

# Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar Oksidan pada Leukemia Limfoblastik Akut Fase Induksi

Dewi Anggraeni, Hikari Ambara Sjakti, Bernie Endyarni Medise  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Penderita leukemia limfoblastik akut (LLA) akan mengalami perubahan status oksidan dan antioksidan sejak awal diagnosis dan selama kemoterapi. Vitamin E merupakan antikarsinogenik dan berperan mencegah kerusakan oksidatif pada struktur sel dan jaringan lewat reaksi pemecahan radikal bebas.

**Tujuan.** Mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar oksidan, kadar enzim transaminase, dan insiden demam neutropenia pada LLA saat awal dan selesai kemoterapi fase induksi.

**Metode.** Uji klinis acak tersamar ganda yang membandingkan kelompok vitamin E dengan kelompok plasebo pada penderita LLA saat awal dan selesai kemoterapi fase induksi pada bulan Juni-November 2019 di poliklinik Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM Kiara.

**Hasil.** Terdapat peningkatan kadar median MDA saat awal fase induksi dan terjadi penurunan MDA secara bermakna saat selesai fase induksi pada kelompok plasebo. Terdapat peningkatan median enzim transaminase (AST dan ALT) saat awal fase induksi dan terjadi penurunan delta median AST secara bermakna saat selesai fase induksi pada kelompok plasebo. Insiden demam neutropenia (per episode) ditemukan hampir sama pada kelompok vitamin E dan kelompok plasebo.

**Kesimpulan.** Vitamin E tidak terbukti secara bermakna memperbaiki kadar MDA, enzim transaminase, dan insiden demam neutropenia pada penderita LLA fase induksi. **Sari Pediatri** 2022;23(6):402-8

**Kata kunci:** vitamin E, kadar oksidan, leukemia limfoblastik akut

## Effects of Vitamin E on Oxidant Level during Induction Phase Chemotherapy of Acute Lymphoblastic Leukemia

Dewi Anggraeni, Hikari Ambara Sjakti, Bernie Endyarni Medise

**Background.** Children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia are associated with free radical production may affect the antioxidant status at diagnosis and during treatment. Vitamin E plays an important role to prevent oxidative damage in the cell by quenching free radicals.

**Objective.** To identify effects of vitamin E in oxidant level, serum levels of liver enzymes, and incidence of febrile neutropenia before and after induction phase chemotherapy of ALL.

**Methods.** A randomized double-blind controlled trial of vitamin E compared with placebo in ALL during induction phase chemotherapy between June-November 2019 at Hematology Oncology clinic, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Cipto Mangunkusumo Hospital, Kiara.

**Results.** The median MDA level was increased in the early induction phase and significantly decrease after induction phase in placebo group. The median serum levels of liver enzymes was increased in the early induction phase and the delta median of AST level was significantly decreased after induction phase in placebo group. Incidence of febrile neutropenia (each episode) was not much different in vitamin E and placebo groups.

**Conclusions.** Vitamin E does not significantly can improve MDA levels, serum levels of liver enzymes, and incidence of febrile neutropenia in the induction phase of ALL. **Sari Pediatri** 2022;23(6):402-8

**Keywords:** vitamin E, oxidant level, acute lymphoblastic leukemia

---

**Alamat korespondensi:** Dewi Anggraeni. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jalan Diponegoro 71 Jakarta 10430. Email: [dewi77.anggraeni@gmail.com](mailto:dewi77.anggraeni@gmail.com).

**L**eukemia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan pada anak yang paling sering ditemukan.<sup>1-4</sup> Data Divisi Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (IKA FKUI RSCM) tahun 2015 sampai 2016 didapatkan 207 kasus LLA.<sup>5</sup> Sel leukemia memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) lebih tinggi dibandingkan sel normal sehingga menyebabkan stres oksidatif sejak awal diagnosis dan selama pemberian kemoterapi. Hal ini mengakibatkan terjadi peningkatan kadar oksidan, penurunan kadar antioksidan, peningkatan enzim transaminase, dan pemanjangan durasi demam neutropenia.<sup>9-11</sup>

Stres oksidatif tinggi juga meningkatkan akumulasi ROS yang salah satu produk sekundernya adalah *malondialdehyde* (MDA).<sup>12-14</sup> Zainulabdeen JA<sup>15</sup> menunjukkan kadar MDA lebih tinggi pada penderita LLA. Al-Tonbary dkk<sup>14</sup> menunjukkan peningkatan kadar stres oksidatif saat diagnosis dan sesudah kemoterapi fase induksi pada penderita LLA. Rasool dkk<sup>10</sup> menunjukkan peningkatan stres oksidatif dan penurunan antioksidan pada penderita LLA. Kennedy dkk<sup>16</sup> menemukan penurunan kadar antioksidan pada penderita LLA selama 6 bulan pertama kemoterapi.

Vitamin E yang dikenal sebagai antioksidan berperan mencegah kerusakan oksidatif pada struktur sel lewat reaksi pemecahan radikal bebas dan pemeliharaan struktur membran sel.<sup>17,18</sup> Marco dkk<sup>19</sup> menemukan rerata kadar vitamin E serum tidak berbeda jauh antara 20 penderita LLA dan 87 orang kelompok kontrol. Ray dkk<sup>20</sup> dan Malvy dkk<sup>21</sup> menunjukkan kadar vitamin E sangat rendah pada penderita leukemia. El-Sabahgh dkk<sup>4</sup> dan Battisti dkk<sup>22</sup> menemukan kadar vitamin E lebih rendah pada penderita LLA baru terdiagnosis dan setelah pengobatan disertai peningkatan kerusakan oksidatif.

Al-Tonbary dkk<sup>14</sup> menemukan pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) 600 mg per hari dan vitamin E 400 IU per hari pada penderita LLA sejak diagnosis sampai akhir kemoterapi intensifikasi sistem saraf pusat dapat menurunkan kadar radikal bebas yang ditunjukkan dengan menurunnya kadar MDA.

Berdasarkan latar belakang diatas maka tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar MDA dan kadar enzim transaminase pada LLA saat awal dan selesai kemoterapi fase induksi antara kelompok vitamin E dan kelompok plasebo serta mengetahui insiden demam

neutropenia pada LLA selama kemoterapi fase induksi antara kelompok vitamin E dan kelompok plasebo.

## Metode

Desain penelitian adalah uji klinis acak tersamar ganda (*double blind randomized clinical trial*), yaitu membandingkan kelompok yang mendapatkan vitamin E dengan kelompok plasebo pada penderita LLA saat awal dan selesai kemoterapi fase induksi. Penelitian ini menggunakan metode konsekutif dan dilakukan pada bulan Juni sampai November 2019 di poliklinik Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM Kiara. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Departemen Patologi Klinik RSCM dan laboratorium SEAMEO RECFON.

Sampel diambil sampai jumlah subyek penelitian pada setiap kelompok terpenuhi sesuai dengan kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua penderita LLA usia 0 sampai 18 tahun yang menjalani kemoterapi fase induksi baik kasus baru maupun kasus yang pernah terdiagnosis sebelumnya, subyek atau orangtua bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah suplementasi antioksidan lain (vitamin A, vitamin C, vitamin D, NAC) satu dosis atau lebih dalam 1 bulan terakhir, diagnosis LLA sel T.

Subyek dilakukan pemeriksaan tahap I berupa kadar MDA, enzim transaminase, dan hematologi rutin saat awal kemoterapi fase induksi. Vitamin E yang digunakan adalah sediaan 200 IU (usia 0-3 tahun) dan 400 IU (usia >3 tahun). Plasebo yang digunakan adalah laktosa. Pemeriksaan tahap II dilakukan saat selesai kemoterapi fase induksi. Insiden demam neutropenia dipantau selama fase induksi.

Pengolahan data menggunakan *statistical package for the social sciences* (SPSS) versi 21. Data disajikan dalam bentuk tabel dan narasi secara deskriptif. Data numerik disajikan dalam bentuk *mean* (SB) jika sebaran distribusi data normal atau median (minimum-maksimum) jika sebaran data tidak terdistribusi normal. Efektivitas vitamin E dibanding plasebo terhadap kadar MDA, enzim transaminase, dan hematologi rutin (hemoglobin dan trombosit) diketahui dengan uji *t-test independent* jika sebaran data normal atau uji Mann-Whitney jika sebaran data tidak terdistribusi normal. Nilai *p* dianggap bermakna bila <0,05.

## Hasil

Jumlah sampel didapatkan 26 subyek (kelompok vitamin E dan kelompok plasebo) yang menyelesaikan kemoterapi fase induksi.

Tabel 1 menunjukkan sebagian besar subyek usia 0 sampai 10 tahun (76,92%), jenis kelamin lelaki (53,85%), status gizi baik (69,23%), dan gejala klinis hepatosplenomegali (76,92%). Selama pemantauan didapatkan satu subyek (2,9%) meninggal dunia saat kemoterapi fase induksi minggu kesatu, satu subyek (2,9%) meninggal dunia saat kemoterapi fase induksi minggu kelima dikarenakan infeksi, empat subyek (11,8%) menunda pemberian kemoterapi dikarenakan infeksi berat, satu subyek (2,9%) melanjutkan kemoterapi di RS luar dikarenakan

lebih dekat dengan lokasi tempat tinggal, dan satu subyek (2,9%) menolak melanjutkan kemoterapi.

Tabel 2 menunjukkan median kadar MDA pra fase induksi tidak berbeda jauh pada kelompok plasebo dan kelompok vitamin E dan tidak didapatkan hasil bermakna. Median kadar MDA pasca fase induksi menunjukkan penurunan lebih rendah pada kelompok plasebo dan didapatkan hasil bermakna. Delta median kadar MDA pada kelompok plasebo menunjukkan

penurunan lebih rendah dan tidak didapatkan hasil bermakna. Median AST pra fase induksi lebih tinggi pada kelompok plasebo dan didapatkan hasil bermakna. Median AST pasca fase induksi mengalami penurunan pada kelompok plasebo walaupun tidak didapatkan hasil bermakna. Delta median AST mengalami penurunan lebih rendah pada kelompok plasebo dan didapatkan hasil bermakna. Median ALT pra fase induksi lebih tinggi pada kelompok vitamin E dan tidak didapatkan hasil bermakna. Median ALT pasca fase induksi mengalami peningkatan pada kelompok vitamin E dan kelompok plasebo dan tidak didapatkan hasil bermakna. Delta median ALT mengalami penurunan lebih rendah pada kelompok plasebo dan tidak didapatkan hasil bermakna.

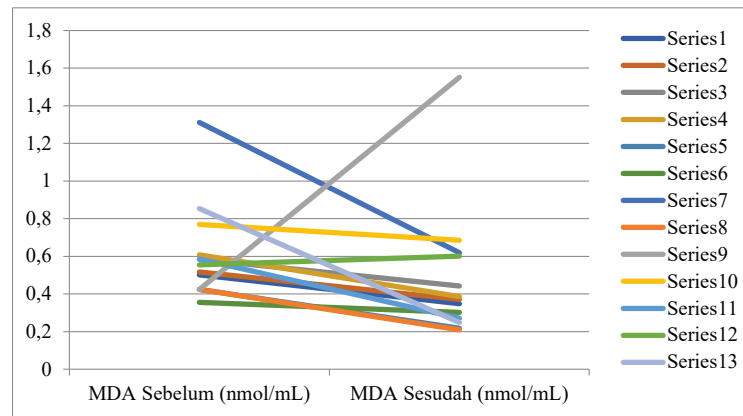
Gambar 1 menunjukkan sebagian besar subyek pada kelompok vitamin E (84,62%) mengalami penurunan kadar MDA saat selesai kemoterapi fase induksi.

Gambar 2 menunjukkan lebih banyak subyek pada kelompok plasebo (92,31%) mengalami penurunan kadar MDA saat selesai kemoterapi fase induksi.

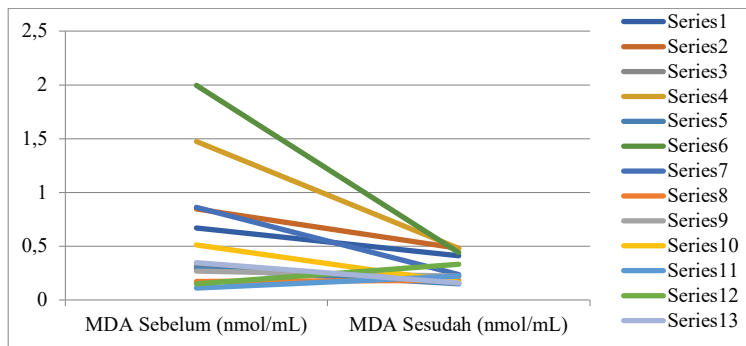
Tabel 3 menunjukkan median nilai leukosit pra fase induksi lebih rendah pada kelompok vitamin E dan tidak didapatkan hasil bermakna. Median nilai leukosit pasca fase induksi menunjukkan peningkatan pada

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kelompok vitamin E n (%)	Kelompok plasebo n (%)
Usia (tahun)		
0-10	10 (76,9)	10 (76,9)
>10	3 (23,1)	3 (23,1)
Jenis kelamin		
Lelaki	9 (69,2)	5 (38,5)
Perempuan	4 (30,8)	8 (61,5)
Status gizi		
Buruk	2 (15,4)	1 (7,7)
Kurang	0 (0,0)	5 (38,5)
Baik	11 (84,6)	7 (53,8)
Protokol kemoterapi		
Risiko biasa	2 (15,4)	6 (46,2)
Risiko tinggi	11 (84,6)	7 (53,8)
Gejala klinis		
Hepatomegali	1 (7,7)	2 (15,4)
Splénomegali	2 (15,4)	0 (0,0)
Hepatosplenomegali	9 (69,2)	11 (84,6)



Gambar 1. Perubahan kadar MDA pra dan pasca pada kelompok vitamin E



Gambar 2. Perubahan kadar MDA pra dan pasca pada kelompok plasebo

Tabel 2. Kadar MDA, AST, dan ALT berdasarkan kelompok vitamin E dan kelompok plasebo

Variabel	Kelompok vitamin E	Kelompok plasebo	P
MDA pra ( $\mu\text{mol/L}$ ), Median (min-maks)	0,55 (0,11-1,47)	0,51 (0,17-2,00)	0,801*
MDA pasca ( $\mu\text{mol/L}$ ), Median (min-maks)	0,41 (0,15-1,55)	0,23 (0,16-0,44)	<b>0,034*</b>
Delta MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ), Median (min-maks)	-0,15 (-1)-(1,13)	-0,19 (-1,56)-(0,01)	0,479*
AST pra (U/L), Median (min-maks)	29 (13-59)	42,9 (17-363)	<b>0,026*</b>
AST pasca (U/L), Median (min-maks)	33 (21-58)	27 (14-130)	0,287*
Delta AST (U/L), Median (min-maks)	1,00 (-13)-(30)	-12 (38)-(372)	<b>0,014*</b>
ALT pra (U/L), Median (min-maks)	39 (12-229)	21 (8-526)	0,511*
ALT pasca (U/L), Median (min-maks)	56 (22-95)	35 (21-112)	0,139*
Delta ALT (U/L), Median (min-maks)	18 (-152)-(50)	14 (-502)-(55)	0,724*

\*Uji Mann Whitney

Tabel 3. Nilai leukosit berdasarkan kelompok vitamin E dan kelompok plasebo

Variabel	Kelompok vitamin E	Kelompok plasebo	P
Nilai leukosit pra (/ $\mu$ L), Median (min-maks)	440 (1200-189700)	20200 (1780-222570)	0,153*
Nilai leukosit pasca (/ $\mu$ L), Median (min-maks)	7930 (3390-42140)	5940 (3150-13540)	0,243*
Delta nilai leukosit (/ $\mu$ L), Median (min-maks)	2770 (-179580)-(993900)	-14690 (-216630-11160)	0,081*

\*Uji Mann Whitney

Tabel 4. Insiden demam neutropenia (per episode) berdasarkan kelompok vitamin E dan kelompok plasebo

Demam neutropenia	Kelompok vitamin E n (%)	Kelompok plasebo n (%)
Ya	4 (15,4)	3 (11,5)
Tidak	9 (34,6)	10 (38,5)

kelompok vitamin E serta penurunan pada kelompok plasebo dan tidak didapatkan hasil bermakna. Delta median nilai leukosit menunjukkan penurunan lebih rendah pada kelompok plasebo dan tidak didapatkan hasil bermakna.

Tabel 4 menunjukkan insiden demam neutropenia (per episode) selama kemoterapi fase induksi didapatkan 4 (15,4) subyek pada kelompok vitamin E dan 3 (11,5) pada kelompok plasebo.

## Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk melihat pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar MDA dan enzim transaminase pada penderita LLA saat awal dan selesai kemoterapi fase induksi serta insiden demam neutropenia selama kemoterapi fase induksi. Pada penelitian didapatkan kelompok usia terbanyak adalah usia 0 sampai 10 tahun (76,92%). Lustosa de Sousa dkk<sup>34</sup> menemukan penderita LLA terbanyak di Brazil berada pada rentang usia 1 sampai 9 tahun (75%). Tan dkk<sup>35</sup> menemukan 75,6% penderita LLA usia <10 tahun. Pada penelitian ditemukan rasio lelaki:perempuan sebesar 1,2:1. Erdmann dkk<sup>36</sup> menemukan rasio lelaki:perempuan sebesar 1,2 sampai 2:1. Tan dkk<sup>35</sup> menemukan rasio lelaki:perempuan sebesar 1,4:1. Lustosa de Sousa dkk<sup>34</sup> menemukan rasio lelaki:perempuan sebesar 1,9:1. Pada penelitian didapatkan status gizi penderita LLA didapatkan

terbanyak gizi baik (69,23%). Tan dkk<sup>35</sup> menemukan gizi baik (58,5%). Perez dkk<sup>37</sup> juga menemukan gizi baik (64,7%). Pada penelitian didapatkan hepatomegali (11,54%), splenomegali (7,69%), hepatomegali dan splenomegali (76,92%). Lustosa de Sousa dkk<sup>34</sup> menemukan gejala klinis yang sering ditemukan diantaranya adalah hepatomegali dan splenomegali.

Pada penelitian ini kelompok vitamin E dan kelompok plasebo berasal dari populasi penderita LLA sehingga didapatkan kadar MDA yang hampir sama karena telah terjadi stres oksidatif saat awal diagnosis akibat ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dengan aktivitas antioksidan.<sup>2,17</sup> Pada kelompok vitamin E ditemukan lebih banyak penderita LLA risiko tinggi dengan kondisi stres oksidatif yang diperberat salah satunya akibat pemberian kemoterapi. Al-Tonbary dkk<sup>14</sup> menunjukkan penderita LLA yang mendapat vitamin E dosis 400 IU per hari dan NAC dosis 600 mg per hari menunjukkan penurunan kadar MDA saat selesai fase induksi walaupun secara statistik tidak bermakna.

Pemberian kemoterapi fase induksi risiko tinggi yang lebih agresif mengakibatkan kerusakan membran sel hepatosit lebih berat sehingga terjadi peningkatan kadar enzim transaminase serum.<sup>29,30</sup> Al-Tonbary dkk<sup>14</sup> menemukan peningkatan kadar AST dan ALT pada penderita LLA yang mendapat kemoterapi. Penderita LLA yang diberikan vitamin E dosis 400 IU per hari dan NAC dosis 600 mg per hari menunjukkan penurunan kadar enzim transaminase secara bermakna saat selesai fase induksi.



Almeida dkk<sup>38</sup> menemukan kejadian anemia, leukopenia, dan trombositopenia pada kelompok penderita LLA. Hipoksia akibat anemia diduga memiliki korelasi dengan penurunan kadar beberapa antioksidan dan kerusakan oksidatif yang mengakibatkan disfungsi seluler dan kematian sel.<sup>2,4</sup> Pada penelitian ini didapatkan perbaikan delta mean hemoglobin dan delta mean trombosit saat selesai kemoterapi fase induksi. Hal tersebut masih mungkin disebabkan karena pengaruh pemberian transfusi saat menjalani kemoterapi fase induksi sehingga dapat menjadi perancu dalam penilaian hasil penelitian.

Pada penelitian ini didapatkan insiden demam neutropenia (per episode) selama kemoterapi fase induksi tidak jauh berbeda antara kelompok vitamin E dan kelompok plasebo. Hal tersebut disebabkan karena lebih banyak penderita LLA risiko tinggi yang mendapat kemoterapi lebih agresif dengan toksisitas lebih tinggi dibandingkan LLA risiko biasa. Kemoterapi akan membunuh sel-sel leukemia, menghasilkan radikal bebas, serta menekan sistem hematopoiesis normal. Al-Tonbary dkk<sup>14</sup> menunjukkan komplikasi hematologi termasuk hipoplasia sumsum tulang dan demam neutropenia mengalami penurunan secara bermakna pada penderita LLA yang mendapat vitamin E dosis 400 IU per hari dan NAC dosis 600 mg per hari selama kemoterapi fase induksi.

## Kesimpulan

Kadar median MDA lebih tinggi saat awal kemoterapi fase induksi pada kelompok vitamin E serta kelompok plasebo dan mengalami penurunan bermakna saat selesai kemoterapi fase induksi pada kelompok plasebo. Kadar median enzim transaminase meningkat bermakna saat awal kemoterapi fase induksi pada kelompok vitamin E serta kelompok plasebo dan mengalami penurunan pada delta median AST saat selesai kemoterapi fase induksi pada kelompok plasebo. Insiden demam neutropenia (per episode) lebih tinggi pada kelompok vitamin E.

## Saran

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jangka waktu lebih lama guna menilai kadar antioksidan secara berkala pada penderita LLA selama menjalani kemoterapi.

## Daftar pustaka

1. Permono B, Ugrasena IDG, Supriyadi E. Leukemia akut. Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena IDG. Edisi revisi. Buku ajar hematologi onkologi anak. Balai Penerbit IDAI; 2018.h.276-87.
2. Assi SH, Al-Husain RS. Study of protective effect of glutathione peroxidase (GSH-Px), vitamin E, and selenium on Iraqi children with leukemia. *J Biotechnol Res Cent* 2014;8:15-21.
3. Stephen P, Hunger MD, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N England J Med* 2015;37:1541-52.
4. El Sabagh ME, Ramadan KS, El-slam IMA, Ibrahim AM. Antioxidants status in acute lymphoblastic leukemic patients. *Am J Med Sci* 2012;1:1-6.
5. Data pasien leukemia limfoblastik akut tahun 2015-2016. Divisi Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM.
6. Carew JS, Zhou Y, Albitar M, Carew JD, Keating MJ, Huang P. Mitochondrial DNA mutation in primary leukemia cells after chemotherapy: Clinical significance and therapeutic implications. *Leukemia* 2003;17:1437-47.
7. Izymunov DS, Domnina LV, Nepryakhina OK, AV Avetisyan AV. Mitochondria as source of reactive oxygen species under oxidative stress, study with novel mitochondria targeted antioxidants the "skulachev-ion" derivatives. *Biochemistry* 2010;75:123-9.
8. Jovanovic JM, Nikolic RS, Kocic GM, Krstic NS, Krsmanovic MM. Glutathione protects liver and kidney tissue from cadmium and lead-provoked lipid peroxidation. *J Serb Chem Soc* 2013;78:197-207.
9. Conklin DA. Chemotherapy-associated oxidative stress: Impact on chemotherapy effectiveness. *Integr Cancer Ther* 2004;3:294-300.
10. 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;22:106-11.
11. Papageorgiou M, Stiakaki E, Dimitriou H. Cancer chemotherapy reduces plasma total antioxidants capacity in children with malignancies. *Leuk Res* 2005;29:11-6.
12. 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.
13. Valko M, Moncol J, Leibfritz D. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2007;39:44-84.
14. Al-Tonbary Y, Samir AA, Maysaa Z, Ayman H. Impact of anti-oxidant status and apoptosis on the induction phase of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2011;16:14-9.
15. Zainulabdeen JA. Correlation between malondialdehyde and metanephrine in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Baghdad Sci J* 2014;11:1217-25.

16. Kennedy DD, Ladas EJ, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM. Antioxidants status decreases in children with acute lymphoblastic leukemia during the first six months of chemotherapy treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:378-85.
17. Mazor D, Abucoider A, Meyerstein N, Kapelushnik J. Antioxidant status in pediatric lymphocytic leukemia (ALL) and solid tumor: The impact of oxidative stress. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:613-5.
18. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 2003;22:118-23.
19. Marco N, Gimferrer E, Mestres J, dkk. Vitamin E serum levels in patients with leukemia, lymphoma, and myeloma. *Eur J Epidemiol* 1997;13:853-4.
20. Ray G, Husain SA. Oxidants, antioxidants, and carcinogenesis. *Indian J Exp Biol* 2002;40:1213-32.
21. Malvy DJ, Burtschy B, Arnaud J, dkk. Serum beta carotene and antioxidant micronutrients in children with cancer. The "Cancer in children and antioxidant micronutrients" French study group. *Int J Epidemiol* 1993;22:761-71.
22. Battisti V, Maders LDK, Bagatini MD, dkk. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. *Clin Biochem* 2008;41:511-8.
23. O'connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infection deaths on UKLLA 2003. *Blood* 2014;124:1056-61.
24. 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. Doi: 10.5772/54455.
25. Asfour IA, Ayoub MS, El-Ghammaz AMS, Khalifa IM. Zinc and malondialdehyde levels among Egyptian patients with acute myeloid leukemia and their relation with disease phenotype and genotype. *Egypt J Haematol* 2014;40:153-7.
26. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry* 2006;52:601-23.
27. Sudewi NP, Tumbelaka AR, Windiastuti E. Kejadian demam neutropenia pada keganasan. *Sari Pediatri* 2007;8:68-72.
28. Kamima K, Gatot D, Hadinegoro SR. Profil antioksidan dan oksidan pada anak dengan leukemia limfoblastik akut pada kemoterapi fase induksi (studi pendahuluan). *Sari Pediatri* 2009;11:282-8.
29. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity secondary to chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2:95-102.
30. Kaplowitz N. Mechanism of liver cell injury. *J Hepatol* 2000;32:39-47.
31. Das S. Vitamin E in the genesis and prevention of cancer. *Acta Oncol* 1994;33:615-9.
32. Luc Geeraert. Vitamin E during cancer treatment. *The CAM-Cancer Consortium* 2015:1-11.
33. Pujari KN, Jadkar SP, Zende PD, Kulkarni A, Tuljapurkar. Quantitative variation of vitamin E levels in leukemias. *Int J Pharm Bio Sci* 2012;2:47-52.
34. 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 Hemoter* 2015;37:223-9.
35. 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.
36. Erdmann F, Kielkowski D, Schonfeld SJ, Kellet P, Stanulla M, Dickens C, Kaatsch P, Singh E, Schuz J. Childhood cancer incidence patterns by race, sex, and age for 2000-2006: a report from the South African National Cancer Registry. *Int J Cancer* 2014;136:2628-39.
37. Perez JCJ, Gonzales LO, Garza HJL, Aguirre GH, Garza VE, Almaguer GD. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern Mexico: a 5-year experience. *Pediatr Blood and Cancer* 2008;50:506-8.
38. Almeida MB, Carrilho E, Nixdorf SI. 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.