

Pengaruh Pemberian Vitamin B6 dan Vitamin B12 Terhadap Konsentrasi Homosistein Serum pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut

Julispren S. Muhi, Fadil Oenzil,* Amirah Zatil Izzah

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran /RS Dr. M. Djamil Padang, *Bagian Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Latar belakang. Leukemia merupakan 35% keganasan pada anak. Persentase terbanyak adalah Leukemia limfoblastik akut (LLA) yang mencapai 80%. Pedoman kemoterapi LLA berdasarkan *Indonesian Childhood ALL-Protocol 2013* menggunakan metotreksat (MTX) intratekal dan intravena, bekerja menghambat *enzim dihidrofolat reduktase (DHFR)* menyebabkan peningkatan konsentrasi homosistein yang mempunyai efek neurotoksisitas. Vitamin B6 dan B12 adalah kofaktor enzim yang berperan pada *remethylation* dan *transsulfuration* yang dapat menurunkan konsentrasi homosistein.

Tujuan. Mengetahui pengaruh vitamin B6 dan B12 terhadap konsentrasi homosistein pada pasien LLA yang mendapat MTX intratekal (*MTX IT*) dan MTX intravena dosis tinggi (*high dose/MTX HD*).

Metode. Penelitian *case control study pre dan post control group design* pada pasien LLA yang dirawat di bagian Anak RS Dr. M. Djamil Padang dari Januari-Juni 2017. Jumlah sampel kelompok kontrol dan perlakuan 10 orang. Kelompok perlakuan mendapat vitamin B6 20 mg/hari dan B12 0,5 mg/hari selama 6 minggu.

Hasil. Konsentrasi homosistein awal kelompok kontrol $11,72 \pm 1,7067$ $\mu\text{mol/L}$ dan setelah 6 minggu $11,630 \pm 1,4765$ $\mu\text{mol/L}$, tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Kelompok perlakuan, konsentrasi awal $12,05 \pm 2,0919$ $\mu\text{mol/L}$ dan setelah 6 minggu $10,07 \pm 1,6526$ $\mu\text{mol/L}$, berbeda bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pemberian vitamin B6 20 mg/hari dan B12 0,5 mg/hari menurunkan rerata konsentrasi homosistein $1,98 \pm 0,8108$ $\mu\text{mol/L}$, bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Kesimpulan. Pemberian vitamin B6 dan B12 pada pasien LLA yang mendapatkan MTX IT dan MTX HD dapat menurunkan rerata konsentrasi homosistein. **Sari Pediatri** 2018;20(3):158-64

Kata kunci: LLA, metotreksat, homosistein, neurotoksisitas, vitamin B6, B12

The Influence of Vitamin B6 and B12 on The Homocysteine Serum Concentration on The Patients of Acute Lymphoblastic Leukemia

Julispren S. Muhi, Fadil Oenzil,* Amirah Zatil Izzah

Background. Leukemia is 35% of malignancy in children, most of them Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) are 80%. The ALL chemotherapy guidelines currently used The Indonesian Childhood ALL Protocol 2013, intravenous and intrathecal methotrexate (MTX). The mechanism of MTX inhibits the enzyme dihydrofolate reductase (DHFR) thereby increasing of serum homocysteine, it has the effect of neurotoxicity. Vitamin B6 and B12, enzyme cofactors a role in remethylation and transsulfuration can decrease of homocysteine concentrations.

Objective. The purpose of this study was to determine the effect of vitamin B6, B12 on homocysteine concentrations in ALL patients receiving intrathecal MTX (IT MTX) and high dose MTX (HD MTX).

Methods. The study a case-control study with pre and post control group design, it was ALL patients treated in the RS Dr. M. Djamil Padang January-June 2017. The number of control and treatment group samples was 10 people, respectively. The treatment group received vitamin B6 20 mg/day and B12 0.5 mg/day for 6 weeks.

Results. Homocysteine concentration of initial control group was 11.72 ± 1.7067 $\mu\text{mol/L}$ and after 6 weeks 11.630 ± 1.4765 $\mu\text{mol/L}$, no statistically significant difference ($p > 0.05$). On the treatment group, the initial concentration was 12.05 ± 2.0919 $\mu\text{mol/L}$ and after 6 weeks 10.07 ± 1.6526 $\mu\text{mol/L}$, differed statistically significant ($p < 0.05$). Giving of vitamin B6 20 mg/day and B12 0.5 mg/day decreased homocysteine concentration as much as $1,98 \pm 0.8108$ $\mu\text{mol/L}$, statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Provision of vitamin B6 and B12 in ALL patients receiving IT MTX and HD MTX may decrease average homocysteine concentrations. **Sari Pediatri** 2018;20(3):158-64

Keywords: ALL, methotrexate, homocysteine, neurotoxicity, vitamin B6, B12

Alamat korespondensi: Julispren S. Muhi. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang. Email: julisprens.muhi@yahoo.com

Leukemia merupakan keganasan hematologik akibat proses neoplastik yang disertai gangguan diferensiasi pada berbagai tingkatan stem sel.¹ Leukemia merupakan 35% dari keganasan pada anak, terbanyak (80%) adalah leukemia limfoblastik akut (LLA).^{2,3} Di Indonesia, diperkirakan sekitar 3000 kasus LLA baru pada anak setiap tahunnya.⁴ Pedoman kemoterapi yang digunakan berdasarkan *Indonesian Childhood ALL-Protocol 2013*) dengan penggunaan obat, antara lain, steroid, vincristine, L-asparaginase, cytarabine, daunorubicin, siklofosamid, mercaptopurine, leukoverin dan metotreksat, baik oral, intravena maupun intratekal.^{5,6} Metotreksat (MTX) merupakan komponen integral dari pengobatan leukemia. MTX intratekal (MTX IT) dan MTX *high dose* (MTX HD) dapat menyebabkan efek samping neurotoksisitas subakut, akut dan kronis, mulai dari tanpa gejala sampai perubahan demielinasi substansia alba cerebri.⁷⁻⁹ Neurotoksisitas disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain, faktor jumlah paparan kumulatif pemberian MTX, rute pemberian MTX (IT dan IV), dengan insiden 5%-18%.^{5,9}

Neurotoksisitas yang disebabkan oleh MTX mengakibatkan kerusakan *substansia alba* berupa *leukoencephalopathy* (LEP) sebesar 9%-53%, dengan gambaran pencitraan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) berupa hiperintensitas, dengan angka kejadian 67% setelah pemberian MTX IT dan 75% setelah pemberian MTX HD.^{5,7,9} Efek tersebut timbul karena mekanisme kerja MTX menghambat *enzim dihidrofolat reduktase (DHFR)*, yaitu enzim yang berfungsi mengubah *dihidrofolat* menjadi *tetrahidrofolat* sehingga meningkatkan adenosine dan *homosistein*. Peningkatan konsentrasi homosistein memengaruhi 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 glutamat, kerusakan mitokondria dan kerusakan *DNA* neuron yang menimbulkan kerusakan sel neuron.^{5,6,9}

Metabolisme homosistein dikendalikan oleh dua jalur, yaitu katabolisme dan remetilasi. Metabolisme ini sangat tergantung pada vitamin B6 dan B12.¹⁰ Penelitian Strain dkk¹¹ mendapatkan pemberian vitamin B12 dengan dosis 0,5 mg/hari dan vitamin B6 dosis 16,5 mg/hari akan mengurangi 7% konsentrasi

homosistein, dan bila ditambah dengan pemberian asam folat akan menurunkan konsentrasi homosistein 25%, karena peningkatan konsentrasi homosistein >12,0 $\mu\text{mol/L}$ sebagai penanda metabolik fungsional untuk defisiensi vitamin B12.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh vitamin B6 dan B12 terhadap konsentrasi homosistein pada pasien LLA yang mendapat MTX intratekal (*MTX IT*) dan MTX intravena dosis tinggi (*high dose/MTX HD*).

Metode

Desain penelitian ini adalah *case control study* dengan *pre dan post control group design*. Penelitian dilakukan di Bangsal Anak RS Dr. M.Djamil Padang pada Januari 2017 sampai Juni 2017. Populasi penelitian adalah semua pasien LLA yang dirawat yang mendapat kemoterapi MTX IT dan MTX HD. Jumlah sampel minimal masing-masing kelompok yang dibutuhkan adalah 10 orang., Kriteria inklusi adalah pasien LLA yang mendapat kemoterapi MTX IT dan MTX HD fase konsolidasi *standar risk (SR)* dan *high risk (HR)*. Kriteria eksklusi adalah pasien LLA fase induksi, intensifikasi dan fase *maintenance*, pasien LLA yang mengalami *relaps*, pasien LLA dengan demam neutropenia ataupun demam non neutropenia, pasien dengan kelainan kardiovaskular. Kelompok kontrol adalah pasien LLA yang mendapat MTX IT dan MTX HD. Kelompok perlakuan adalah pasien LLA yang mendapat MTX IT dan MTX HD dengan pemberian vitamin B6 dan B12 selama 6 minggu. Untuk menentukan sampel kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

Pemeriksaan konsentrasi homosistein serum dilakukan pada kedua kelompok dengan teknik ELISA pada Laboratorium Klinik Prodia Padang. Kelompok kontrol, pemeriksaan konsentrasi homosistein serum I (homosistein I kontrol) dilakukan setelah mendapat MTX IT dan MTX HD, dan pemeriksaan konsentrasi homosistein serum II (homosistein II kontrol) dilakukan setelah 6 minggu kemudian. Pada kelompok perlakuan, pemeriksaan konsentrasi homosistein serum I (homosistein I perlakuan) dilakukan setelah mendapatkan MTX IT dan MTX HD, kemudian pasien diberikan vitamin B6 20 mg/hari dan vitamin B12 0,5 mg/hari selama 6 minggu menggunakan vitamin B6 tablet 10 mg (*Pyridoxine HCl 10 mg*)

dan vitamin B12 100 mcg (*Cyanocobalamin 100 mcg*), produksi Kimia Farma, Bandung Indonesia, sesuai dengan formularium nasional. Setelah 6 minggu mendapatkan vitamin B6 dan B12 dilakukan pemeriksaan konsentrasi homosistein serum kedua (homosistein II perlakuan).

Data yang diperoleh dianalisis dengan sistem komputer SPSS. Dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, untuk menghomogenkan subjek penelitian dan ditampilkan dalam bentuk deskriptif dan tabel serta dilakukan uji *t-test* dengan nilai $p < 0,05$.

Penelitian telah dilakukan uji etik oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Hasil

Telah dilakukan penelitian pada pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi MTX IT dan MTX HD dengan karakteristik subjek penelitian seperti tertera pada Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian dibagi

berdasarkan jenis kelamin, usia, tipe LLA, dan frekuensi mendapatkan MTX. Dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dengan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p > 0,05$), yang secara statistik karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok penelitian homogen dan dalam distribusi normal.

Penelitian ini mendapatkan konsentrasi rerata homosistein serum pada kedua kelompok setelah mendapatkan MTX IT dan MTX HD, yaitu homosistein I kontrol $11,72 \pm 1,7067 \mu\text{mol/L}$ dan homosistein I perlakuan $12,05 \pm 2,0919 \mu\text{mol/L}$. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) tertera pada Tabel 2.

Sementara konsentrasi rerata homosistein serum pada kelompok kontrol pada awal pemeriksaan (homosistein kontrol I) adalah $11,72 \pm 1,7067 \mu\text{mol/L}$ dan setelah 6 minggu kemudian (homosistein kontrol II) adalah $11,630 \pm 1,4765 \mu\text{mol/L}$. Secara statistik juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) seperti tertera pada Tabel 3.

Dengan pemberian vitamin B6 20 mg/hari dan B12 0,5 mg/hari selama 6 minggu dapat menurunkan rerata konsentrasi homosistein serum $1,98 \pm 0,8108$

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik sampel	Kelompok Kontrol	Kelompok Perlakuan
Jenis kelamin: (n=%)		
Laki-laki	6 (30)	7 (35)
Perempuan	4 (20)	3 (15)
Usia (rerata±SD)(bulan)	76,30±42,447	70,60±7,494
Tipe ALL: (n=%)		
ALL tipe <i>standar risk</i> (SR)	4 (20)	8 (40)
ALL tipe <i>high risk</i> (HR)	6 (30)	2 (10)
Frekuensi sudah mendapat MTX (n=%)		
5 kali	0 (0)	1 (5)
6 kali	1 (5)	0 (0)
7 kali	4 (20)	3 (15)
8 kali	5 (25)	2 (10)
9 kali	0 (0)	4 (20)

Tabel 2. Konsentrasi homosistein serum kelompok kontrol dan perlakuan setelah mendapatkan MTX IT dan MTX HD

Kelompok	Homosistein	p
	X ± SD ($\mu\text{mol/L}$)	
Kontrol (homosistein I)	11,72±1,7067	0,704*
Perlakuan (homosistein I)	12,05±2,0919	

*uji *t-test*, nilai bermakna $p < 0,05$

Tabel 3. Konsentrasi homosistein serum kelompok kontrol setelah mendapatkan MTX IT dan MTX HD setelah 6 minggu kemudian

Kelompok kontrol	Homosistein		p
	X ± SD (µmol/L)		
Kontrol (homosistein I)	11,72 ± 1,7067		0,562*
Kontrol (homosistein II)	11,630 ± 1,4765		

*uji t-tes, nilai bermakna p<0,05

Tabel 4. Konsentrasi homosistein serum kelompok perlakuan sesudah mendapatkan MTX IT, MTX HD dan setelah pemberian vitamin B6 dan B12

Kelompok Perlakuan	Homosistein		p
	X ± SD (µmol/L)		
Perlakuan (homosistein I)	12,05 ± 2,019		0,001*
Perlakuan (homosistein II)	10,07 ± 1,6526		

*Uji t-tes, nilai bermakna bila p<0,05

Tabel 5. Perbedaan rerata konsentrasi homosistein serum antara kelompok kontrol setelah 6 minggu dan perlakuan setelah 6 minggu

Kelompok	Kadar homosistein		p
	X ± SD (µmol/L)		
Kontrol (homosistein II)	11,630 ± 1,4765		0,039*
Perlakuan (homosistein II)	10,07 ± 1,6526		

*uji t-tes nilai bermakna bila p<0,05

µmol/L atau menurunkan konsentrasi homosistein serum 16,43%. Konsentrasi awal homosistein serum pada kelompok perlakuan (homosistein I perlakuan), yaitu 12,05±2,019 µmol/L dan setelah 6 minggu mendapatkan vitamin B6 dan B12 (homosistein II perlakuan) turun menjadi 10,07±1,6526 µmol/L, berbeda bermakna secara statistik (p<0,05) seperti tertera pada Tabel 4.

Perbandingan antara konsentrasi homosistein serum setelah 6 minggu pada kelompok kontrol (homosistein II kontrol) 11,630±1,4765 µmol/L dan kelompok perlakuan (homosistein II perlakuan) 10,07±1,6526 µmol/L. Terdapat perbedaan rerata konsentrasi homosistein serum 1,56±0,7008 µmol/L. Perbedaan ini secara statistik bermakna (p<0,05), seperti tertera pada Tabel 5.

Pembahasan

Penelitian ini melibatkan 20 orang pasien ALL sebagai subjek penelitian dengan komposisi 65% laki-laki dan 35% perempuan. Insiden rerata untuk seluruh

jenis leukemia lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan. Pada tahun 2009 diperkirakan lebih dari 57% kasus baru leukemia pada laki-laki.⁶ Berdasarkan laporan dari *Surveillance Epidemiology And End Result (SEER)* di Amerika tahun 2009, perbandingan kejadian leukemia pada laki-laki dan perempuan adalah 57,22%: 42,77%. Menurut *U.S. Cancer Statistics 2005*, Amerika Serikat, didapatkan 18.059 kasus pada laki-laki (55,37%) dan 14.557 kasus pada perempuan (44,63%).^{2,3} Rerata usia 73,45±31,733 bulan (6,12±2,64 tahun), Usia rerata kelompok kontrol 76,30±42,447 bulan (6,35±3,53) tahun dan usia rerata kelompok perlakuan 70,60 ± 17,494 bulan (5,88±1,45) tahun. Penelitian Simamora¹² di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2004-2007 melaporkan bahwa leukemia lebih banyak diderita oleh anak usia <15 tahun, khususnya LLA (87%).

Kriteria berdasarkan tipe LLA saat diagnosis didapatkan 60% tipe LLA SR (*standar risk*) dan 40% tipe LLA HR (*high risk*), yang digunakan untuk menentukan prognosis pasien. Selain itu, banyaknya frekuensi mendapatkan MTX, baik IT maupun HD, sebelum pemeriksaan konsentrasi homosistein pada

kelompok kontrol yang terkecil 6 kali dan terbanyak 8 kali, sedangkan pada kelompok perlakuan yang terkecil 5 kali dan terbanyak 9 kali. Hal tersebut akan berhubungan dengan akumulasi paparan MTX dan efek yang akan ditimbulkan.⁷⁻⁹

Neurotoksisitas yang terjadi setelah mendapat MTX disebabkan oleh jumlah paparan kumulatif MTX dan rute terapi MTX pada (insiden 5%-18%). Efek MTX terhadap peningkatan konsentrasi homosistein dapat terjadi beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah terapi MTX.^{5,6,9}

Tidak didapatkan perbedaan rerata konsentrasi serum homosistein pada kedua kelompok pada awal pemeriksaan setelah mendapatkan MTX. Konsentrasi homosistein serum masih dalam batas normal. Sementara nilai normal konsentrasi homosistein adalah 5-15 $\mu\text{mol/L}$ berdasarkan nilai normal standar pemeriksaan Laboratorium Klinik Prodia Padang. Hal tersebut serupa dengan penelitian Sadananda dkk¹³ yang melaporkan nilai normal untuk homosistein 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Penelitian lain melaporkan nilai normal homosistein kurang dari 13 $\mu\text{mol/L}$. Rerata konsentrasi homosistein dalam darah saat puasa antara 6-12 $\mu\text{mol/L}$.¹⁴

Pada kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan rerata konsentrasi homosistein serum. Selain itu juga didapatkan tidak terjadinya peningkatan homosistein setelah pemberian MTX IT dan MTX HD.

Wael dkk¹⁵ melaporkan hasil yang berbeda. Wael menyimpulkan bahwa konsentrasi homosistein terkait dengan neurotoksisitas dengan risiko yang lebih tinggi pada pemberian MTX HD 5 gr/m². Dengan demikian terdapat hubungan antara konsentrasi homosistein awal dan akhir yang meningkatkan risiko terjadinya neurotoksisitas.

Peningkatan homosistein serum akan menimbulkan gejala klinis dan risiko yang bervariasi. Konsentrasi homosistein 12-15 $\mu\text{mol/L}$ akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif, 15-50 $\mu\text{mol/L}$ faktor risiko untuk penyakit neurodegeneratif. Pasien homosisteinuria dengan konsentrasi homosistein serum yang tinggi mencapai 50-200 $\mu\text{mol/L}$, sekitar 20% akan memiliki risiko epilepsi.¹⁶ Kadar homosistein 13,4 \pm 14,6 $\mu\text{mol/L}$ menimbulkan neuropati perifer, 8,1 \pm 2,5 $\mu\text{mol/L}$ berakibat nyeri kepala. Konsentrasi homosistein 11,1 $\mu\text{mol/L}$ memiliki lobus temporal medial 24,5% mengalami penipisan setelah 3 tahun bila dibandingkan dengan konsentrasi homosistein <11,1 $\mu\text{mol/L}$.¹⁷

Penelitian di *Framingham*, melaporkan konsentrasi plasma homosistein 14 $\mu\text{mol/L}$ memiliki risiko 2 kali untuk terjadinya demensia. Risiko demensia meningkat 40% untuk setiap 5 mmol/L kenaikan homosistein plasma. Penelitian *Optima* menyebutkan perubahan materi substansia alba pada pasien dengan *Alzheimers Disease (AD)* adalah 1,4 kali pada konsentrasi homosistein 15 $\mu\text{mol/L}$. Penelitian di Rotterdam melaporkan setiap peningkatan 1 $\mu\text{mol/L}$ konsentrasi plasma homosistein berhubungan dengan peningkatan 6%-7% pada risiko iskemik dan peningkatan 1,4 kali lipat risiko stroke iskemik dengan konsentrasi plasma homosistein 12,7 $\mu\text{mol/L}$.¹⁸

Pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian gejala dan tanda klinis neurotoksisitas akibat peningkatan homosistein pada subjek penelitian.

Setelah 6 minggu pemberian vitamin B6 dan B12 pada kelompok perlakuan terdapat perbedaan rerata konsentrasi homosistein serum yang bermakna, rerata pada kelompok kontrol 11,630 \pm 1,4765 $\mu\text{mol/L}$ dan kelompok perlakuan 10,07 \pm 1,6526 $\mu\text{mol/L}$, sehingga terdapat perbedaan rerata sebesar 1,56 \pm 0,7008 $\mu\text{mol/L}$.

Saat awal pemeriksaan dan setelah 6 minggu mendapatkan vitamin B6 dan B12 pada kelompok perlakuan terjadi kecenderungan penurunan rerata konsentrasi homosistein serum sebesar 1,98 \pm 0,8108 $\mu\text{mol/L}$ atau menurun 16,43%.

Efek pemberian vitamin B6 dan B12 terhadap penurunan konsentrasi homosistein telah dilaporkan oleh Johan dkk¹⁹ dengan pemberian vitamin B6 selama 6 minggu dengan dosis 20 mg/hari dapat menurunkan beban *post methionine* sehingga dapat menurunkan konsentrasi serum homosistein total. Meta-analisis yang diterbitkan oleh Homocysteine Lowering Trialists Collaboration 1998, pemberian vitamin B6 16,5 mg sehari selama 6 minggu bersamaan dengan asam folat dan vitamin B12 memiliki efek menurunkan homosistein walaupun secara statistik tidak bermakna.¹¹

Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian tambahan vitamin B12 rerata 0,5 mg/hari dan vitamin B6 rerata 16,5 mg/hari akan menurunkan 7% konsentrasi homosistein dan bila ditambah dengan pemberian asam folat menurunkan sebesar 25%.¹¹ Sneha dkk²⁰ melakukan penelitian estimasi konsentrasi folat dan vitamin B12 pada 102 pasien keganasan pada anak, 36,3% mengalami gangguan defisiensi vitamin B12 dan 62,7% mengalami defisiensi folat. Konsentrasi rerata vitamin B12 serum pasien keganasan

479,74±450,23 pg/ml dan kelompok kontrol 864,54±733,49 pg/ml. Sementara rerata konsentrasi folat pasien keganasan 8,91±8,31 ng/ml dan kontrol 12,73±15,96 ng/mL. Penelitian mendapatkan bahwa pada pasien LLA rerata konsentrasi vitamin B12 482,06±480,29 pg/mL, sedangkan konsentrasi asam folat serum yaitu 9,23±8,53 ng/mL. Dengan demikian, disimpulkan bahwa konsentrasi serum vitamin B12 paling rendah pada pasien LLA.

Sadananda dkk¹⁰ melakukan penelitian *case control study* pada 86 pasien LLA, melaporkan bahwa konsentrasi homosistein plasma meningkat pada pasien LLA yang disertai dengan status defisiensi *riboflavin*. Sedananda¹³ juga melakukan penelitian pada pasien LLA L1, LLA L2, dan LLA L3, melaporkan bahwa asam folat dan vitamin B12 berkorelasi secara statistik menurunkan konsentrasi serum homosistein dengan nilai normal vitamin B12 180-900 pg/ml dan asam folat 3-17 ng/ml.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemeriksaan konsentrasi homosistein serum dimulai pada fase konsolidasi, tidak diperiksa mulai dari awal sebelum pemberian MTX. Dengan demikian tidak didapatkan nilai pembandingan konsentrasi homosistein serum normal pada masing-masing sampel sebagai patokan dasar sebelum dan sesudah mendapatkan MTX. Penelitian ini hanya menghitung frekuensi pemberian MTX yang telah diberikan pada pasien saat pemeriksaan awal homosistein (homosistein I) dan pada pemeriksaan homosistein setelah 6 minggu (homosistein II). Penelitian ini mengabaikan banyaknya MTX yang telah didapat pasien saat pemeriksaan homosistein II dan juga tidak dilakukan penilaian klinis, baik tanda dan gejala neurotoksisitas akibat peningkatan konsentrasi homosistein.

Kesimpulan

Pemberian vitamin B6 dan B12 pada pasien LLA yang mendapat kemoterapi MTX IT dan MTX HD dapat menurunkan konsentrasi homosistein serum. Disarankan, sebaiknya dilakukan pemeriksaan konsentrasi homosistein serum secara berkala pada pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi MTX IT dan MTX HD. Hal tersebut untuk mencegah peningkatan konsentrasi homosistein serum yang dapat menimbulkan neurotoksisitas, terutama pasien yang telah mendapatkan MTX yang berulang dalam

jangka waktu yang lama. Sebaiknya, perlu juga diberikan vitamin B6 dan vitamin B12 sehingga dapat menurunkan konsentrasi homosistein serum dan diperlukannya penelitian lanjutan untuk menilai gejala dan tanda neurotoksisitas.

Daftar pustaka

1. David G, Archie B, AK Ritchey. The leukemia. Dalam: Kliegman, Stanton, ST Geme, Schor and Behrman, penyunting. Nelson text book of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.h.1732-9.
2. Ching-H P, Leslie L R, A Thomas. Seminar. Acute lymphoblastic leukemia. The Lancet 2008;37:1030-43.
3. Malcolm AS, Lynn AG, James GG, Julie AR. Leukemia. National Cancer Institute SEER Pediatric Monogr 2007:17-35.
4. Unit Koordinasi Kerja Hematologi-Onkologi IDAI. Protokol pengobatan leukemia limfoblastik akut anak tahun 2013 (*Indonesian Childhood ALL-2013 Protocol*). Jakarta: UKK Hematologi-Onkologi IDAI 2013.h.1-29.
5. April FE, Tracy TB, John WH. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. Neuro-Oncology 2007;9:373-7.
6. Laura I, Paolo M, Cesare C, Francesco G, Antonio R, Riccardo R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic. Leukemia Cancer 2002;95:2562-70.
7. Fulvia B, E Brannon M, Fred HL, dkk. Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: serial clinical and radiologic findings. Pediatr Blood Cancer 2009;52:293-5.
8. Daniela AB, Rima MD. Acute methotrexate neurotoxicity with choreiform movements and focal neurological deficits: a case report. Southern Med J 2009;102:1071-3.
9. Inaba H, RB Khan, FH Laningham, KR Crews, C-H Pui, NC Daw. Original article: clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Annals Oncol 2008;19:178-84.
10. Sadananda AM, Sunil C, Girija R, Appaji L, Aruna K and Lakshmi K. Association between plasma homocysteine and riboflavin status in acute lymphoblastic leukemia in children. Ind J Clin Biochemist 2009;24:257-61.
11. JJ Strain, L Dowey, M Ward, K Pentieva, H McNulty. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD proceeding. Nutr Soc 2004;63:597-603.
12. Simamora I. Karakteristik penderita leukemia rawat inap di

- RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2004-2007, skripsi. Medan: FKM Universitas Sumatera Utara; 2009.
13. Sadananda A, Sunil C, Girija R, Appaji L, Laksmi. Homosistein, vitamin B12 and folate status in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *India J Pediatric* 2008;75:235-8.
 14. Hauke R, Achim B, Anne D, dkk. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Plos One* 2012;7:e46015.
 15. Wael Z, Mohamed S, Mona K, Sanaa K. The impact of homocysteine level on methotrexate induced neurotoxicity in children treated with St Jude total XV acute lymphoblastic leukemia protocol. *Intern J Can Ther and Onc* 2016;4:1-7
 16. Rima O, Wolfgang H. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS* 2006;580:2994-3005.
 17. Miese FR, Schuster K, Pierstorff M, Karenfort HJ, Laws AB, A Saleh. Case report: magnetization transfer imaging provides no evidence of demyelination in methotrexate-induced encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2011;32:E110-2.
 18. Kartik S, Amer N, Nae JD, Jin JL. Elevated plasma level of homocysteine is an independent risk factor for peripheral neuropathy. *Brit J Med Res* 2014;4:161-9.
 19. Johan BU, Annatije VD, Merwe, Rhena D, Robert HA, Sally PS, Reiner R. The effect of a subnormal vitamin B6 status on homosistein metabolism. *J Clin Invest* 1996;98:177-84.
 20. Sneha T, Kalpana S, Anand R, Bhawna S, Abbas Ali M, Archana K. Estimation of serum folate and vitamin B12 Levels in children with hematologic malignancies. *Gomal J Med Sci* 2014;12:89-92.