

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG DEPAN.....	i
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS KARYA	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
KATA PENGANTAR	viii
RINGKASAN	xi
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum.....	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Tinjauan Leukemia limfoblastik akut.....	11
2.1.1 Definisi.....	11
2.1.2 Etiologi.....	12
2.1.3 Patofisiologi	13
2.1.4 Klasifikasi	16
2.1.5 Manifestasi klinik	17
2.1.6 Protokol kemoterapi LLA Indonesia	18
2.2 Tinjauan Metotreksat	18
2.2.1 Dosis pemberian metotreksat	21
2.2.2 Aspek farmakokinetika dan farmakodinamika metotreksat.....	22
2.2.3 Pengaruh dosis pada mekanisme aksi metotreksat	36
2.2.4 Efek Samping Metotreksat	38

2.2.5 Patogenesis Nefrotoksisitas Metotreksat	40
2.2.6 Monitoring Penggunaan Metotreksat Dosis Tinggi	43
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	45
3.1 Kerangka Konseptual	45
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	46
3.3 Kerangka Operasional	48
3.4 Hipotesis	49
BAB IV METODE PENELITIAN	50
4.1 Desain Penelitian	50
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	50
4.2.1 Populasi penelitian	50
4.2.2 Sampel penelitian	50
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	51
4.3.1 Lokasi penelitian	51
4.3.2 Waktu penelitian	51
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	51
4.4.1 Variabel penelitian	51
4.4.2 Definisi operasional	52
4.5 Instrumen Penelitian	52
4.6 Prinsip Kerja Pengukuran Metotreksat dengan Metode ELISA	52
4.7 Prinsip Kerja Pengukuran Serum Kreatinin dengan Metode Fotometri	53
4.8 Prosedur Penelitian	53
4.9 Prosedur Pengambilan Sampel	54
4.10 Prosedur Pemeriksaan Kadar Metotreksat dalam Serum dengan Metode ELISA.....	54
4.10.1 Pengenceran Baku Standar.....	54
4.10.2 Persiapan Reagen	54
4.10.3 Pemeriksaan ELISA	56
4.10.4 Perhitungan Kadar Metotreksat	57
4.11 Prosedur Pemeriksanan Kadar Serum Kreatinin dengan Metode Fotometer.	57
4.11.1 Persiapan Larutan Kerja Reagen	57

4.11.2 Pelaksanaan Pemeriksaan dan Perhitungan Kadar Serum Kreatinin .	58
4.12 Analisis Data dan Statistik	58
4.13 <i>Ethical Clearance</i>	59
BAB V HASIL PENELITIAN	60
5.1 Karakteristik Awal Pasien	60
5.2 Profil Fungsi Ginjal Pasien LLA yang Mendapat Terapi Metotreksat Dosis Tinggi	61
5.3 Profil Kadar Metotreksat di Dalam Serum Pasien LLA yang Mendapat Terapi Metotreksat Dosis Tinggi	62
5.4 Analisis Statistik Perubahan Fungsi Ginjal Pasien.....	63
5.4.1 Uji Normalitas Distribusi Data Serum Kreatinin	63
5.4.2 Analisis Uji Beda Rerata Kadar Serum Kreatinin Pasien LLA yang Mendapat Terapi Metotreksat Dosis Tinggi	64
5.5 Analisis Kadar Metotreksat terhadap Serum Kreatinin	64
BAB VI PEMBAHASAN	67
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	81
7.1 Kesimpulan	81
7.2 Saran	81
DAFTAR PUSTAKA	82

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi LLA berdasarkan FAB.....	16
Tabel 2.2 Profil Farmakokinetika Metotreksat.....	32
Tabel 2.3 Efek Samping Metotreksat	38
Tabel 2.4 Data Kelarutan Metotreksat dan 7-OH Metotreksat dalam Air pada Berbagai pH	42
Tabel 4.1 Pengencer Larutan Standar	55
Tabel 5.1 Karakteristik Awal Pasien	61
Tabel 5.2 Profil Kadar Serum Kreatinin Pasien LLA pada Fase Konsolidasi	62
Tabel 5.3 Profil Distribusi Kadar Metotreksat di Dalam Darah Pasien	63
Tabel 5.4 Hasil Uji Normalitas Distribusi Data Serum Kreatinin.....	63
Tabel 5.5 Analisis Statistik Serum Kreatinin Pasien.....	64
Tabel 5.6 Tabel Hasil Analisis Korelasi Kadar Metotreksat dengan Serum Kreatinin dalam darah	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Komponen Sel Darah	11
Gambar 2.2 Perkembangan sel darah dan patofisiologi leukemia.....	14
Gambar 2.3 Transformasi Sel Hematopoiesis pada Patogenesis LLA.....	15
Gambar 2.4 Mekanisme dan <i>site of action</i> MTX dan strategi untuk eliminasi MTX tertunda	19
Gambar 2.5 Mekanisme anti kanker metotreksat	20
Gambar 2.6 Struktur MTX dan asam folat	21
Gambar 2.7 Kurva konsentrasi plasma MTX dan 7-OH-MTX, serta kurva perkiraan menurunnya plasma.....	24
Gambar 2.8 (a) Hubungan antara Cp pada kondisi steady state dan AUC; (b) administrasi obat yang tergolong dose-dependent	25
Gambar 2.9 Hubungan antara laju eliminasi dan konsentrasi plasma dose- dependent farmakokinetika	27
Gambar 2.10 Nomogram untuk penurunan time-dependent yang diharapkan pada serum MTX setelah pemberian infus MTX	29
Gambar 2.11 Diagram dosis leucovorin pada tingkatan dosis MTX	30
Gambar 2.12 Dosis Pemberian Leucovorin terhadap Pemberian MTX.....	30
Gambar 2.13 Metabolisme Metotreksat	34
Gambar 3.1 Bagan Alir Kerangka Konseptual	45
Gambar 3.2 Bagan Alir Kerangka Operasional.....	48
Gambar 5.1 Profil Korelasi Kadar Metotreksat dalam Darah dengan Serum Kreatinin pada jam ke-0	65
Gambar 5.2 Profil Korelasi Kadar Metotreksat dalam Darah dengan Serum Kreatinin pada jam ke-36.....	65
Gambar 5.3 Profil Korelasi Kadar Metotreksat dalam Darah dengan Serum Kreatinin pada jam ke-90	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Penjelasan Penelitian untuk Disetujui (<i>Information for consent</i>)	89
Lampiran 2 Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian (<i>Informed Consent</i>) .	92
Lampiran 3 Lembar Persetujuan Tindakan Medis	93
Lampiran 4 Lembar Pengunduran Diri	94
Lampiran 5 Surat Keterangan Kelaikan Etik	95
Lampiran 6 Tabel Induk Pasien.....	96
Lampiran 7 Analisis Elisa	99
Lampiran 8 Tabel Kadar Serum Kreatinin Pasien	101
Lampiran 9 Analisis Statistik	102
Lampiran 10 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Biasa Fase Induksi	106
Lampiran 11 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Biasa Fase Konsolidasi..	107
Lampiran 12 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Biasa Fase Rumatan	108
Lampiran 13 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Tinggi Fase Induksi	109
Lampiran 14 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Tinggi Fase Konsolidasi	110
Lampiran 15 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Tinggi Fase Intensifikasi	111
Lampiran 16 Protokol Nasional LLA 2018 Risiko Tinggi Fase Rumatan.....	112
Lampiran 17 <i>Certifictae of Anlysis</i> Elisa KIT	113