

Fungsi Hati Anak Leukemia Limfoblastik Akut dalam Kemoterapi Fase Induksi berdasarkan Usia dan Status Gizi

Syahzalya Anggraini,¹ Amirah Zatil Izzah,² Fika Tri Anggraini,³ Yustini Alioes,⁴ Tuti Handayani⁵

¹Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, ³Departemen Fisiologi, ⁴Departemen Biokimia, ⁵Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Latar belakang. Kemoterapi merupakan pengobatan utama pada anak leukemia limfoblastik akut (LLA). Kemoterapi fase induksi adalah kemoterapi pertama yang membunuh 95-98% sel leukemik. Pemberian kemoterapi menyebabkan kerusakan hati ditandai dengan peningkatan kadar enzim transaminase dan dapat disertai peningkatan kadar bilirubin. Faktor yang mempengaruhi pengobatan LLA, di antaranya usia dan status gizi.

Tujuan. Melihat gambaran kadar enzim transaminase dan bilirubin pada anak LLA berdasarkan usia dan status gizi pada kemoterapi fase induksi.

Metode. Penelitian deskriptif retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling* pasien anak LLA di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang, periode September 2022 sampai Agustus 2023. Data demografis, SGOT, SGPT, dan bilirubin total pasien didapatkan melalui rekam medis.

Hasil. Penelitian ini mendapatkan sebanyak 49 sampel, dengan mayoritas responden adalah perempuan (53,1%), usia <10 tahun (65,3%) dan status gizi normal (77,6%). Cenderung terjadi peningkatan ringan SGOT (65,3%) dan SGPT (49%) serta kadar normal bilirubin (49%) pada kemoterapi fase induksi. Kadar SGOT dan SGPT cenderung mengalami peningkatan ringan pada semua kelompok status gizi. Pada 4 anak *overweight* ditemukan peningkatan berat SGOT (25%) dan SGPT (50%). Kadar bilirubin cenderung normal pada setiap status gizi, tetapi meningkat sedang pada *overweight* (75%). Peningkatan kadar SGOT dan SGPT cenderung ringan pada setiap kelompok usia. Bilirubin meningkat sedang pada anak ≥10 tahun (53%).

Kesimpulan. Pada umumnya SGOT dan SGPT mengalami peningkatan kadar ringan serta bilirubin dalam kadar normal pada anak LLA selama kemoterapi fase induksi. Peningkatan berat SGOT, SGPT dan bilirubin ditemukan pada *overweight* dan usia ≥10 tahun. **Sari Pediatri** 2024;26(3):131-6

Kata kunci: anak, leukemia, limfoblastik, akut, induksi, bilirubin

Liver Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia during Induction Phase Chemotherapy Based on Age and Nutritional Status

Syahzalya Anggraini,¹ Amirah Zatil Izzah,² Fika Tri Anggraini,³ Yustini Alioes,⁴ Tuti Handayani⁵

Background. Chemotherapy is the main treatment for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Induction phase chemotherapy is the first chemotherapy that kills 95-98% of leukemia cells. Chemotherapy administration causes liver damage characterized by increased levels of transaminase enzymes and possibly increase in bilirubin levels. Factors affecting the ALL treatment include age and nutritional status.

Objective. To examine the transaminase enzyme and bilirubin levels in children with ALL based on age and nutritional status during the induction phase chemotherapy.

Methods. Retrospective descriptive study with a cross-sectional approach. The sampling was done through total sampling of children with ALL at RSUP Dr. M. Djamil Padang from September 2022 to August 2023. Demographic data, AST, ALT and total bilirubin levels were obtained from patients' medical records.

Result. The study obtained a total of 49 samples, with predominantly occurred in females (53.1%) aged <10 years (65.3%) and with normal nutritional status (77.6%). There was mild increases in AST (65.3%) and ALT (49%), with bilirubin levels in normal (49%). AST and ALT levels tended to mildly increased in all nutritional status groups Among four overweight children, severe increases were found in AST (25%) and ALT (50%). Bilirubin levels tended to be normal in every nutritional status, but moderately increase in *overweight* (75%). The increase in AST and ALT levels tended to be mild across all age groups. Bilirubin levels moderately increased in children ≥10 years old (53%).

Conclusion. In general, AST and ALT tended mild increases in levels, while bilirubin remained within normal levels in children with ALL during the induction phase. Severe increases in AST, ALT, and bilirubin were found in *overweight* and aged ≥10 years. **Sari Pediatri** 2024;26(3):131-6

Keywords: children, acute, lymphoblastic, leukemia, induction, bilirubin

Alamat korespondensi: Amirah Zatil Izzah. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Unand, Jl. Limau Manis Padang, Sumatera Barat 25163. Email: amirah@med.unand.ac.id

Leukemia merupakan penyakit keganasan tersering pada anak dan remaja, mencakup hampir sepertiga kejadian kanker pada anak. Sekitar tiga perempat kasus leukemia pada anak merupakan leukemia limfoblastik akut (LLA).¹ Penyakit keganasan LLA pada hematologi ditandai dengan peningkatan jumlah sel limfoid yang belum berkembang sempurna pada sumsum tulang, darah tepi, dan organ limfatik. Penyakit ini paling sering terjadi pada anak usia di bawah 20 tahun, dengan puncak kejadian pada usia 2-5 tahun.² Di Amerika Serikat, sekitar 3.100 anak didiagnosis dengan LLA setiap tahun, dengan insidensi 3,7-4,9 kasus per 100.000 anak usia di bawah 20 tahun.³ American Cancer Society memperkirakan kasus baru LLA di tahun 2023 akan mencapai 6.540, dengan angka kematian 1.390 kasus.⁴ Di Indonesia, angka kejadian LLA pada anak mencapai 4,32 per 100.000 anak.⁵

Kemoterapi menjadi tata laksana utama pada anak LLA. Selama masa pengobatan, fase kemoterapi dikelompokkan menjadi fase induksi, konsolidasi, intensifikasi, dan rumatan (*maintenance*). Fase induksi bertujuan untuk membersihkan 95-98% sel-sel leukemik yang ada di sumsum tulang yang berlangsung selama 4-6 minggu dengan memberikan tiga sampai empat jenis obat sitostatika yang berbeda terdiri dari prednison, vinkristin, L-asparaginase, daunorubisin, dan metotreksat intratekal.⁶

Kemoterapi adalah jenis terapi sistemik. Kemoterapi akan berjalan melalui aliran darah untuk mencapai sel kanker di seluruh tubuh, salah satunya ialah melewati organ hati. Di dalam hati obat akan mengalami dua proses metabolisme, yaitu detoksifikasi (biotransformasi) dan bioaktivasi. Proses detoksifikasi merupakan proses metabolisme yang mengubah toksikan menjadi kurang toksik atau tidak toksik dengan mengubah tingkat kelarutan zat toksik dalam air agar mudah diekskresikan dari tubuh. Proses tersebut menyebabkan kerusakan pada sel hati.⁷ Pemantauan terhadap kerusakan sel hati akibat kemoterapi dapat dilakukan dengan pemeriksaan uji faal hati antara lain pemeriksaan kadar enzim transaminase yaitu Serum Glutamat Piruvat Transferase (SGPT) dan Serum Glutamat Oksaloasetat Transferase (SGOT) serta kadar bilirubin. Peningkatan kadar enzim transaminase disebabkan perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hati sehingga digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (hepatoseluler).⁸ Hepatotoksitas akibat kemoterapi yang menyebabkan tingginya kadar enzim hati dapat

menyebabkan penurunan dosis, penundaan bahkan hingga pemberhentian kemoterapi.⁹

Terapi yang diberikan pada anak dengan LLA memiliki faktor prognosis yang memengaruhi pengobatannya, di antaranya usia dan status gizi anak, anak dengan usia di bawah satu tahun atau di atas sepuluh tahun memiliki prognosis lebih buruk. Menurut penelitian Egnell dkk¹⁰ obesitas dikaitkan dengan hasil prognosis yang buruk pada anak LLA. Usia dan status gizi dikaitkan dengan peningkatan kerentanan kerusakan sel hati akibat metabolisme kemoterapi di hati.

Tujuan penelitian ini untuk melihat gambaran kadar enzim transaminase dan bilirubin pada anak LLA berdasarkan usia dan status gizi pada kemoterapi fase induksi.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif observasional retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* dari data sekunder yaitu data rekam medis anak leukemia limfoblastik akut di bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang, mulai dari September 2022 – Agustus 2023. Didapatkan 49 sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu anak dengan usia 0-18 tahun, anak yang telah menyelesaikan kemoterapi fase induksi, dan terdapat hasil pemeriksaan laboratorium kimia darah pada rekam medis. Adapun kriteria eksklusi adalah anak yang tidak menyelesaikan kemoterapi fase induksi dan pasien anak yang tidak memiliki kelengkapan rekam medis. Penelitian ini telah memperoleh lolos kaji etik dari Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan Nomor: DP.04.03/D.XVI. IX/34/2024.

Pengambilan data dari rekam medis mencakup jenis kelamin, usia, status gizi, kelompok risiko, kadar SGOT, kadar SGPT, dan kadar bilirubin total. Kadar SGOT, SGPT, dan bilirubin total yang diambil adalah kadar tertinggi selama kemoterapi fase induksi yang dibagi menjadi 4 tingkatan berdasarkan peningkatan kadar yaitu normal, ringan, sedang, berat. Kadar normal SGOT yaitu 5-40 U/L, SGPT 5-35 U/L, dan bilirubin total 0,3 mg - 1 g/dL.¹¹ Tingkatan peningkatan kadar SGOT dan SGPT diklasifikasikan sebagai ringan saat kadar >2 - <5× BAN (Batas Atas Normal), sedang >5 -

<15× BAN, berat >15× BAN.¹² Tingkatan peningkatan bilirubin diklasifikasikan ringan saat kadar >1 - 1,5× BAN, sedang >1,5 - 3× BAN, berat >3× BAN.¹³

Data dianalisis menggunakan analisis univariat disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase.

Hasil

Subjek penelitian didapatkan sebanyak 59 orang dengan 10 orang tidak memenuhi kriteria penelitian akibat tidak menyelesaikan kemoterapi fase induksi karena meninggal maupun mengabaikan kemoterapi. Dengan demikian, terdapat 49 sampel yang memenuhi kriteria inklusi Karakteristik sampel dari penelitian ini tertera pada Tabel 1. Berdasarkan karakteristik didapatkan jenis kelamin anak terbanyak yang mengalami LLA adalah perempuan (53,1%). Kelompok usia yang mendominasi kasus LLA yaitu kelompok usia <10 tahun (65,3%). Sebagian besar status gizi anak LLA berstatus gizi normal (77,5%). Berdasarkan respon pengobatan anak terhadap kemoterapi banyak yang termasuk dalam kelompok risiko tinggi (71,4%).

Tabel 2 menunjukkan selama kemoterapi fase induksi mayoritas pasien mengalami peningkatan ringan kadar SGOT (65%) dan kadar SGPT (49%), tetapi kadar bilirubin tetap dalam kadar normal (49%). Peningkatan kadar tertinggi SGOT dan bilirubin paling

banyak terjadi setelah pemberian obat kemoterapi minggu ke-6 (27%), sedangkan peningkatan tertinggi kadar SGPT banyak terjadi setelah kemoterapi minggu ke-1 (28%).

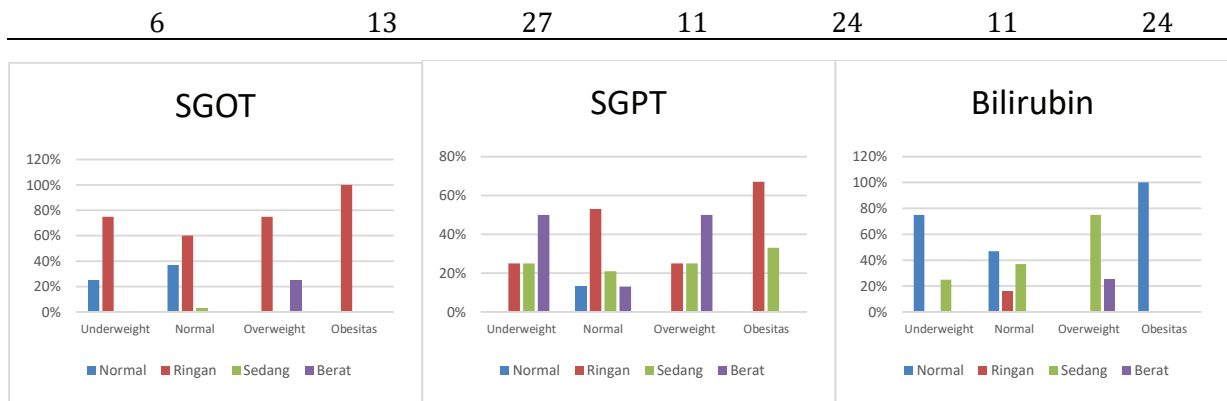
Gambar 1 menunjukkan kadar SGOT mayoritas mengalami peningkatan kadar ringan pada setiap kelompok status gizi, tetapi terdapat peningkatan berat pada anak *overweight* (25%). Kadar SGPT pada setiap status gizi mayoritas mengalami peningkatan kadar ringan, namun didapatkan terjadi peningkatan berat pada status gizi *underweight* (50%) dan *overweight*

Tabel 1. Karakteristik pasien LLA

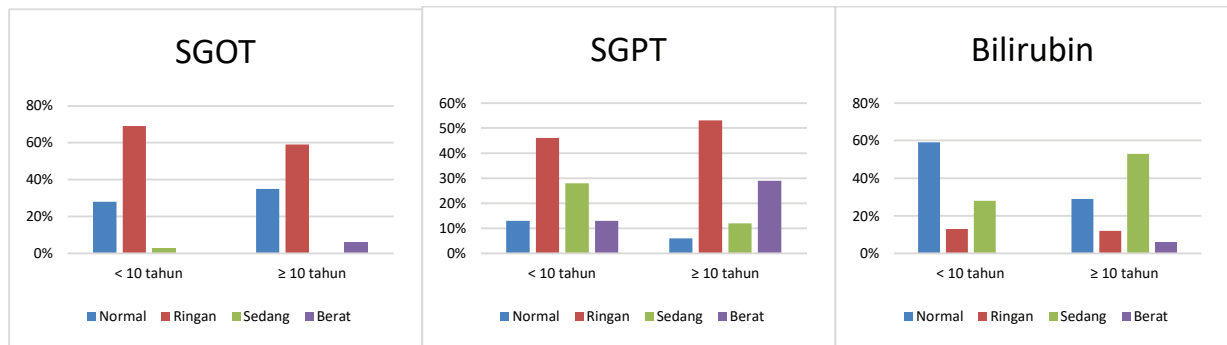
Karakteristik	Frekuensi (n=49)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	23	46,9
Perempuan	26	53,1
Usia (tahun)		
<10	32	65,3
≥10	17	34,7
Status gizi		
<i>Underweight</i>	4	8,2
Normal	38	77,5
<i>Overweight</i>	4	8,2
Obesitas	3	6,1
Kelompok risiko		
Biasa	14	28,6
Tinggi	35	71,4

Tabel 2. Kadar dan waktu tertinggi kadar SGOT, SGPT dan bilirubin pada anak LLA saat kemoterapi fase induksi

Kadar	SGOT		SGPT		Bilirubin	
	n	%	n	%	n	%
Kadar						
Normal	15	31	5	10	24	49
Ringan	32	65	24	49	6	12
Sedang	1	2	11	23	18	37
Berat	1	2	9	18	1	2
Waktu kadar tertinggi (minggu ke-)						
1	10	20	14	28	5	10
2	3	6	6	12	7	14
3	6	12	3	6	8	16
4	4	8	5	10	9	18
5	13	27	10	20	9	18
6	13	27	11	24	11	24



Gambar 1. Kadar SGOT, SGPT, dan bilirubin pada anak LLA pada kemoterapi fase induksi berdasarkan status gizi di RSUP Dr. M. Djamil Padang



Gambar 2. Kadar SGOT, SGPT, dan bilirubin pada anak LLA pada kemoterapi fase induksi berdasarkan kelompok usia di RSUP Dr. M. Djamil Padang

(50%). Kadar bilirubin mayoritas normal pada setiap kelompok status gizi. Peningkatan kadar berat bilirubin terjadi pada status gizi *overweight* (25%).

Gambar 2 menunjukkan sebagian besar kelompok usia <10 tahun dan lebih dari 10 tahun mengalami peningkatan ringan pada kadar SGOT (69%) dan SGPT (46%) pada kemoterapi fase induksi. Pada kelompok usia <10 tahun, banyak anak memiliki kadar bilirubin normal. Sementara kelompok usia ≥10 tahun ke atas, ditemukan banyak anak dengan peningkatan kadar bilirubin sedang (53%).

Pembahasan

Studi ini mendapatkan pasien LLA dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin laki-laki. Usia pasien

LLA terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini yaitu pada usia <10 tahun. Status gizi anak LLA terbanyak yaitu gizi normal diikuti dengan status gizi *underweight* dan *overweight* serta anak dengan status gizi obesitas didapatkan paling sedikit.

Kadar SGOT yang didapatkan selama penelitian anak LLA pada kemoterapi fase induksi didapatkan banyak yang mengalami peningkatan kadar ringan dengan jumlah 32 orang (65,3%) dan kenaikan kadar SGPT terbanyak pada peningkatan kadar ringan sebanyak 24 orang (49%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kamima K. dkk. yang menemukan hasil peningkatan kadar SGOT dan SGPT paling banyak yaitu peningkatan ringan sebanyak 50%.¹⁴ Pada fase induksi anak LLA, terdapat 24 anak (49%) dengan kadar bilirubin dalam batas normal 18 anak (36,7%) mengalami peningkatan kadar bilirubin sedang, 6 anak (12,2%) mengalami peningkatan kadar bilirubin

ringan dan 1 anak (2%) mengalami peningkatan kadar bilirubin berat. Penelitian Ariawati dkk¹⁵ di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, juga menemukan peningkatan pada kadar SGOT dan SGPT, tetapi tidak menemukan adanya peningkatan bilirubin pada saat kemoterapi fase induksi. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT tertinggi terjadi setelah pemberian kemoterapi minggu ke-2 dengan kadar 308 dan 485 U/L (7-12 × batas normal / peningkatan sedang). Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar SGOT dan SGPT tertinggi terjadi setelah kemoterapi ke-6 dengan kadar 520 U/L dan 820 U/L.

Pada fase induksi, obat sitotoksik yang digunakan adalah metotreksat, vinkristin, daunorubisin dan L-asparaginase. Obat tersebut dapat menyebabkan hepatotoksitas pada anak, terutama metotreksat dan L-asparaginase. Metotreksat dan L-asparaginase menyebabkan cedera hati dengan memberikan toksisitas secara langsung.¹⁶ Mekanisme cedera hati secara langsung oleh metotreksat berhubungan dengan biosintesis purin dan pirimidin yang menurunkan cadangan folat hati sehingga menyebabkan hepatotoksitas.¹⁶ Ketika diberikan dalam intravena dan jangka panjang, metotreksat dikaitkan dengan peningkatan enzim hati serum yang sering tetapi ringan serta dapat menyebabkan cedera hati kronis. Peningkatan kadar enzim transaminase dan bilirubin akibat metotreksat terjadi secara sementara dan biasanya muncul dalam penggunaan dosis tinggi setelah 12-24 jam pertama.

Pemberian L-asparaginase akan memengaruhi secara langsung sintesis protein dan menyebabkan penghambatan pada sintesis DNA dan RNA yang pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit. Cedera hati yang disebabkan oleh asparaginase timbul dengan cepat berkaitan dengan dosis serta jarang disertai dengan gejala imunologis biasanya dalam waktu 9 sampai 21 hari. Peningkatan kadar fungsi hati yang disebabkan oleh L-asparaginase terjadi ringan dan biasanya sementara.¹⁶ Pola dominan yang mencerminkan cedera/kerusakan hepatoseluler yaitu peningkatan kadar SGOT dan SGPT bisa diikuti dengan adanya peningkatan atau tidak kadar bilirubin.

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase merupakan enzim yang utamanya ditemukan di dalam hepatosit dan spesifik untuk melihat adanya hepatotoksitas. Kadar SGOT cenderung lebih tinggi daripada SGPT pada cedera akut, tetapi setelah 24-48 jam kadar SGPT akan menjadi lebih tinggi. Pada umumnya, kerusakan hati yang diinduksi oleh obat-obatan menyebabkan

efek peningkatan aminotransferase, baik secara ringan, sedang atau berat terutama pada peningkatan SGPT. Bilirubin bukan sebagai penanda sintesis hati secara langsung. Pada cedera hati akut yang disebabkan obat-obatan, kadar bilirubin dapat tidak mengalami kenaikan (kadar normal) atau peningkatan bilirubin terjadi apabila kadar SGOT/SGPT sudah mengalami kenaikan.⁸

Pada penelitian ini kadar SGOT dan SGPT cenderung mengalami peningkatan ringan serta bilirubin dalam kadar normal pada status gizi *underweight*, normal dan obesitas. Pada status gizi *overweight* ditemukan peningkatan berat kadar SGOT, SGPT dan bilirubin.

Tingkat status gizi dapat mempengaruhi profil farmakokinetik obat dalam proses penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Kemoterapi dapat menyebabkan kurangnya jaringan adiposa dan jaringan lean (otot, organ dan tulang) sedangkan volume cairan ekstraseluler dapat meningkat yang dapat memodifikasi distribusi obat.¹⁷ Pada anak *underweight* beberapa fungsi hati terganggu terutama pada sitokrom P450 dan 2E1 sehingga klirens obat seperti metotreksat menurun atau dapat meningkatkan reabsorpsi metotreksat di tubulus menyebabkan peningkatan efek samping berupa kerusakan sel hati.

Status gizi lebih dapat meningkatkan risiko penyakit metabolik hati yang disebabkan obat kemoterapi L-asparaginase. Obesitas dan *overweight* memiliki kelebihan lemak yang dapat mengaktifkan respon inflamasi sel adiposit dan jaringan hati. Asparaginase bersifat langsung toksik terhadap hepatosit yang mengakibatkan penghambatan sintesis protein dan ekspor lipoprotein dan lipid, sehingga menyebabkan steatosis dan disfungsi hati. Perlemakan hati dan inflamasi jaringan hati dapat meningkatkan pelepasan SGOT dan SGPT ke aliran darah.¹⁸ Obesitas merupakan faktor risiko dalam peningkatan stres oksidatif yang diinduksi oleh metotreksat sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel hati.

Pada kelompok anak usia di bawah 10 tahun yang menjalani fase remisi induksi, sebagian besar menunjukkan peningkatan ringan pada kadar SGOT dan SGPT, sementara kadar bilirubin umumnya tetap normal. Pada kelompok usia ≥10 tahun paling banyak ditemukan peningkatan ringan kadar SGOT dan kadar SGPT serta peningkatan sedang kadar bilirubin. Penelitian Seo dkk¹⁹ menunjukkan bahwa kurva kadar SGOT cenderung menurun seiring bertambahnya usia, sementara kurva kadar SGPT berbentuk U, menurun hingga usia 14 tahun dan

meningkat seiring bertambahnya usia. Usia anak di atas 10 tahun merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan hepatotoksitas yang disebabkan oleh L-asparaginase dikarenakan adanya multifaktorial dari hormon pertumbuhan saat remaja.²⁰

Kesimpulan

Karakteristik pasien leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang banyak dialami anak dengan jenis kelamin perempuan pada usia <10 tahun dengan status gizi normal. Anak-anak dengan LLA pada fase induksi dapat mengalami peningkatan ringan pada kadar SGOT dan SGPT, dengan kadar bilirubin tetap dalam batas normal. Peningkatan kadar SGOT, SGPT dan bilirubin yang berat cenderung terjadi pada anak dengan status gizi *overweight*. Peningkatan kadar SGOT, SGPT dan bilirubin yang berat juga cenderung terjadi pada anak dengan usia ≥ 10 tahun.

Daftar pustaka

1. American Cancer Society. About Childhood Leukemia. 2022. Diakses pada 2 May 2024. Didapat dari : <http://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/about.html#>
2. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, dkk. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw 2020;18:81-112.
3. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): Health professional version. PDQ Cancer Inf Summ 2022;1-249.
4. Seiter KM. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Oncology. 2023. Diakses pada 10 Oktober 2024. Didapat dari: <https://www.oncology.com>
5. Garniasih D, Susanah S, Sribudiani Y, Hilmanto D. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022;17:1-13.
6. Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena IDG, penyunting. Buku ajar hematologi onkologi anak. Edisi Revisi. Jakarta Pusat: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.h.276-87.
7. Kurniawidjaja LM, Lestari F, Tejamaya M, Ramdhan DH. Konsep dasar toksikologi industri. FKM UI. 2021.h.54-73.
8. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweesedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. World J Hepatol 2021;13:1688-98.
9. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, dkk. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol 2018;130:70-7.
10. Egnell C, Heyman M, Jonson OG, Raja RA, Niinimäki R, Albertsen BK, dkk. Obesity as a Predictor of Treatment-Related Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. Br J Haematol. 2021; 194:481-90.
11. PAPDI. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Keenam. Setiati S, Aiwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF, penyunting. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2014. h.2890.
12. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated liver enzymes in asymptomatic patients – what should i do? J Clin Transl Hepatol 2017;5:394-403.
13. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. Cancer Ther Eval Progr 2017;155. Diakses pada 10 Oktober 2024. Didapat dari: <https://ctep.cancer.gov>
14. Kamima K, Gatot D, Hadinegoro SRS. Profil antioksidan dan oksidan pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut pada kemoterapi fase induksi (studi pendahuluan). Sari Pediatri 2017;11:282.
15. Ariawati K, Windiastuti E, Gatot D. Toksisitas kemoterapi leukemia limfoblastik akut pada fase induksi dan profilaksis susunan saraf pusat dengan metotreksat 1 gram. Sari Pediatri 2007;9:252-8.
16. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2012. Diakses pada 10 Oktober 2024. Didapat dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
17. Tripodi SI, Bergami E, Panigari A, Caissutti V, Brovia C, De Cicco M, dkk. The role of nutrition in children with cancer. Tumori 2023;109:19-27.
18. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escibano Ó. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. Int J Endocrinol 2016;2016:1-12. doi:10.1155/2016/1216783.
19. Seo YJ, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Updated reference ranges for aminotransferase levels of Korean children and young adolescents based on the risk factors for metabolic syndrome. Sci Rep 2022;12:1-16.
20. Hikmat AAF, Andarsini MR, Setyo-boedi B, Larasati MCS, Cahyadi A, Ugrasena IDG. Risk factors for hepatotoxicity from L-asparaginase chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogn J 2022;14:921-7.