 25% dari nilai baseline kalium harus dilakukan monitoring jantung. Tingkat kalium ≥ 7 mmol/l merupakan keadaan darurat medis dan dialisis harus segera dilakukan. Manajemen standar dapat diberikan untuk mengurangi kadar kalium tetapi efeknya bersifat sementara sehingga dialisis harus dilakukan. Kardiotoksik akut harus ditangani dengan pemberian kalsium glukonas dengan monitoring elektrokardiogram (EKG) terus menerus. Salbutamol nebulizer atau intravena, serta insulin dan glukosa intravena yang terbukti efektif. Kedua strategi itu meningkatkan pergerakan kalium ekstraseluler ke ruang intraseluler.^{9,16,17} Pada kasus diberikan kalsium glukonas 1 gram, salbutamol nebulizer dan insulin 20 internasional unit dalam infus glukosa, serta ca polystyrene sulfonate 1 sachet setiap 12 jam untuk mengatasi hiperkalemia disertai

monitoring jantung dengan EKG. Ketika langkah-langkah yang dijelaskan telah gagal untuk mencegah kerusakan ginjal dan terjadi kelebihan cairan yang signifikan, hiperkalemia, hiperurisemia, hiperfosfatemia atau hipokalsemia, maka ini semua merupakan indikasi dialisis. Mengingat pelepasan terus menerus metabolit ke dalam darah pada kasus TLS, maka direkomendasikan bahwa dialisis harian adalah strategi terbaik. Pada pasien dengan hemodinamik menurun, terapi penggantian ginjal terus menerus bisa berguna. Dialisis harus terus dilakukan sampai ada pemulihan yang memadai pada fungsi ginjal dan urin output.¹⁷ Pada kasus dilakukan dialisis karena indikasi dari proses sangat jelas dan setelah dialisis menunjukkan perbaikan klinis yang baik.

SIMPULAN

Telah dilaporkan sebuah kasus TLS pada seorang laki-laki suku Bali berusia 16 tahun yang dipicu oleh suatu AML M4. Meskipun dengan kemungkinan terjadinya TLS pada pasien dengan AML M4 dengan pasien neutropenia sangat jarang, namun tidak boleh melunturkan kewaspadaan kita untuk mengenali secara dini kejadian TLS dan dapat melakukan penatalaksanaan dengan tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pau M, Sharma S, Ignacio L, Guillermo M, Jaime S, Maria L, et al. Tumour lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008;93(1): 67-74.
2. Hochberg J, Cairo Mitchell S. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93: 9-13.
3. Jack Z. Diagnosis dan penatalaksanaan sindrom lisis tumor. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 5. Jakarta: Internal Publishing 2010;231-2.
4. Duda J, Zoger S. Presentation of M4 Acute Myeloid Leukemia in Anuric Renal Failure with Hyperuricemia and Enlarged Kidneys. *J Ped Hem Onco* 2002; 24(1):55-8.
5. Lot M, Brandwein JM. Spontaneous Acute Tumor Lysis Syndrome in Acute Myeloid Leukemia. A Single Case Report with Discussion of the Literature. *Leukemia and Lymphoma* 1998;29(1):625-8.
6. Wilson F, Berns JS. Onco-Nephrology: Tumor Lysis Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1730-9.
7. Riccio B, Mato A, Olson EM, Berns J, Luger S. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in Acute Myeloid Leukemia: Two cases and a review of the literature. *Cancer Biology and Therapy* 2006;5(12): 1614-7.
8. Taylor S, Tucker C., Laurie A. Guidelines for the Management of Tumour Lysis Syndrome. Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS 2015; 1-4.
9. Firwana M., Hasan R, Hasan N, Alahdab F, Alnahbhas I, Hasan S. Tumor Lysis Syndrome: A Systematic Review of Case Series and Case Reports. *Postgraduate Medicine* 2012; 124(2): 92-100.
10. Muslimani A, Chisti M, Wills S, Nadeau L, Zakalik D, Daw H, et al. How we treat tumor lysis syndrome. *Oncology*. 2011; 15:369-75.
11. Silvio A, Arredondo A, Plata-Menchaca EP, Guevara-García H, García-Guillén FJ, Rivero-Sigarroa Eduardo, et al. Tumor lysis syndrome in the emergency department: challenges and solutions. *Open Access Emergency Medicine* 2015; 7:39-43.
12. Chubb E. A., Maloney D., Farley-Hills E. Tumour lysis syndrome: an unusual presentation. *Anaesthesia* 2010; 65:1031-3.
13. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *BJH* 2004; 127:3-11.
14. Larson AR, Pui CH, Drew ER, Freedman AS, Poplack DG. Tumor Lysis Syndrome. 2015. [Online]. Tersedia di: <http://www.uptodate.com>. [Akses: 23 Agustus 2016].
15. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *J Clin Onco* 2008; 26: 2767-78.
16. Cairo MS., Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *BJH* 2010;149: 578-86.
17. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med* 2015; 4(2): 130-8.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).