

Kadar Malondialdehid Sebagai Biomarker Stress Oksidatif Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Fase Induksi pada Pasien Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut

AANKP. Widnyana, DK. Wati, IPG. Karyana, IGNS. Putra, KT. Ariawati

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar

Latar belakang. Leukemia merupakan keganasan yang sering terjadi pada anak dan kemoterapi merupakan terapi kuratif penting pada pasien leukemia limfoblastik akut. Penggunaan kemoterapi pada awal diagnosis dapat memicu terbentuknya radikal bebas yang mengganggu homeostasis sel. Malondialdehid merupakan produk sekunder dari peroksida lipid yang dihasilkan oleh reaksi radikal bebas lemak tak jenuh dalam membran sel dan dapat digunakan sebagai penanda stress oksidatif. Protokol kemoterapi sebelumnya tidak konsisten. Protokol kemoterapi di Indonesia saat ini menggunakan protokol LLA 2018 yang berbeda dari protokol sebelumnya.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar malondialdehid sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi pada anak dengan limfoblastik leukemia akut.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif dengan subjek penelitian anak berusia >1 bulan hingga 18 tahun dengan LLA yang mendapat pengobatan di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. dr. IGN Gde Ngoerah dari bulan Juli 2021 hingga September 2022. Uji Wilcoxon digunakan untuk menilai perbedaan kadar malondialdehid sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi. Tingkat signifikansi ditentukan dengan nilai $p < 0,05$.

Hasil. Terdapat 30 subjek dalam penelitian ini. Median kadar malondialdehid serum sebelum kemoterapi fase induksi adalah 77,63 (20,45-578,66) dan menurun menjadi 66,63 (22,6-357,3) setelah kemoterapi fase induksi, tetapi tidak signifikan secara statistik ($p=0,60$). Pada kelompok sesudah kemoterapi fase induksi, terdapat peningkatan status gizi baik pada 22 subjek (73,4%), sedangkan sebelum kemoterapi hanya terdapat 15 subjek (50%), tetapi tidak signifikan secara statistik ($p=0,464$).

Kesimpulan. Kadar malondialdehid menurun setelah kemoterapi fase induksi, terutama pada pasien dengan status gizi baik, meskipun tidak bermakna secara statistik. **Sari Pediatri** 2023;25(2):117-22

Kata kunci: leukemia, kemoterapi, malondialdehid

The Levels of Malondialdehid As a Biomarkers of Oxidative Stress before and after Chemotherapy on Induction Phase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

AANKP. Widnyana, DK. Wati, IPG. Karyana, IGNS. Putra, KT. Ariawati

Background. Leukemia is the most common malignancy in children and chemotherapy is an important curative treatment modality in ALL patients. At the early diagnosis, the use of chemotherapy can trigger the formation of free radicals which can disrupt the process of cell homeostasis. Malondialdehyde (MDA) is a secondary product of lipid peroxide caused by the reaction of free radicals on unsaturated fats in cell membranes that can be used as a marker of oxidative stress. In previous protocol, the effect of chemotherapy on Malondialdehid levels during the induction phase of chemotherapy did not show consistent results. The chemotherapy protocol in Indonesia currently uses the LLA 2018 protocol, which is different from the previous protocol.

Objective. To determine the differences in malondialdehyde levels before induction phase chemotherapy compared to after chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia

Methods. This study used a one group pre and posttest design, the research subjects were children aged >1 month-18 years with ALL who received treatment at Prof. dr. IGN Gde Ngoerah Hospital in July 2021-September 2022. The Wilcoxon test was used to assess differences in malondialdehyde levels before and after induction phase chemotherapy. The level of significance was determined by p value < 0.05 .

Result. A total of 30 subjects were analyzed in this study. The median serum malondialdehyde level before induction phase chemotherapy was 77.63(20.45-578.66) and decrease after induction phase chemotherapy was 66.63 (22.6-357.3). There was no significant difference in malondialdehyde levels in the two groups ($p=0.60$). In the group after the induction phase of chemotherapy, there was an increase in good nutritional status with a total of 22 subjects (73.4%) compared to before chemotherapy with 15 subjects (50%) but not significantly different ($p=0.464$).

Conclusion. Malondialdehyde levels decreased after the induction phase of chemotherapy, especially in patients with good nutritional status but not significantly different. **Sari Pediatri** 2023;25(2):117-22

Keywords: leukemia, chemotherapy, malondialdehid

Alamat korespondensi: Anak Agung Ngurah Ketut Putra Widnyana, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Udayana, RSUP Prof.dr.IGN Gde Ngoerah, Bali, Jl. Jl. Diponegoro, Dauh Puri Klod, Kec. Denpasar Barat, Kota Denpasar, Bali 80113. Email: gungmaniklede@gmail.com

Leukemia adalah keganasan umum pada anak dengan insiden sekitar 4-4,5 kasus per 100.000 anak di bawah 15 tahun.¹ Leukemia limfoblastik akut merupakan jenis paling umum dengan 87% kasus di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.² Sel leukemia menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) lebih tinggi, menyebabkan stres oksidatif pada awal diagnosis dan selama kemoterapi. Penggunaan kemoterapi dapat membentuk radikal bebas jika ROS bereaksi dengan komponen lemak membran sel, menghasilkan malondialdehid (MDA) sebagai penanda stres oksidatif. Oleh karena itu, penting untuk mengatasi dampak stres oksidatif selama kemoterapi pada pasien leukemia anak.^{2,3}

Kadar Malondialdehid meningkat saat awal kemoterapi sesuai dengan stres oksidatif, menjadikannya biomarker yang ideal. Pengukuran kadar ini akurat dengan berbagai metode dan stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi serta merupakan produk khusus peroksida lemak. Penting menentukan kadar stres oksidatif, terutama MDA, sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar MDA setelah kemoterapi, terutama pada pasien LLA high risk (HR).⁴ Namun, penelitian lain menemukan kadar MDA lebih tinggi saat awal kemoterapi fase induksi dan penurunan yang signifikan setelah selesai kemoterapi fase induksi pada pasien LLA yang mendapat vitamin E.⁵

Protokol kemoterapi di Indonesia kini mengadopsi protokol 2018 yang berbeda dari sebelumnya, memerlukan evaluasi biomarker stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif pada leukemia disebabkan oleh defisiensi kalori dan mikronutrien yang menurunkan metabolisme mitokondria di otak dan hepar.⁶ Penilaian status gizi sebelum kemoterapi dan asupan gizi yang adekuat penting untuk meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi risiko kekambuhan.^{6,7} Penelitian bertujuan membandingkan kadar malondialdehid sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada anak dengan limfoblastik leukemia akut.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan kohort prospektif. Kadar malondialdehid serum pada anak dengan leukemia akut yang baru terdiagnosis dan belum mendapat kemoterapi diperiksa dan dibandingkan

dengan kadar malondialdehid serum setelah kemoterapi fase induksi (selama sekitar tujuh minggu). Fase induksi dipilih karena penggunaan kemoterapi dosis tinggi pada awal terdiagnosis dapat menginduksi produksi ROS.

Penelitian dilaksanakan di Bangsal Rawat Inap Ilmu Kesehatan Anak RSUP Prof. dr. IGN Gde Ngoerah, dari Bulan Juli 2021 sampai dengan September 2022. Sampel penelitian adalah seluruh pasien anak dengan LLA yang mendapat kemoterapi fase induksi di bangsal rawat inap Anak RSUP Prof. dr. IGN Gde Ngoerah Denpasar dengan jumlah sampel sebanyak 30 subjek. Penentuan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi adalah anak usia >1 bulan-18 tahun yang terdiagnosis LLA dan menjalani kemoterapi fase induksi. Kriteria eksklusi adalah 1) Anak dengan LLA yang sedang mengonsumsi antioksidan (multivitamin dengan kandungan antioksidan seperti β -karoten 20, vitamin C, vitamin E, atau obat tradisional) dalam waktu minimal empat minggu. 2) Anak dengan LLA yang terdiagnosis menderita penyakit/kerusakan hati. 3) Orang tua yang tidak menyetujui anaknya untuk mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Unit Penelitian dan Pengembangan (Litbang) Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah No: 1906/UN.14.2.2.VII.14/LT/2021, surat ijin penelitian di RSUP Sanglah Denpasar dengan Nomor: LB.02.01/XIV 2.2.1/28322/2021. Data yang diambil dimasukkan ke dalam program perangkat SPSS® 23. Data dianalisis menggunakan uji normalitas data menggunakan uji normalitas tes *Shapiro Wilk* karena subjek kurang dari 50. Uji *Wilcoxon* untuk membandingkan variabel berskala numerik yang datanya berdistribusi tidak normal. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Selama periode penelitian, teridentifikasi 37 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, tetapi satu subjek dieksklusi karena meninggal sebelum dilakukan kemoterapi, dan dua subjek mengalami loss to follow-up. Total 30 subjek yang dianalisis, terdiri dari subjek risiko rendah dan subjek risiko tinggi. Subjek terbanyak berada dalam kelompok usia 1-10 tahun (21 subjek, 70%), diikuti oleh kelompok usia ≤ 1 tahun (3 subjek, 10%), dan kelompok

usia >10 tahun (6 subjek, 20%). Berdasarkan status gizi, subjek dengan status gizi baik merupakan proporsi terbanyak, yaitu 15 subjek (50%), diikuti oleh status gizi kurang (8 subjek, 26,7%), gizi buruk (5 subjek, 16,7%), dan obesitas (2 subjek, 2%). Mayoritas subjek berasal dari Bali (60%), dengan mayoritas dari daerah Denpasar, sedangkan 12 subjek (12%) berasal dari luar Bali, dengan Nusa Tenggara Barat (NTB) sebagai daerah asal rujukan luar Bali terbanyak. Berdasarkan stratifikasi risiko, 12 subjek (40%) masuk dalam kelompok risiko rendah, sementara 18 subjek (60%) masuk dalam kelompok risiko tinggi. Mayoritas subjek merupakan tipe LLA-2. Durasi waktu menyelesaikan fase induksi memiliki median sebesar 11 minggu (rentang 8-28 minggu). Dalam penelitian ini, terdapat 6 subjek yang meninggal karena perdarahan intrakranial, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), pneumonia dengan gagal nafas, dan syok septik.

Berdasarkan data hematologi, kadar leukosit awal ≤ 50.000 dengan jumlah k 22 subjek (73,3%) dan kadar leukosit awal >50.000 dengan jumlah 8 subjek (26,7%). Median kadar limfoblast didapatkan $71,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rentang 34,2-95,3). Rerata kadar hemoglobin didapatkan 9,7 g/dL (SB 2,3), median platelet didapatkan 29,5 g/dL (rentang 4-414). Fungsi hati yang dinilai berdasarkan kadar SGOT dan SGPT didapatkan median masing-masing sebesar 36,1 U/L (rentang 12,6-458,4) dan 24,1 U/L (rentang 52-300,6).

Berdasarkan data hematologi, pada kelompok sesudah kemoterapi fase induksi didapatkan kadar leukosit ≤ 50.000 dengan jumlah 27 subjek (90%) dan kadar leukosit >50.000 dengan jumlah tiga subjek (10%). Analisis penelitian ini menunjukkan adanya penurunan kadar leukosit sesudah kemoterapi fase induksi dibandingkan sebelum kemoterapi, tetapi penurunan kadar leukosit tidak bermakna secara statistik dengan nilai ($p=0,227$).

Kelompok sesudah kemoterapi, kadar limfoblast saat BMA yakni didapatkan sebesar 2,75 (1,64), penurunan kadar limfoblast sesudah kemoterapi fase induksi dibandingkan sebelum kemoterapi bermakna secara statistik dengan nilai ($p=0,000$). Rerata kadar hemoglobin pada kelompok sesudah kemoterapi fase induksi didapatkan 11 g/dL (SB 2,2) dibandingkan kelompok sebelum kemoterapi terdapat peningkatan kadar hemoglobin, tetapi peningkatan kadar hemoglobin tidak bermakna secara statistik ($p=0,08$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian dan data hematologi

Karakteristik	Sampel (n=30)
Usia (tahun), n (%)	
≤ 1	3 (10)
1-10	21 (70)
>10	6 (20)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	17 (56,7)
Perempuan	13 (43,3)
Asal daerah, n (%)	
Bali	18 (60)
Luar Bali	12 (40)
Status gizi, n (%)	
Kurang	8 (26,7)
Baik	15 (50)
Buruk	5 (16,7)
Obesitas	2 (6,7)
Stratifikasi risiko, n (%)	
Rendah	12 (40)
Tinggi	18 (60)
Paparan asap rokok, n (%)	
Ya	6 (20)
Tidak	24 (80)
Lama fase induksi, n (%)	11 (8-28)
Status akhir, n (%)	
Hidup	24 (80)
Meninggal	6 (20)
Jumlah leukosit awal, n (%)	
≤ 50.000	22 (73,3)
>50.000	8 (26,7)
Limfoblast, median (rentang)	71,6 (34,2 – 95,3)
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	9,7 (2,3)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$), median (rentang)	29,5 (4-414)
SGOT (U/L), median (rentang)	36,1 (12,6-458,4)
SGPT (U/L), median (rentang)	24,1 (52-300,6)

Pada kelompok sesudah kemoterapi fase induksi, 22 subjek (73,4%) berstatus gizi baik, diikuti oleh 4 subjek (13,2%) status gizi kurang, dua subjek (6,6%) gizi buruk, dan dua subjek (6,6%) obesitas. Hasil analisis menunjukkan peningkatan status gizi setelah kemoterapi dibandingkan sebelumnya, tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,464$). Tabel 2 menunjukkan perbedaan status gizi pada anak dengan LLA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi.

Tabel 2. Perbedaan status gizi dengan LLA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi

Variabel	Kelompok kemoterapi		p
	Sebelum	Sesudah	
Status gizi			
Kurang	8 (26,7)	4 (13,2)	0,464
Baik	15 (50)	22 (73,4)	
Buruk	5 (16,7)	2 (6,6)	
Obesitas	2 (6,7)	2 (6,6)	

Tabel 3. Perbedaan data hematologi dengan LLA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi

Variabel	Kelompok kemoterapi		p
	Sebelum	Sesudah	
Leukosit, n (%)			
≤50.000	22 (73,3)	27 (90)	0,227
>50.000	8 (26,7)	3 (10)	
Limfoblast (SD)	61,6 (13,97)	2,75 (1,64)	0,000
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	9,7 (2,3)	11 (2,2)	0,088
Platelet (10 ³ /μL), median (rentang)	29,5 (4-414)	228 (3-683)	0,000
SGOT (U/L), median (rentang)	36,1 (12,6-458,4)	31,5 (3-118,6)	0,572
SGPT (U/L), median (rentang)	24,1 (52-300,6)	42,1 (5,3-174,7)	0,106

Kelompok sesudah kemoterapi didapatkan median platelet 228 g/dL (rentang 3-683), peningkatan kadar platelet sesudah kemoterapi fase induksi dibandingkan sebelum kemoterapi berbeda secara statistik (p =0,000). Fungsi hati yang dinilai berdasarkan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok sesudah kemoterapi fase induksi didapatkan median masing-masing sebesar 31,5 U/L (rentang 3-118,6) dan 42,1 U/L (rentang 5,3-174,7), peningkatan pada kadar fungsi hati pada kelompok sesudah kemoterapi tidak bermakna secara statistik dibandingkan kelompok sebelum kemoterapi (p =0,106).

Median kadar malondialdehid sebelum fase induksi didapatkan sebesar 77,63 nmol/ml (rentang 20,45-578,66 nmol/ml) sedangkan kadar malondialdehid

setelah fase induksi didapatkan 66,63 nmol/ml (rentang 22,6-357,3) nmol/ml. Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara statistik antara kadar MDA sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien LLA fase induksi dengan nilai p=0,60 (p>0,05).

Tabel 4. Perbedaan kadar MDA dengan LLA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi

Variabel	Kelompok kemoterapi		p
	Sebelum	Sesudah	
Kadar Malondialdehid ng/mL median (rentang)	77,63 (20,45-578,66)	66,63 (22,6-357,3)	0,60

Pembahasan

Pada penelitian kami terdapat 30 orang pasien anak dengan LLA Proporsi terbanyak terdapat pada rentang usia 1-10 tahun (70%), Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh El-Sabagh.⁸ Temuan kami menunjukkan dominasi pasien LLA anak oleh lelaki (56,7%), sesuai dengan penelitian Al-Tonbary dkk,⁹ yang melaporkan insiden LLA lebih tinggi pada jenis kelamin lelaki dibandingkan perempuan. Selain itu, status gizi baik merupakan proporsi terbanyak, yaitu 15 subjek (50%), sejalan dengan temuan penelitian oleh Kennedy dkk,¹⁰ yang melaporkan 55,6% subjek berstatus gizi baik, 40% berstatus gizi kurang, dan 1,1% mengalami gizi buruk.

Status gizi meningkat setelah kemoterapi, dengan proporsi subjek yang memiliki status gizi baik meningkat menjadi 73,4% dari sebelumnya hanya 50%. Status gizi berperan penting dalam penilaian klinis anak dengan keganasan, termasuk respon terhadap terapi, biaya perawatan, dan kualitas hidup. Sebuah penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado menemukan peningkatan status gizi yang bermakna pada anak dengan LLA selama pengobatan yang diduga dipengaruhi oleh penggunaan kortikosteroid jangka panjang yang meningkatkan asupan energi dan persentase lemak tubuh pada anak dengan LLA. Hal ini berdampak positif pada respon terhadap terapi, mengurangi komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.¹¹ Namun, hasil penelitian oleh Kamima dkk⁴ menunjukkan pasien LLA dengan status gizi kurang

adalah yang terbanyak. Pada penelitian kami terdapat peningkatan kadar median SGPT, tetapi belum melebihi 2,5 kali kadar nilai normal dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Penelitian oleh Kamima dkk⁴ menunjukkan peningkatan kadar fungsi hati yang dapat disebabkan oleh efek samping antrasiklin, asparaginase, atau vinkristin, radikal bebas terlepas dan merusak sel hati sehingga terjadi stres oksidatif. Peningkatan kadar fungsi hati yang tidak signifikan disebabkan oleh kondisi peradangan hati, jaringan parut yang parah pada hati, atau kematian jaringan hati yang disebabkan karena kemoterapi. Oleh karena itu, pemantauan tes fungsi hati yang ketat disarankan untuk pasien yang memulai rejimen kemoterapi baru.¹⁴

Radikal bebas turunan oksigen reaktif (*reactive oxygen species*) merupakan radikal bebas paling banyak ditemukan dalam sistem biologis tubuh. Pada kadar yang rendah, ROS dapat memfasilitasi terjadinya apoptosis, berperan dalam sinyal molekuler pada beberapa proses seluler dan sebagai bagian dari proses fagositosis sedangkan pada kadar yang tinggi, ROS dihubungkan dengan penurunan signifikan pertahanan dari antioksidan yang dapat menyebabkan kerusakan protein, lemak, DNA dan gangguan fungsi seluler.⁵ Radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dari semua molekul yang paling rentan terhadap serangan adalah lemak, apabila ROS bereaksi dengan komponen lemak dari membran sel maka akan menyebabkan reaksi berantai yakni peroksida lemak. Peroksidasi lemak dari asam lemak tidak jenuh menghasilkan peroksid dan radikal alkoxyl, yang merupakan produk utama peroksidasi lemak yang sangat reaktif dan memiliki waktu peredaran yang singkat, yang akan mengalami reaksi lebih lanjut untuk membentuk produk sekunder dari peroksidasi lemak yang mencakup berbagai aldehid seperti malondialdehid, 4-hidroksialkenals, dan akrolein.¹⁵

Malondialdehid merupakan salah satu marker yang paling banyak digunakan dan untuk menentukan stres oksidatif pada kondisi-kondisi klinis dan juga karena MDA memiliki reaktivitas yang tinggi dan toksisitas yang rendah, mendasari penggunaan MDA menjadi sangat relevan untuk riset biomedis.¹⁶

Malondialdehid sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) Pembentukan MDA meningkat sesuai dengan stres oksidatif, (2) kadarnya dapat diukur secara akurat dengan pelbagai metode yang telah tersedia,

(3) bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukurannya tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, (5) merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, (6) terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval.^{19,20}

Kadar rerata MDA menurun dari nilai rerata 77,63 (20,45-578,66) sebelum kemoterapi menjadi 66,63 (22,6-357,3) setelah kemoterapi fase induksi. Penelitian Anggraeni dkk⁵ melaporkan bahwa pada pasien LLA yang mendapat vitamin E, kadar median MDA lebih tinggi saat awal kemoterapi fase induksi dan mengalami penurunan yang bermakna saat selesai kemoterapi fase induksi (rerata 0,55 (0,11-1,47) menjadi 0,41 (0,15-1,55)). Sumber utama radikal bebas diduga berasal dari sel tumor itu sendiri yang mengalami kematian. Penelitian lain oleh Kamima dkk⁴ melaporkan penurunan kadar rerata MDA pada LLA SR setelah mendapat kemoterapi, sementara pada LLA HR terjadi peningkatan kadar MDA.

Penurunan kadar MDA setelah kemoterapi fase induksi dikarenakan sampel anak yang diteliti terbanyak adalah pasien dengan respon yang baik terhadap kemoterapi yang terlihat dari perbaikan status gizi dan data hematologi yakni penurunan jumlah leukosit, peningkatan kadar haemoglobin dan platelet.

Stres oksidatif menyebabkan ketidakseimbangan dalam proses reduksi oksidasi pada tingkat seluler yang sering terjadi pada sel kanker. Radikal bebas akan menyebabkan stres oksidatif jika tidak dinetralkan oleh antioksidan.¹⁷ Penelitian oleh El-Sabagh dkk⁸ menunjukkan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione s-transferase* (GST), *glutathione reductase* (GR), dan *catalase* (CAT) pada pasien dengan LLA dan juga pada pasien yang telah menjalani kemoterapi. Sebagai tambahan, penelitian oleh Kennedy dkk¹⁰ menemukan peningkatan kadar vitamin A plasma dan plasma total), tetapi mengalami penurunan vitamin C plasma dan *oxygen radical absorbance capacity* (ORAC) dalam interval enam bulan pascakemoterapi. Temuan-temuan ini menunjukkan adanya gangguan dalam peran perlindungan enzim-enzim antioksidan melawan radikal bebas pada pasien LLA.¹⁰

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak mengukur *cut-off point* kadar MDA, tidak mengevaluasi fase kemoterapi secara spesifik dalam hal intensitas,

jenis dan dosis kemoterapi, interval durasi pemberian kemoterapi terakhir. Selain itu, pengukuran kadar antioksidan yang dapat berperan dalam menetralkan proses reaksi oksidatif tidak dilakukan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui adanya pengaruh aktivitas antioksidan terhadap radikal bebas pada pasien dengan LLA yang telah menjalani kemoterapi.

Kesimpulan

Kadar malondialdehid menurun sesudah kemoterapi fase induksi, khususnya pada pasien dengan status gizi baik walaupun secara statistik tidak bermakna. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh adanya respon baik pada pasien terhadap kemoterapi yang diberikan selama fase induksi.

Daftar pustaka

1. Permono B, Ugrasena IDG. Leukimia akut. Dalam: Permono BH, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.2018. h.276-87.
2. Tarigan ADT, Ariawati K, Widnyana AANKP. Prevalens dan karakteristik anak dengan leukemia limfoblastik akut tahun 2011-2015 di RSUP Sanglah Denpasar. *Pediatr Indones* 2016; 56:113-5.
3. Almeida MB, Carrilho E, Nixdorf SL. Evaluation of oxidative stress in patients with acute lymphoblastic leukemia. Experimental evidence of the efficacy of MDA as cancer biomarker in young patients. *J Braz Chem Soc* 2018;29:615-21.
4. Kamima K, Gatot D, Hadinegoro SR. Profil antioksidan dan oksidan pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut pada kemoterapi fase induksi (studi pendahuluan). *Sari Pediatri* 2009;11:282-8.
5. Anggraeni D, Sjakti HA, Medise B. Pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar oksidan pada leukemia limfoblastik akut fase induksi. *Sari Pediatri* 2022; 23:402-8.
6. Khare M, Mohanty C, Das BK, Jyoti A, Mukhopadhyay, B, Mishra SP. Free radicals and antioxidant status in protein energy malnutrition. *Intl J Pediatr* 2014; 14:1-6.
7. Saha SK, Lee SB, Won J, Choi HY, Kim K, Yang GM. Correlation between oxidative stress, nutrition, and cancer initiation. *Int J Mol Sc* 2017;18:1-30.
8. El-Sabagh ME, Ramadan KS, El-slam LMA, Ibrahim AM. Antioxidant status in acute lymphoblastic leukemic patients. *Am J Med* 2011;1:1-6.
9. Al-Tonbary Y, Al-Hasan SA, Zaki M, Hammad A, Kandil, Fouda. A impact of anti-oxidant status and apoptosis on the induction phase of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pubmed* 2011; 16:1-18.
10. Kennedy DD, Ladas EJ, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM. Antioxidant status decreases in children with acute lymphoblastic leukemia during the first six months of chemotherapy treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:378-85.
11. Wolley NGA, Gunawan S, Warouw SM. Perubahan status gizi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut selama pengobatan. *Jurnal e-Clinic* 2016;4:1-9.
12. Puspita E, Mediani HS, Nurhidayah I. Correlation between nutritional states with hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *JPKI* 2018;4:22-9.
13. Omlin A, Blum D, Wierecky J, Haile S R, Ottery F D, Strasser F. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: Frequency and specific interventions, a case-control study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2013; 4: 55–61.
14. Wondimneh B, Setty SAD, Asfeha GG, Belay E, Gebremeskel G, Baye G. Comparison of hematological and biochemical profile changes in pre and post chemotherapy treatment of cancer patients attended at ayder comprehensive specialized hospital, Mekelle, Northern Ethiopia 2019: A retrospective cohort study. *Dovepress* 2021;13:625–32.
15. Zhang J, Lei W, Chen X, Wang S, Qian W. Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment (review). *Mol Clin Oncol* 2018;8:391-9.
16. Raghavan S, Subramaniam G, Shanmugam N. Proinflammatory effects of malondyaldehyde in lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2012;92:1055-67.
17. Rasool M, Farooq S, Malik A, Shaukat A, Manan A, Asif M, dkk. Assessment of circulating biochemical markers and antioxidative status in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) patients. *Saudi J Biol Sci*2015;22:106-111
18. Lustosa de Sousa DW, Valdeci de Almeida Ferreira F, Felix FHC, Vinicios de Oliveira Lopes M Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemote* 2015;37:223-9
19. Sanchez AM, Panana EMF. Infectious etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia, hypotheses and evidence. Dalam: Arangure JMM, penyunting. *Clinical epidemiology of acute lymphoblastic leukemia*. Mexican Social Security Institute, Mexico; 2013.h.19-33
20. Tan SY, Poh BK, Nadrah MH, Jannah NA, Rahman J, Ismail MN. Nutritional status and dietary intake of children with acute leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:23-33.