

**TESIS**

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HEPATOTOKSISITAS  
AKIBAT PEMBERIAN KEMOTERAPI L-ASPARAGINASE  
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**



**Oleh:**

**Agniya Ali Fahmi Hikmat  
NIM. 011828116304**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

**TESIS**

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HEPATOTOKSISITAS  
AKIBAT PEMBERIAN KEMOTERAPI L-ASPARAGINASE  
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

**Oleh:**

**Agniya Ali Fahmi Hikmat  
NIM. 011828116304**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

**TESIS**

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HEPATOTOKSISITAS  
AKIBAT PEMBERIAN KEMOTERAPI L-ASPARAGINASE  
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik  
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Agniya Ali Fahmi Hikmat  
NIM. 011828116304

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

TESIS INI TELAH DISAHKAN  
PADA TANGGAL, 14 NOVEMBER 2022

Oleh:  
Pembimbing Utama



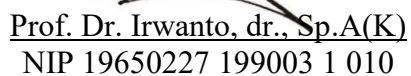
Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)  
NIP. 19730124 199903 2 002

Pembimbing Kedua



Dr. Bagus Setyoboeadi, dr., Sp.A(K)  
NIP. 19690818 199903 1 004

Mengetahui,  
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik  
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)  
NIP 19650227 199003 1 010

**LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji  
Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Pada tanggal 14 November 2022

Panitia penguji :

Ketua : Dr. Alpha Fardah Attiyah, dr., Sp.A(K)

Anggota : 1. Dr. Mia Ratwita, dr., Sp.A(K)  
2. Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)  
3. Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)  
4. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
tentang Panitia Penguji Tesis

**LEMBAR ORISINALITAS**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Agniya Ali Fahmi Hikmat, dr.  
NIM : 011828116304  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister  
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak  
Judul Tesis : Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hepatotoksitas  
Akibat Pemberian Kemoterapi L-asparaginase Pada  
Leukemia Limfoblastik Akut Anak

Menyatakan bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan (*plagiarism*) karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan nama penulis di daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 14 November 2022



Agniya Ali Fahmi Hikmat, dr.  
NIM. 011828116304

## KATA PENGANTAR

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan hematologi terbanyak pada anak dengan mortalitas hingga 50% dan semenjak adanya kemoterapi kombinasi mortalitas menurun menjadi 20-30%. Kombinasi kemoterapi yang mengandung L-asparaginase terbukti meningkatkan angka kelangsungan hidup. Meskipun demikian, L-asparaginase menjadi penyebab tersering timbulnya hepatotoksisitas diantara agen kemoterapi lain selain metotreksat sehingga menyebabkan tertundanya kemoterapi dan mempengaruhi remisi komplit pada LLA anak.

Toksisitas pemberian L-asparaginase dihubungkan dengan luaran klinis buruk yang menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Studi mengenai identifikasi faktor yang mempengaruhi terjadinya gangguan hati akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase di Indonesia belum banyak diteliti. Di RSUD Dr. Soetomo insidensi kasus gangguan hati terkait pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase sehingga menjadi perhatian selama pemberian kemoterapi fase induksi pada LLA anak.

Peneliti telah berusaha optimal dalam penyusunan tesis ini, namun masih terdapat banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan penulis terima demi perbaikan di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

**Penulis**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkah, karunia, dan hidayah-Nya, di saat yang tidak mudah, terutama di tengah masa pandemi COVID-19 ini, dan pernah terdampak langsung akibat COVID-19, saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada pembimbing saya, **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran, perhatian, kesungguhan, dan ketelitian sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas

selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.

3. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
4. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo sekaligus sebagai dosen wali saya yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing penulis dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister dan **Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG(K)** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dr. Mahrus A Rahman, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator Program Studi Kedokteran Anak periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

7. **Taufiq Hidayat, dr., Sp.A(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo periode sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga karya akhir ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K); Dr. Alpha Fardah Attiyah, dr., Sp.A(K); Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt.** selaku tim penguji yang memberikan masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga sejak awal pembuatan usulan penelitian, hingga penyelesaian tesis ini.
10. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)** selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh pendidikan keahlian.
11. **Dr. Martono Tri Utomo, dr., Sp.A(K)**, selaku dosen wali atas bimbingan, arahan, motivasi serta teladan bagi penulis selama menempuh pendidikan PPDS.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya

sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.

13. **Seluruh rekan sejawat PPDS** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terutama rekan PPDS seangkatan saya: **Rianda Azarina, dr., Nurani Widiанти, dr., Audyilia Hartono, dr., Deon Raditya Hibbattino, dr., Muhammad Ali Syahrin Mubarak dr., Rasio Putra Utama dr., Putri Permata Sari dr., Tita Natalia Manurung dr., Christina Silalahi dr., Diah Ayu Pitaloka, dr., Irma Irawati Soelistiyono, dr., Sp.A, dan Valentina Nicolas, dr., Sp.A** yang telah berjuang bersama-sama dalam suka dan duka dalam menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan, dan semangat kebersamaan, yang membuat kita semua kuat dan mampu menjalani pendidikan spesialis anak.
14. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, dan Instalasi Rawat Darurat yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
15. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, atas segala bantuan kepada para PPDS demi kelancaran pendidikan selama ini.
16. Kedua orang tua saya tercinta, Ibu **Hj. Nining Hadnengsih** dan Almarhum Bapak **H. Saeful Hikmat, SE., MBA., MM.**, atas kasih sayang, pengertian, pengorbanan, dukungan, dan doa yang tiada putusnya dalam setiap langkah penulis dalam menyelesaikan pendidikan magister dan spesialis anak. Kakak

saya **Novi Fatni Muhafidzah, dr., Sp.N.**, dan kakak ipar **Dr. Ahmad Subhan, Apt., S.Si., M.Si.**, Kedua adik kembar saya, **Gemala Hikmatussalam, Apt., S.Farm.**, dan **Gemila Hikmatussalam, dr.**, Keponakan tercinta **Aisyah Sybella Ahmad, Syafiya Kinan Ahmad**, dan **Aldari Malik Ahmad**, dan seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa suportif, memberikan dukungan, dan doa sehingga saya dapat berkembang dan menyelesaikan pendidikan ini.

17. **Serta semua pihak** yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran, dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat, berkah, dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin YRA.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, penulis yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Agniya Ali Fahmi Hikmat, dr.  
NIM : 011828116304  
Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister  
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak  
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*)** atas karya ilmiah penulis yang berjudul: **Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hepatotoksitas Akibat Pemberian Kemoterapi L-asparaginase Pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak.**

Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir penulis selama tetap mencantumkan nama sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini penulis buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya  
Pada 14 November 2022  
Yang Menyatakan



SEPULUH RIBU RUPIAH  
1000  
METERAI TEMPEL  
C30D3AJX070423665

Agniya Ali Fahmi Hikmat, dr.

## RINGKASAN

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan hematologi terbanyak pada anak dengan mortalitas hingga 50% dan menurun menjadi 20-30% terutama sejak adanya kemoterapi kombinasi. Kombinasi kemoterapi yang mengandung L-asparaginase terbukti dapat memperbaiki remisi komplit hingga 95% pada LLA anak. Meskipun demikian, kemoterapi L-asparaginase sering menyebabkan hepatotoksisitas dan mempengaruhi remisi komplit pada LLA anak. Kegagalan menerima dosis L-asparaginase selama fase induksi dan munculnya efek toksisitas berhubungan dengan luaran yang buruk pada LLA anak. Studi mengenai identifikasi faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase di Indonesia belum banyak diteliti.

Studi observasional analitik dengan pendekatan prospektif dilakukan pada periode Maret 2022 – September 2022. Sampel penelitian ini adalah anak dengan LLA usia 1-18 tahun yang menjalani kemoterapi fase induksi yang mendapatkan kemoterapi L-asparaginase yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis pemeriksaan SGPT selama periode pengamatan menggunakan uji repeated ANOVA dan uji Friedman. Analisis data untuk mengetahui nilai signifikansi rata-rata SGPT tiap 2 periode pengamatan berurutan menggunakan uji Wilcoxon. Analisis faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak dilakukan dengan uji regresi. Jika didapatkan adanya faktor risiko maka dilakukan analisis multivariat untuk menilai faktor yang paling berhubungan.

Hasil penelitian didapatkan dari 32 populasi terdapat 30 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik dasar pada penelitian ini adalah proporsi usia  $\leq 7$  tahun lebih banyak dibandingkan  $> 7$  tahun, jenis kelamin laki-laki (63,3%) lebih banyak dibandingkan perempuan. Kelompok risiko LLA didominasi oleh risiko tinggi (53%), proporsi anak obesitas sebanyak 20%, dan hipoalbuminemia ( $< 3$  g/dL) (70%). Hasil uji Friedman dari keempat pengamatan didapatkan bahwa, terdapat peningkatan rerata nilai SGPT dan perbedaan rata-rata nilai SGPT pada seluruh pengamatan menunjukkan signifikansi ( $p < 0,05$ ). Rerata dosis akumulasi obat adalah 43.887,73(21.230,27) IU/m<sup>2</sup>. Tidak ada hubungan antara dosis akumulasi obat dengan kejadian hepatotoksisitas ( $p = 0,099$ ). Prevalensi hepatotoksisitas pada penelitian ini adalah 73,3%. Faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak adalah usia ( $p = 0,045$ ; RR = 10,11; 95% CI 1,054-97,00) dan hipoalbuminemia ( $p = 0,028$ ; RR = 7,5; 95% CI 1,24-45,15). Hasil analisis multivariat didapatkan bahwa kedua faktor tersebut tidak mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas ( $p = 0,100$ ;  $p = 0,094$ ).

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa prevalensi hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak adalah 73,3%. Usia dan hipoalbuminemia merupakan faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak.

## SUMMARY

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common haematological malignancy in children, with a mortality of up to 50% and decreased to 20-30%, especially since the combination chemotherapy. Combination chemotherapy containing L-asparaginase has been shown to improve complete remission by up to 95% in childhood with ALL. However, L-asparaginase chemotherapy often causes hepatotoxicity and affects complete remission in pediatric ALL. Failure to receive doses of L-asparaginase during the induction phase of chemotherapy and the appearance of toxic effects are associated with poor outcomes in pediatric ALL. Studies regarding identifying factors that influence the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in Indonesia have not been widely studied.

An analytical observational study with a prospective approach was conducted from March 2022 – September 2022. The sample of this study was children with ALL aged 1-18 years who underwent induction phase chemotherapy and received L-asparaginase chemotherapy that met the inclusion and exclusion criteria. SGPT examination analysis used repeated ANOVA tests and the Friedman test during the observation period. Data analysis to determine the average significance value of ALT every two consecutive observation periods using the Wilcoxon test. Analysis of factors that influence the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in children with ALL was performed by using a regression test. If a risk factor is found, a multivariate analysis is carried out to assess the most related factor.

The results showed that from 32 populations, 30 subjects met the inclusion and exclusion criteria. The primary characteristics in this study were the proportion of ages  $\leq 7$  years more than  $> 7$  years, male sex (63.3%) more than female. The ALL-risk group was dominated by high-risk (53%), the proportion of obese children was 20%, and hypoalbuminemia ( $< 3$  g/dL) (70%). The Friedman test results from the four observations found an increase in the average ALT value, and the difference in the average SGPT value in all observations showed significance ( $p < 0.05$ ). The average accumulated drug dose was 43,887.73(21,230.27) IU/m<sup>2</sup>. No relationship exists between the accumulated dose of L-asparaginase drug and the incidence of hepatotoxicity ( $p=0.099$ ). The prevalence of hepatotoxicity in this study was 73.3%. Risk factors for hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in childhood ALL are age ( $p=0.045$ ; RR=10.11; 95% CI 1.054-97.00) and hypoalbuminemia ( $p=0.028$ ; RR=7.5; 95 %CI 1.24-45.15). The results of multivariate analysis showed that these two factors did not affect the incidence of hepatotoxicity ( $p=0.100$ ;  $p=0.094$ ).

This study shows that the prevalence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in children with ALL is 73.3%. Age, and hypoalbuminemia affect the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in childhood ALL.

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HEPATOTOKSISITAS  
AKIBAT PEMBERIAN KEMOTERAPI L-ASPARAGINASE  
PADA LEUKEMIA LIMFOBLATIK AKUT ANAK**

Agniya Ali Fahmi Hikmat, Mia Ratwita Andarsini, Bagus Setyoboedi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

**Latar Belakang:** Kombinasi kemoterapi yang mengandung L-asparaginase terbukti meningkatkan angka kelangsungan hidup pada LLA anak. Meskipun demikian, kemoterapi L-asparaginase sering menyebabkan hepatotoksistas dan mempengaruhi remisi komplik pada LLA anak. Kegagalan menerima dosis L-asparaginase selama fase induksi dan munculnya efek toksisitas berhubungan dengan luaran yang buruk pada LLA anak. Studi mengenai identifikasi faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksistas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase di Indonesia belum banyak diteliti.

**Metode:** Studi observasioanal analitik dengan pendekatan prospektif dilakukan pada periode Maret 2022 – September 2022. Sampel penelitian ini adalah anak dengan LLA usia 1-18 tahun yang menjalani kemoterapi fase induksi yang mendapatkan kemoterapi L-asparaginase yang memenuhi kriteria inklusi dan ekskusi. Analisis pemeriksaan SGPT selama periode pengamatan menggunakan uji repeated ANOVA dan uji Friedman. Analisis data untuk mengetahui nilai signifikansi rata-rata SGPT tiap 2 periode pengamatan berurutan menggunakan uji Wilcoxon. Analisis faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksistas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak dilakukan dengan uji regresi logistik. Jika didapatkan adanya faktor risiko maka dilakukan analisis multivariat untuk menilai faktor yang paling berhubungan.

**Hasil:** Hasil penelitian didapatkan dari 32 populasi terdapat 30 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Uji Friedman menunjukan terdapat peningkatan rata-rata nilai SGPT dpada seluruh pengamatan ( $p < 0,05$ ). Prevalensi hepatotoksistas pada penelitian ini adalah 73,3%. Tidak ada hubungan antara dosis akumulasi obat dengan kejadian hepatotoksistas ( $p = 0,099$ ). Faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksistas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase pada LLA anak adalah usia ( $p = 0,045$ ; RR=10,11; 95%CI 1,054-97,00) dan hipoalbuminemia ( $p = 0,028$ ; RR=7,5; 95%CI 1,24-45,15). Analisis multivariat menunjukan bahwa kedua faktor tersebut tidak mempengaruhi kejadian hepatotoksistas ( $p = 0,100$ ;  $p = 0,094$ ).

**Kesimpulan:** Usia dan hipoalbuminemia merupakan faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksistas akibat pemberian kemoterapi L-asparaginase.

**Kata Kunci:** LLA, asparaginase, hepatotoksistas

**RISK FACTORS FOR HEPATOTOXICITY  
FROM L-ASPARAGINASE CHEMOTHERAPY  
IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Agniya Ali Fahmi Hikmat, Mia Ratwita Andarsini, Bagus Setyoboedi  
Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga  
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

**Background:** Combination chemotherapy containing L-asparaginase has increased the survival rate in children with ALL. However, L-asparaginase chemotherapy often causes hepatotoxicity and affects complete remission in pediatric ALL. Failure to receive doses of L-asparaginase during the induction phase and the appearance of toxic effects are associated with poor outcomes in pediatric ALL. Studies on identifying factors that influence the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in Indonesia have not been widely studied.

**Methods:** An analytical observational study with a prospective approach was conducted from March 2022 to September 2022. The sample of this study was children with ALL aged 1-18 years who underwent induction phase chemotherapy and received L-asparaginase chemotherapy that met the inclusion and exclusion criteria. ALT examination analysis used repeated ANOVA tests and the Friedman test during the observation period. Data analysis to determine the average significance value of ALT every two consecutive observation periods using the Wilcoxon test. A logistic regression test was conducted to analyse factors influencing the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in children with ALL. If a risk factor is found, a multivariate analysis is carried out to assess the most related factor.

**Results:** The results of the study were obtained from 32 populations. Thirty subjects met the inclusion and exclusion criteria. The Friedman test showed an increase in the average ALT value in all observations ( $p < 0.05$ ). The prevalence of hepatotoxicity in this study was 73.3%. There is no relationship between the accumulated dose of the drug and the incidence of hepatotoxicity ( $p = 0.099$ ). Factors influencing the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy in ALL children were age ( $p = 0.045$ ;  $RR = 10.11$ ; 95% CI 1.054-97.00) and hypoalbuminemia ( $p = 0.028$ ;  $RR = 7.5$ ; 95% CI 1.24-45.15). Multivariate analysis showed that these two factors did not affect the incidence of hepatotoxicity ( $p = 0.100$ ;  $p = 0.094$ ).

**Conclusion:** Age and hypoalbuminemia influence the incidence of hepatotoxicity due to L-asparaginase chemotherapy.

**Keywords:** ALL, asparaginase, hepatotoxicity

## DAFTAR ISI

Halaman

|                                                                 |              |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>SAMPUL DEPAN .....</b>                                       | <b>i</b>     |
| <b>SAMPUL DALAM.....</b>                                        | <b>ii</b>    |
| <b>PRASYARAT GELAR.....</b>                                     | <b>iii</b>   |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>                                  | <b>iv</b>    |
| <b>LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....</b>                   | <b>v</b>     |
| <b>LEMBAR ORISINALITAS .....</b>                                | <b>vi</b>    |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                                      | <b>vii</b>   |
| <b>UCAPAN TERIMA KASIH .....</b>                                | <b>ix</b>    |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>            | <b>xiv</b>   |
| <b>RINGKASAN.....</b>                                           | <b>xv</b>    |
| <b>SUMMARY.....</b>                                             | <b>xvi</b>   |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                            | <b>xvii</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                           | <b>xviii</b> |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                                          | <b>xix</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                       | <b>xxii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                                       | <b>xxiii</b> |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                                    | <b>xxiv</b>  |
| <b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>                                    | <b>xxv</b>   |
| <br><b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>                               | <br><b>1</b> |
| 1.1 Latar Belakang.....                                         | 1            |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                                        | 3            |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                                      | 4            |
| 1.3.1 Tujuan umum.....                                          | 4            |
| 1.3.2 Tujuan khusus.....                                        | 4            |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                                     | 5            |
| 1.4.1 Manfaat teoritis.....                                     | 5            |
| 1.4.2 Manfaat praktis.....                                      | 5            |
| <br><b>BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN.....</b>                      | <br><b>6</b> |
| 2.1 Leukemia Limfoblastik Akut.....                             | 6            |
| 2.1.1 Definisi dan epidemiologi.....                            | 6            |
| 2.1.2 Diagnosis.....                                            | 7            |
| 2.1.2.1 Manifestasi klinis.....                                 | 7            |
| 2.1.2.2 Morfologi sel.....                                      | 11           |
| 2.1.2.3 Imunofenotiping, sitokimia, dan sitogenetik leukemia... | 12           |
| 2.1.3 Kemoterapi pada LLA anak di Indonesia.....                | 14           |
| 2.1.3.1 Fase induksi.....                                       | 14           |
| 2.1.3.2 Fase konsolidasi.....                                   | 17           |
| 2.1.3.3 Fase intensifikasi (reinduksi).....                     | 17           |
| 2.1.3.4 Fase rumatan.....                                       | 18           |
| 2.1.4 Efek samping kemoterapi.....                              | 18           |
| 2.2 L-asparaginase.....                                         | 19           |
| 2.2.1 Sifat biokimia.....                                       | 19           |
| 2.2.2 Farmakodinamik.....                                       | 22           |

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.3 Farmakokinetik.....                                                                                               | 24        |
| 2.2.4 Formula L-asparaginase .....                                                                                      | 25        |
| 2.2.5 Toksisitas L-asparaginase.....                                                                                    | 26        |
| 2.3 Hepatotoksisitas akibat Obat.....                                                                                   | 27        |
| 2.3.1 Hepatotoksisitas akibat kemoterapi L-Asparaginase.....                                                            | 31        |
| 2.3.2 Parameter hepatotoksisitas.....                                                                                   | 34        |
| 2.3.3 Faktor yang mempengaruhi hepatotoksisitas akibat pemberian<br>kemoterapi.....                                     | 36        |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....</b>                                                                     | <b>43</b> |
| 3.1 Kerangka Konseptual.....                                                                                            | 43        |
| 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....                                                                                 | 43        |
| 3.3 Hipotesis Penelitian.....                                                                                           | 45        |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>                                                                                     | <b>46</b> |
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....                                                                                 | 46        |
| 4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....                                                           | 47        |
| 4.2.1 Populasi penelitian.....                                                                                          | 47        |
| 4.2.2 Sampel penelitian.....                                                                                            | 47        |
| 4.2.3 Kriteria inklusi.....                                                                                             | 47        |
| 4.2.4 Kriteria eksklusi.....                                                                                            | 48        |
| 4.2.5 Kriteria putus uji.....                                                                                           | 48        |
| 4.2.6 Besar sampel.....                                                                                                 | 48        |
| 4.2.7 Teknik pengambilan sampel.....                                                                                    | 49        |
| 4.3 Variabel Penelitian.....                                                                                            | 49        |
| 4.3.1 Variabel bebas.....                                                                                               | 49        |
| 4.3.2 Variabel tergantung.....                                                                                          | 49        |
| 4.3.3 Variabel kendali .....                                                                                            | 49        |
| 4.4 Definisi Operasional Variabel.....                                                                                  | 50        |
| 4.5 Alur dan Tahap Penelitian.....                                                                                      | 53        |
| 4.6 Instrumen Penelitian.....                                                                                           | 54        |
| 4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian.....                                                                                    | 54        |
| 4.7.1 Tempat penelitian.....                                                                                            | 54        |
| 4.7.2 Waktu penelitian.....                                                                                             | 54        |
| 4.8 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....                                                                      | 55        |
| 4.9 Analisis data.....                                                                                                  | 58        |
| 4.10 Etik Penelitian.....                                                                                               | 59        |
| <b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....</b>                                                                         | <b>60</b> |
| 5.1 Rekrutmen Subjek.....                                                                                               | 60        |
| 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....                                                                                | 61        |
| 5.3 Analisis Pemeriksaan SGPT Selama Periode Pengamatan.....                                                            | 63        |
| 5.4 Prevalensi Kejadian Hepatotoksisitas akibat Pemberian Kemoterapi<br>L-asparaginase pada LLA.....                    | 65        |
| 5.5 Hubungan antara Dosis Akumulasi Obat dengan Kejadian<br>Hepatotoksisitas.....                                       | 66        |
| 5.6 Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hepatotoksisitas Akibat<br>Pemberian Kemoterapi L-asparaginase pada LLA Anak..... | 66        |

|                                                                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.7 Analisis Faktor Yang Paling Berhubungan Terhadap Kejadian<br>Hepatotoksisitas Setelah Pemberian Kemoterapi L-asparaginase..... | 68         |
| 5.8 Analisis <i>Survival</i> Hepatotoksisitas setelah Pemberian Kemoterapi<br>L-asparaginase .....                                 | 69         |
| 5.8.1 Usia.....                                                                                                                    | 69         |
| 5.8.2 Albumin.....                                                                                                                 | 70         |
| <b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>                                                                                                       | <b>73</b>  |
| 6.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....                                                                                     | 73         |
| 6.2 Analisis Pemeriksaan SGPT Selama Periode Pengamatan.....                                                                       | 77         |
| 6.3 Prevalensi Kejadian Hepatotoksisitas akibat Pemberian Kemoterapi<br>L-asparaginase pada LLA Anak.....                          | 81         |
| 6.4 Hubungan antara Dosis Akumulasi Obat dengan Kejadian<br>Hepatotoksisitas.....                                                  | 82         |
| 6.5 Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Hepatotoksisitas akibat Kemoterapi<br>L-asparaginase pada Pasien LLA Anak.....               | 83         |
| 6.5.1 Usia.....                                                                                                                    | 83         |
| 6.5.2 Jenis Kelamin.....                                                                                                           | 85         |
| 6.5.3 Status Nutrisi.....                                                                                                          | 85         |
| 6.5.4 Kelompok risiko.....                                                                                                         | 87         |
| 6.5.5 Dosis Akumulasi Obat.....                                                                                                    | 89         |
| 6.5.6 Albumin.....                                                                                                                 | 90         |
| 6.6 Analisis <i>Survival</i> Hepatotoksisitas setelah Pemberian Kemoterapi<br>L-asparaginase.....                                  | 91         |
| 6.6.1 Usia.....                                                                                                                    | 91         |
| 6.6.2 Albumin.....                                                                                                                 | 92         |
| 6.7 Kelebihan dan Kelemahan.....                                                                                                   | 93         |
| <b>BAB 7 PENUTUP.....</b>                                                                                                          | <b>94</b>  |
| 7.1 Kesimpulan.....                                                                                                                | 94         |
| 7.2 Saran.....                                                                                                                     | 95         |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                                                                                                         | <b>96</b>  |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                                                                                               | <b>101</b> |

## DAFTAR TABEL

|           | Halaman                                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tabel 2.1 | Gambaran klinis dan laboratoris anak dengan LLA..... 9                                      |
| Tabel 2.2 | Manifestasi klinis LLA pada anak..... 11                                                    |
| Tabel 2.3 | Klasifikasi LLA berdasarkan hapusan aspirasi sumsum<br>tulang..... 12                       |
| Tabel 2.4 | Klasifikasi LLA berdasarkan petanda sel..... 13                                             |
| Tabel 2.5 | Sistem skoring untuk <i>biphenotypic</i> leukemia akut ..... 14                             |
| Tabel 2.6 | Dosis metotrexat intratekal berdasarkan usia..... 15                                        |
| Tabel 2.7 | Efek samping agen kemoterapi LLA..... 19                                                    |
| Tabel 2.8 | Perbedaan waktu paruh sediaan asparaginase..... 26                                          |
| Tabel 2.9 | Profil toksisitas terkait asparaginase..... 27                                              |
| Tabel 4.1 | Definisi Operasional Variabel..... 50                                                       |
| Tabel 4.2 | Jadwal prosedur penelitian ..... 54                                                         |
| Tabel 5.1 | Karakteristik subjek penelitian..... 62                                                     |
| Tabel 5.2 | Pemeriksaan laboratorium pada awal pengamatan..... 63                                       |
| Tabel 5.3 | Uji Beda nilai SGPT pada 4 kelompok pengamatan..... 65                                      |
| Tabel 5.4 | Persentase jumlah subjek yang mengalami kenaikan,<br>penurunan, tetap nilai SGPT..... 65    |
| Tabel 5.5 | Frekuensi kejadian hepatotoksisitas berdasarkan nilai SGPT<br>pada semua pengamatan..... 66 |
| Tabel 5.6 | Hubungan antara dosis akumulasi obat dengan kejadian<br>hepatotoksisitas..... 66            |
| Tabel 5.7 | Analisis pengaruh faktor risiko terhadap hepatotoksisitas... 68                             |
| Tabel 5.8 | Analisis multivariat faktor risiko yang paling berpengaruh.. 69                             |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                              | Halaman |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Gambar 2.1 Klasifikasi morfologi limfoblas menurut <i>French American British</i> (FAB)..... | 12      |
| Gambar 2.2 Mekanisme kerja L-asparaginase dalam LLA.....                                     | 23      |
| Gambar 2.3 Mekanisme kerja glutaminase.....                                                  | 23      |
| Gambar 2.4 Mekanisme gangguan fungsi hati akibat kemoterapi.....                             | 31      |
| Gambar 2.5 Histopatologi cedera hepar akibat L-asparaginase.....                             | 33      |
| Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....                                                          | 43      |
| Gambar 4.1 Rancangan penelitian .....                                                        | 46      |
| Gambar 4.2 Alur penelitian.....                                                              | 53      |
| Gambar 5.1 Alur subjek penelitian.....                                                       | 61      |
| Gambar 5.2 Rata-rata nilai SGPT pada 4 periode pengamatan.....                               | 64      |
| Gambar 5.3 Kurva Kaplan-Meier Hepatotoksisitas berdasarkan usia.....                         | 70      |
| Gambar 5.4 Kurva Kaplan-Meier Hepatotoksisitas berdasarkan albumin                           | 71      |

**DAFTAR LAMPIRAN**

|            | Halaman                                  |
|------------|------------------------------------------|
| Lampiran 1 | Keterangan Laik Etik..... 101            |
| Lampiran 2 | Protokol Kemoterapi..... 102             |
| Lampiran 3 | <i>Information for Consent</i> ..... 103 |
| Lampiran 4 | <i>Informed Consent</i> ..... 107        |
| Lampiran 5 | Persetujuan Tindakan Medis..... 109      |
| Lampiran 6 | <i>Refused consent</i> ..... 111         |
| Lampiran 7 | Lembar Pengumpulan Data..... 113         |
| Lampiran 8 | Analisis Statistik..... 119              |

## DAFTAR SINGKATAN

|                 |                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ADR             | : <i>Adverse Drug Reaction</i>                                            |
| ALP             | : <i>Alkaline Fosfatase</i>                                               |
| ALT             | : <i>Alanine Amino Tansferase</i>                                         |
| AST             | : <i>Aspatate Amino Transferase</i>                                       |
| BL              | : <i>B-cell Lineage</i>                                                   |
| BSA             | : <i>Body Surface Area</i>                                                |
| Cig             | : <i>Cytoplasmic immunoglobulin</i>                                       |
| CT              | : <i>Computerized Tomography</i>                                          |
| CD              | : <i>Cluster of Differentiation</i>                                       |
| DCOG            | : <i>Dutch Childhood Oncology Group</i>                                   |
| DNA             | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                                            |
| EGIL            | : <i>European Group for the Immunological Classification of Leukemias</i> |
| FAB             | : <i>French American British</i>                                          |
| FDA             | : <i>Food and Drug Administration</i>                                     |
| HLA             | : <i>Human Leukocyte Antigen</i>                                          |
| HR              | : <i>High Risk</i>                                                        |
| IT              | : <i>Intratekal</i>                                                       |
| LDH             | : <i>Laktat Dehidrogenase</i>                                             |
| LLA             | : <i>Leukemia Limfoblastik Akut</i>                                       |
| LMA             | : <i>Leukemia Mieloblastik Akut</i>                                       |
| My <sup>+</sup> | : <i>Myeloid positif</i>                                                  |
| MPO             | : <i>Mieloperoksidase</i>                                                 |
| MTX             | : <i>Metotrexate</i>                                                      |
| MTX-IT          | : <i>Metotrexate Intratekal</i>                                           |
| NCI             | : <i>National Cancer Institute</i>                                        |
| NOPHO           | : <i>Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology</i>              |
| PAS             | : <i>Periodic Acid Schniff</i>                                            |
| PEG             | : <i>Polyethylene Glycol</i>                                              |
| RNA             | : <i>Ribonucleic Acid</i>                                                 |
| ROS             | : <i>Reactive Oxidative Stress</i>                                        |
| SBB             | : <i>Sudan Black B</i>                                                    |
| SGOT            | : <i>Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase</i>                        |
| SGPT            | : <i>Serum Glutamate Pyruvate Transaminase</i>                            |
| SSP             | : <i>Sistem Saraf Pusat</i>                                               |
| Sig             | : <i>Surface immunoglobulin</i>                                           |
| SR              | : <i>Standard Risk</i>                                                    |
| TBL             | : <i>Total Bilirubin</i>                                                  |
| TdT             | : <i>Terminal deoxynucleotidyl Transferase</i>                            |
| TL              | : <i>T-cell Lineage</i>                                                   |
| WHO             | : <i>World Health Organization</i>                                        |