
Profil Antioksidan dan Oksidan Pasien Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut pada Kemoterapi Fase Induksi (Studi Pendahuluan)

Kirana Kamima, Djajadiman Gatot, Sri Rezeki S. Hadinegoro

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI, RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Telah diketahui bahwa sel kanker dan obat kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut (LLA) melepaskan radikal bebas. Berakibat akan terjadi stres oksidatif apabila kadar oksidan meningkat dan antioksidan menurun, ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid (MDA).

Tujuan. Mengetahui profil antioksidan dan oksidan pasien LLA sebelum dan sesudah mendapat kemoterapi fase induksi.

Metode. Penelitian uji potong lintang pada pasien LLA yang dirawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM sejak bulan Januari sampai Juni 2009. Kadar antioksidan (β -karoten, vitamin C, dan vitamin E plasma) serta kadar oksidan (MDA plasma) diperiksa sebelum kemoterapi, dan setelah kemoterapi minggu ke-3 dan minggu ke-6.

Hasil. Empat belas kasus baru LLA diikutsertakan dalam penelitian. Dijumpai kadar MDA pada tiga kali pemeriksaan meningkat. Kadar MDA pada LLA *high risk* (HR) meningkat setelah kemoterapi dibandingkan sebelum kemoterapi. Kadar MDA pada LLA *standard risk* (SR) menurun setelah kemoterapi dibandingkan sebelum kemoterapi. Sebelum kemoterapi kadar rerata vitamin C normal, vitamin E rendah, β -karoten rendah dan setelah minggu ke-3 kemoterapi kadar vitamin C tetap normal, namun terdapat penurunan kadar vitamin E dan β -karoten. Pada subjek dengan efek samping kemoterapi yang ditunjukkan dengan peningkatan enzim transaminase dan neutropenia, terjadi penurunan kadar β -karoten dan vitamin E serta MDA yang tinggi.

Kesimpulan. Stres oksidatif terjadi sebelum kemoterapi karena radikal bebas yang dilepaskan sel kanker dan tetap berlangsung saat pemberian kemoterapi. Stres oksidatif pada LLA HR lebih berat dibandingkan LLA SR. Adanya kadar MDA tinggi dan vitamin antioksidan rendah mempermudah terjadi efek samping kemoterapi. (**Sari Pediatri** 2009;11(4):282-88).

Kata kunci: leukemia limfoblastik akut, stres oksidatif, antioksidan, malondialdehid

Alamat korespondensi

Prof. Dr. Djajadiman Gatot, SpA(K). Divisi Hematologi Onkologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI- RSCM Jl. Salemba no. 6,
Jakarta 10430. Telepon: 021-3907744, 31901170 Fax.021-3913982.

Leukemia limfoblastik akut merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan pada anak, hampir 41% dari seluruh keganasan pada anak berusia kurang dari 15 tahun.¹ Berdasarkan data Divisi Hematologi dan

Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (IKA FKUI RSCM) sejak Januari tahun 2000-Juni 2008 terdapat 517 pasien LLA baru dengan perbandingan lelaki dan perempuan sebesar 1,6 : 1. Angka keberhasilan terapi LLA saat ini telah mendekati 80%.² Prognosis LLA paling baik dibandingkan dengan kanker lainnya karena lebih dari 95% mengalami remisi dan 63-83% tidak mengalami kekambuhan dalam 5 tahun setelah selesai kemoterapi.³

Sel kanker memproduksi radikal bebas dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan sel normal sehingga kadar antioksidan pada sel kanker menjadi rendah. Obat-obat kemoterapi yang digunakan pada pasien LLA selain mempunyai efek membunuh sel kanker juga dapat melepaskan radikal bebas. Golongan antrasiklin dan *alkylating agents* adalah obat yang paling banyak menghasilkan radikal bebas.⁴ Radikal bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar antioksidan akan menimbulkan stres oksidatif. Proses oksidasi lemak oleh radikal bebas disebut peroksidasi lemak yang ditandai dengan peningkatan malondialdehid (MDA) yaitu produk peroksidasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA).⁵

Pemberian suplementasi vitamin antioksidan saat ini meningkat namun belum banyak penelitian mengenai manfaatnya pada LLA. Mottonen dan Uhari⁶ melaporkan bahwa lima belas pasien LLA yang diamati selama dua tahun, semua mengkonsumsi vitamin antioksidan sedangkan anak yang sehat hanya 50%. Beberapa penelitian tentang penambahan antioksidan pada protokol kemoterapi pasien tumor padat dewasa telah dilakukan, sedangkan pada pasien LLA anak belum pernah dilaporkan.

Metode

Telah dilakukan penelitian uji potong lintang untuk mengetahui profil kadar antioksidan (β -karoten, vitamin C, dan vitamin E) dan oksidan (MDA) pada pasien LLA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi. Penelitian dilaksanakan di Departemen IKA RSCM, pada Divisi Hematologi dan Onkologi Anak sejak Januari sampai Juni 2009. Subjek penelitian adalah pasien LLA anak yang memenuhi kriteria penelitian. Pemilihan subjek penelitian menggunakan metode *consecutive sampling*, dengan

menggunakan rumus besar sampel deskriptif dari data bersifat numerik, didapatkan jumlah sampel minimal 14 subjek. Darah vena 5 ml dibagi menjadi 2,2 ml (tabung heparin) untuk pemeriksaan kadar MDA di laboratorium Biokimia FKUI dan 3 ml (tabung tanpa pengawet) untuk pemeriksaan kadar β -karoten, vitamin C, dan vitamin E dalam plasma ke laboratorium SEAMEO. Pemeriksaan laboratorium tersebut diulang pada minggu ke-3 fase induksi dan setelah fase induksi minggu ke-6 selesai.

Hasil

Karakteristik subjek penelitian

Empat belas subjek LLA baru dengan rasio anak lelaki lebih tinggi daripada perempuan 1,3 : 1. Subjek termuda berusia 1 tahun dan tertua 14 tahun dengan usia median 3 tahun 6 bulan (Tabel 1).

Kadar vitamin antioksidan dan MDA sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi tertera pada Tabel 2. Kadar β -karoten rendah pada tiga kali pemeriksaan (kadar normal adalah $\geq 40 \mu\text{g/dL}$), menghasilkan nilai minimal yang sangat rendah sehingga tidak terdeteksi oleh alat pemeriksa HPLC pada pemeriksaan pertama

Tabel 1. Sebaran karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=14)
Jenis kelamin	
Lelaki	8
Perempuan	6
Usia (tahun)	
1-5	9
6-10	4
>10	1
Tipe LLA	
L1	12
L2	2
L3	0
Protokol kemoterapi	
<i>Standard risk A</i>	3
<i>Standard risk B</i>	7
<i>High risk C</i>	4
Status Gizi	
Kurang	10
Baik	3
Obesitas	1

Tabel 2. Kadar rerata vitamin antioksidan dan malondialdehid sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi pada pasien LLA.

Jenis pemeriksaan	I				II				III			
	Sebelum kemoterapi				3 minggu pascakemoterapi				6 minggu pascakemoterapi			
	med	SB	min	maks	med	SB	min	maks	med	SB	min	maks
β karoten (µg/dL)	25	48	nd	157	22	58	0,5	189	16	29	nd	89
Vitamin C (µmol/L)	31	10	11	44	32	10	21	56	35	7	25	48
Vitamin E (µmol/L)	17	10	10	46	14	7	6	30	14	10	7	41
MDA (nmol/mL)	1,84	0,54	0,81	3,25	1,82	0,52	0,87	2,78	1,72	0,69	0,78	3,43

MDA: malondialdehid, med : median, SB : simpang baku, min: minimal, maks: maksimal, nd: *not detected*,

Tabel 3. Perbedaan kadar malondialdehid LLA *standard risk* dan LLA *high risk* sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi.

MDA	Rerata /SB (nmol/ml)			
	LLA <i>standard risk</i>		LLA <i>high risk</i>	
I	1,92	(0,52)	1,55	(0,55)
II	1,63	(0,40)	1,83	(0,87)
III	1,63	(0,48)	2,09	(1,10)

I: sebelum kemoterapi, II: minggu ke-3 kemoterapi, III: minggu ke-6 kemoterapi

dan ke-3. Kadar vitamin E rendah dan terdapat kecenderungan penurunan (kadar vitamin E plasma normal ≥ 20 µmol/L), sedangkan kadar vitamin C normal serta terdapat kecenderungan peningkatan (kadar normal ≥ 23 µmol/L). Kadar MDA pada tiga kali pemeriksaan menunjukkan hasil peningkatan di

atas nilai normal (kadar normal 0,5-1,3 nmol/mL) (Tabel 2).

Perbedaan kadar malondialdehid pada kelompok LLA *standard risk* dan LLA *high risk* sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi tertera pada Tabel 3. Pada sepuluh subjek kelompok LLA SR dan 4 subjek LLA HR, didapatkan penurunan kadar MDA pada LLA SR sesudah mendapat kemoterapi, dan peningkatan kadar MDA pada LLA HR.

Efek samping neutropenia didapatkan pada 11 subjek (Tabel 4), dan pada hampir semua subjek didapatkan peningkatan kadar MDA pada tiga kali pemeriksaan. Pada minggu ke-3 terdapat 2 subjek (subjek nomer 4 dan 5) mengalami demam neutropenia. *Klebsiella oxytoca* ditemukan pada biakan darah pada subjek nomer 4, biakan negatif pada subjek nomer 5 dengan kadar β-karoten dan vitamin E yang rendah.

Tabel 4. Kadar malondialdehid, β-karoten, dan vitamin E pada LLA pada pasien dengan demam neutropenia

No Subjek	Demam neutropenia			MDA (nmol/ml)			β karoten (mg/dL)			Vitamin E (mmol/L)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	-	-	-	1,60	1,36	2,33	nd	0,5	5	20	10	10
2	-	-	-	1,21	0,93	1,82	81	17	20	29	12	7
4	-	+	-	1,69	1,24	1,59	47	111	89	10	14	26
5	+	+	-	2,01	1,84	0,95	2	25	nd	18	19	9
6	-	-	-	2,13	1,82	0,95	43	7	13	17	26	14
7	+	-	-	1,87	1,54	1,45	2	38	66	11	6	11
8	-	-	-	1,64	2,79	3,43	30	18	2	16	29	20
11	-	-	-	0,81	2,31	0,78	4	61	31	18	8	16
12	-	-	-	2,13	0,87	1,82	20	16	19	17	13	14
13	+	-	-	1,79	2,11	1,26	116	149	h	18	18	h
14	-	-	-	2,15	1,12	1,08	157	189	h	11	17	h

I: sebelum kemoterapi, II: minggu ke-3 kemoterapi, III: minggu ke-6 kemoterapi

MDA: malondialdehid, nd: *not detected*, h: hemolisis, + : demam neutropeni, - : neutropenia tanpa demam

Tabel 5. Kadar malondialdehid, β -karoten, dan vitamin E pada LLA dengan peningkatan kadar enzim transaminase pada kemoterapi fase induksi

No subjek	SGOT (U/L)			SGPT (U/L)			MDA (nmol/mL)			β -karoten (mg/dL)			vitamin E (mmol/L)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
3	57	24	30	50	50	76	3,25	1,96	2,08	nd	19	2	46	27	41
5	42	94	62	18	147	72	2,01	1,84	2,52	2	25	nd	17	19	9
6	27	32	52	17	16	131	2,13	1,82	0,95	43	7	13	17	26	14
7	13	48	12	42	102	57	1,87	1,54	1,45	2	38	66	11	6	12
8	49	35	29	62	115	52	1,64	2,79	3,43	30	18	2	16	29	20
11	41	18	38	24	163	44	0,81	2,31	0,78	4	61	30	18	8	16
13	45	70	10	28	179	4	1,79	2,11	1,26	116	149	h	17	18	h
14	13	13	72	18	81	99	2,15	1,12	1,08	157	189	h	11	17	h

I: sebelum kemoterapi, II: minggu ke-3 kemoterapi, III: minggu ke-6 kemoterapi

MDA: malondialdehid, nd: *not detected*, h: hemolisis

SGOT: *serum glutamic oxaloacetic transaminase*, SGPT: *serum glutamic pyruvic transaminase*

Efek samping kemoterapi berupa peningkatan enzim transaminase didapatkan pada 8 subjek yang sebagian besar terjadi pada minggu ke-3 kemoterapi kembali normal yang diduga disebabkan karena pemberian obat-obatan hepatoprotektor dan reduksi obat kemoterapi. Kadar MDA pada 3 kali pemeriksaan hampir seluruhnya di atas normal. Kadar β -karoten yang sangat rendah (*not detected*) didapatkan pada 2 subjek (subjek nomer 3 dan 5) sehingga tidak terdeteksi pada pemeriksaan pertama dan ke-3. Pada pemeriksaan ke-2 terdapat kadar β -karoten yang rendah pada 5 subjek sedangkan pada pemeriksaan ke-3 didapatkan 6 subjek yang rendah. Kadar vitamin E yang rendah pada pemeriksaan pertama didapatkan pada 7 subjek sedangkan pada pemeriksaan ke-2 didapatkan 5 subjek (Tabel 5).

Diskusi

Sel kanker dan kemoterapi pada LLA melepaskan radikal bebas. Kadar rerata β -karoten rendah pada tiga kali pemeriksaan sebelum dan sesudah kemoterapi pada minggu ke-3 dan ke-6. Kadar β -karoten dijumpai sangat rendah sehingga tidak terukur, namun tidak ada data berapa kadar terendah yang dapat diperiksa oleh alat HPLC. Demikian pula penelitian Kennedy dkk⁷ yang menunjukkan 88% kadar β -karoten rendah pada saat awal diagnosis.

Kadar rerata vitamin C pada tiga kali pemeriksaan pada penelitian kami menunjukkan hasil normal.

Kadar vitamin C serum menggambarkan asupan vitamin C yang baru dikonsumsi. Vitamin C memiliki dua isomer yaitu L-asam askorbat dan D-asam erithorbat yang dapat terdeteksi oleh alat spektrofotometri. D-asam erithorbat lebih cepat dimetabolisme dan tidak didapatkan pada sampel darah dalam keadaan puasa.⁸ Penelitian kami mempergunakan sampel darah tidak dalam keadaan puasa, sehingga kadar D-asam erithorbat masih terukur. Hal ini berbeda dengan penelitian Neyestani dkk⁹ yang melaporkan kadar vitamin C subjek dengan LLA menunjukkan kadar vitamin C yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kontrol, walaupun dengan asupan vitamin C yang lebih tinggi dibandingkan kontrol. Hal yang sama dilaporkan oleh Kennedy dkk⁷ terhadap 103 kasus LLA baru, 46% diantaranya mempunyai kadar vitamin C rendah pada saat awal diagnosis dan pada fase pemeliharaan turun menjadi 24%.

Saat ini belum ada data kadar vitamin C pada anak normal di Indonesia sehingga pada penelitian kami menggunakan nilai normal pada penelitian sebelumnya di luar negeri yang belum tentu sama dengan anak Indonesia. Krajkovicova, dkk¹⁰ melaporkan pada subjek yang mempunyai kadar vitamin C lebih dari 50 μ mol/L didapatkan kadar MDA lebih rendah dibandingkan dengan kadar vitamin C kurang dari 50 μ mol/L. Dari hasil penelitian Krajkovicova tersebut dapat disimpulkan efek protektif terhadap stres oksidatif dicapai pada kadar vitamin C lebih dari 50 μ mol/L. Sedangkan pada penelitian kami kadar

vitamin C masih normal namun kadarnya di bawah $50\mu\text{mol/L}$ sehingga belum dapat mengatasi stres oksidatif, yang terbukti dengan kadar MDA tinggi pada tiga kali pemeriksaan.

Kadar rerata vitamin E pada tiga kali pemeriksaan menunjukkan kecenderungan penurunan. Kennedy dkk⁷ melaporkan kadar vitamin E pada 103 subjek LLA baru hanya 1% yang mempunyai nilai di bawah normal. Kami menemukan hal yang sama dengan penelitian Battisti, dkk¹¹ bahwa kadar vitamin E pada pasien LLA saat didiagnosis dan pada keadaan remisi pascakemoterapi induksi lebih rendah dibandingkan kontrol. Kegunaan vitamin E dapat mengurangi peroksidasi lemak dengan radikal vitamin E (vit E^o). Dilaporkan kadar vitamin E rendah menyebabkan peroksidasi lemak tidak dapat dihambat sehingga terjadi stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan MDA.¹²

Kami dapatkan kadar MDA di atas nilai normal pada tiga kali pemeriksaan, menunjukkan telah terjadi stres oksidatif sebelum kemoterapi dan terus berlangsung selama mendapat kemoterapi. Penelitian kami tidak mempergunakan kontrol sehingga tidak dapat dibandingkan dengan penelitian lain. Battisti dkk¹¹ melaporkan kadar MDA LLA sebelum kemoterapi dan fase induksi pada subjek yang mengalami remisi lebih tinggi dibandingkan kontrol dan subjek yang mengalami remisi pada fase pemeliharaan. Gerova dkk¹³ melaporkan adanya korelasi negatif kuat antara kadar antioksidan serum dengan kadar MDA dan *total antioxidant status* pada pasien *acute myeloblastic leukemia* (AML) sebelum kemoterapi, hari ke-4, dan hari ke-7 kemoterapi.

Penurunan kadar rerata MDA pada LLA SR sesudah mendapat kemoterapi dibandingkan sebelum kemoterapi, sebaliknya pada LLA HR mengalami peningkatan. Kemungkinan pada LLA HR stres oksidatif yang terjadi lebih berat daripada LLA SR karena jumlah sel kanker lebih banyak dihancurkan saat mendapat kemoterapi. Beberapa penelitian sebelumnya juga melaporkan peningkatan kadar MDA setelah mendapat kemoterapi namun tidak ditemukan penelitian yang membandingkan kadar rerata MDA pada LLA HR dan SR.^{11,13}

Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) adalah efek toksisitas sistemik yang paling sering ditemukan.¹⁴ Pada keadaan neutropenia potensi untuk terjadi infeksi sangat besar meskipun gejala dan tanda infeksi dapat terlihat minimal atau bahkan tidak terlihat. Pada

pemberian regimen kemoterapi dosis tinggi, 50%-70% pasien akan mengalami demam neutropenia.¹⁵ Kualitas hidup pasien akan menurun bila terjadi demam neutropenia, dan apabila jumlah ANC kurang dari $500/\mu\text{L}$ angka kematian berkisar antara 4%-21%.^{16,17} Kemoterapi yang diberikan pada kasus LLA di Departemen IKA RSCM adalah dosis biasa, dari 11 pasien LLA yang menderita neutropenia 4 pasien diantaranya mengalami demam neutropenia. Ammann dkk¹⁵ melaporkan pemberian dosis terapi biasa akan menimbulkan demam neutropenia pada 2%-10% pasien. Pasien dengan keganasan hematologi berisiko lebih besar untuk terjadi komplikasi neutropenia dibandingkan dengan tumor padat dan intensitas kemoterapi yang diberikan.^{14,18} Kami mendapatkan 11 pasien LLA yang mengalami neutropenia karena efek samping kemoterapi diantara 14 pasien. Neutropenia yang terjadi terutama pada pemeriksaan minggu ke-3 kemoterapi setelah pemberian vinkristin dan daunorubisin. Neutropenia yang terjadi sebagian besar termasuk neutropenia berat karena jumlah ANC kurang dari $500/\mu\text{L}$. Pada minggu ke-6 kemoterapi, pasien sudah mengalami remisi sehingga penekanan sumsum tulang berkurang dan tidak terjadi neutropenia.

Pada hampir semua subjek didapatkan peningkatan kadar MDA pada tiga kali pemeriksaan, namun belum ada penelitian yang melaporkan hubungan tingginya kadar MDA dengan efek samping neutropenia. Kadar β -karoten yang rendah didapatkan pada 7 subjek saat pemeriksaan minggu ketiga kemoterapi. Kennedy dkk⁷ juga melaporkan kadar β -karoten yang rendah meningkatkan risiko terjadinya efek samping hematologi meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Pada tujuh pasien kami mempunyai kadar β -karoten rendah namun hanya dua pasien yang mengalami demam neutropenia saat minggu ke-3 kemoterapi.

Hati merupakan organ utama untuk metabolisme obat, dapat mengaktifkan obat anti kanker menjadi metabolit reaktif yang merupakan mediator berbagai kerusakan jaringan.^{19,20,21} Hepatotoksisitas akibat penggunaan obat anti kanker secara kombinasi lebih besar dibandingkan penggunaan sebagai agen tunggal karena interaksi antar obat yang terjadi.²² Efek samping kemoterapi berupa hepatotoksisitas ditandai dengan peningkatan enzim transaminase, terdapat pada delapan pasien yang kami teliti. Mereka mempunyai kadar MDA tinggi pada tiga kali pemeriksaan dan penurunan kadar β -karoten pada pemeriksaan minggu ke-3. Peningkatan kadar enzim transaminase

disebabkan oleh efek samping antrasiklin, asparaginase, atau vinkristin, radikal bebas terlepas dan merusak sel hati sehingga terjadi stres oksidatif.²³ Peningkatan kadar enzim transaminase bersifat sementara dan mengalami perbaikan dalam 1-2 minggu kemudian setelah pemberian obat hepatoprotektor dan reduksi obat kemoterapi pada beberapa subjek dengan kadar enzim transaminase yang sangat tinggi.

Disimpulkan bahwa sebelum kemoterapi kadar rerata vitamin C normal, vitamin E rendah, β -karoten rendah dan setelah minggu ke-3 kemoterapi kadar vitamin C tetap normal, namun terdapat penurunan kadar vitamin E dan β -karoten. Stres oksidatif terjadi sebelum kemoterapi karena radikal bebas yang dilepaskan sel kanker dan tetap berlangsung saat pemberian kemoterapi. Stres oksidatif pada LLA HR lebih berat dibandingkan LLA SR. Kadar MDA tinggi dan vitamin antioksidan rendah mempermudah terjadi efek samping kemoterapi. Diperlukan penelitian untuk mengetahui kadar vitamin antioksidan normal pada anak Indonesia dan dipikirkan untuk pemberian asupan makanan yang mengandung vitamin antioksidan serta suplementasi vitamin antioksidan pada protokol kemoterapi untuk menurunkan efek samping kemoterapi.

Daftar Pustaka

1. Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. Dalam: Berghman RE, Kleighman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson's textbook of pediatrics. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders; 2004.h.1694-6.
2. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukemia-new advantages and challenges. N Engl J Med 2004;351:601-2.
3. Plasschaert SLA, Kamps WA, Valenga E, de Vries EGE, de Bont ESJM. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia: a question of maturation? Cancer Treat Rev 2004; 3037-51.
4. Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. Dalam :Katzung BG, penyunting. Basic & Clinical Pharmacology. Edisi ke-8. New York:McGraw Hill; 2001.h.923-49.
5. Conklin KA. Chemotherapy- associated oxidative stres: impact on chemotherapeutic effectiveness. Integr Cancer Ther 2004;4:294-300.
6. Mottonen M, Uhari M. Use of micronutrients and alternative drugs by children with acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 1997;28:205-8.
7. Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM. Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Nutr 2004; 79:1029-30.
8. Sauberlich HE. Vitamin C. Dalam: Wolinsky I, Hickson JF, penyunting. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Edisi ke-2. New York: CRC Press;1999. h.11-28.
9. Neyestani TR, Fereydouni Z, Hejazi S, Nasab FS, Nateghifard F, Maddah M dkk. Vitamin C status in Iranian children with acute lymphoblastic leukemia: evidence for increased utilization. JPGN 2007;45:141-4.
10. Krajcovicova-Kudlackova M, Babinsa K, Valachovicova M, Paukova V, Dusinska M, Blazicek P. Vitamin C protective plasma value. Bratisl lek Listy 2007;108:265-8.
11. Battisti V, Maders LDK, Bagatini MD, Santos KF, Spanevello RM, Maldonado PA. Measurement of oxidative stres and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. Clin Biochem 2008; 41: 511-8.
12. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy induced toxicity. Cancer Treat Rev 1997;23:209-40.
13. Gerova DI, Gerov VT, Yankova TM, Gercheva LT, Ivanova DG. Cytostatic therapy and blood antioxidants/ prooxidants balance in acute myeloblastic leukemia patients. CEJMed 2006;1:35-45.
14. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk Models for predicting chemotherapy –induced neutropenia. The oncologist 2005;10:427-37.
15. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy induced neutropenia. J Clin Oncol 2000;18:1012-9.
16. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med 1998;148:2561-8
17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
18. Kloassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. Low risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia J Clin Oncol. 2000;18:1012-9.
19. Norris S. Drug- and toxin-induced liver disease. Dalam: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, penyunting. Comprehensive clinical hepatology. London: Harcourt Publishers Limited; 2000. h. 29.1-20.

20. Mehta N. Drug-induced hepatotoxicity. Diunduh dari: <http://www.emedicine.com>. Diakses tanggal 27 Agustus 2009.
21. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanism of hepatotoxicity. *Toxicol Sci.* 2002;65:166-76.
22. Roberts EA. Drug-induced liver disease. Dalam: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, penyunting. *Liver disease in children*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. h. 463-91.
23. Joel SP, Rohatiner A. Pharmacology of antileukemic drugs. Dalam: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, penyunting. *Leukemia*. Edisi ke 7. Philadelphia: Saunders; 2002.h.394-432.