

**TESIS**

**NILAI DIAGNOSTIK *TOTAL NEUROPATHY SCALE  
PEDIATRIC VERSION (TNS-PV)* UNTUK  
MENDETEKSI NEUROPATI PERIFER DIINDUKSI  
VINKRISTIN PADA ANAK LEUKEMIA  
LIMFOBLASTIK AKUT**



**ANDWI PUTRI LIKA**

**04022722024004**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU KESAHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

# TESIS

## **NILAI DIAGNOSTIK *TOTAL NEUROPATHY SCALE PEDIATRIC VERSION* (TNS-PV) UNTUK MENDETEKSI NEUROPATI PERIFER DIINDUKSI VINKRISTIN PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter  
Spesialis Anak pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu  
Kesehatan Anak ( Sp.A )**



**ANDWI PUTRI LIKA  
04022722024004**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU KESAHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**NILAI DIAGNOSTIK *TOTAL NEUROPATHY SCALE PEDIATRIC  
VERSION (TNS-PV)* UNTUK MENDETEKSI NEUROPATI  
PERIFER DIINDUKSI VINKRISTIN PADA ANAK LEUKEMIA  
LIMFOBLASTIK AKUT**

**TESIS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter  
Spesialis Anak pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu  
Kesehatan Anak

Oleh:

**ANDWI PUTRI LIKA**

**04022722024004**

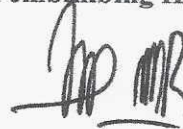
Palembang, Oktober 2024

**Pembimbing I**



**Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes**  
NIP 197608102010122003

**Pembimbing II**



**dr. Msv. Rita Dewi, Sp.A (K), MARS**  
NIP 196611051999032003

**Pembimbing III**



**dr. RM. Indra, Sp.A(K)**  
NIP 197606212008011020

**Pembimbing IV**



**dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A (K)**  
NIP 198710292015042001

Mengetahui,  
**Dekan Fakultas Kedokteran**



**dr. Syarif Husin, M.S**  
NIP 196112091992031003

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Nilai Diagnostik *Total Neuropathy Scale Pediatric Version* (TNS-PV) untuk Mendeteksi Neuropati Perifer Diinduksi Vinkristin pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 September 2024.

Palembang, 17 September 2024

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

1. dr. Aditiawati, Sp.A(K)  
NIP 196105271988032001

2. dr. Hasri Salwan, Sp.A(K)  
NIP 196701231996031003

3. dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD  
NIP 197904112006042021

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S  
NIP 196112091992031003

Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak



dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD  
NIP 197904112006042021

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Andwi Putri Lika  
NIM : 04022722024004  
Judul : Nilai Diagnostik *Total Neuropathy Scale Pediatric Version*  
(TNS-PV) untuk Mendeteksi Neuropati Perifer Diinduksi  
Vinkristin pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 22 Oktober 2024



**dr. Andwi Putri Lika**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan sehingga tesis yang berjudul “Nilai Diagnostik *Total Neuropathy Scale Pediatric Version* (TNS-PV) untuk Mendeteksi Neuropati Perifer Diinduksi Vinkristin pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan bagian dari persyaratan untuk memperoleh gelar spesialis anak (Sp.A) pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes, dr. Msy. Rita Dewi, Sp.A(K), MARS, dr. RM. Indra, SpA(K) dan dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K) yang selalu memberikan arahan, motivasi, dan selalu meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada para penguji dr. Aditiawati, Sp.A(K), dr. Hasri Salwan, Sp.A(K), dan dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), PhD. Terima kasih tak lupa disampaikan kepada seluruh staf di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Mohammad Hoesin, serta kepada rekan-rekan sejawat di Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) yang telah memberikan dukungan moral dan semangat selama pendidikan berlangsung.


Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua tercinta, yang selalu menjadi sumber kekuatan dan inspirasi. Kepada ayah dan ibu, rasa syukur dan terima kasih ini tidak akan pernah cukup untuk membalas segala pengorbanan yang telah diberikan selama ini. Dengan kasih sayang yang tulus, mereka membimbing penulis dari kecil hingga mampu mencapai titik ini, selalu memberikan dukungan dalam segala hal, baik secara materil maupun emosional. Doa-doa yang senantiasa mereka panjatkan telah menjadi cahaya yang menerangi jalan penulis dalam menuntut ilmu dan menghadapi setiap tantangan.

Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada suami tercinta Dinito Pramudya, ST, yang selalu hadir sebagai pilar dukungan dan motivasi selama masa-masa sulit ini. Terima kasih atas pengertian, kesabaran, dan

cinta yang tidak pernah surut, meskipun penulis harus membagi waktu antara keluarga dan studi. Dukungan yang diberikan oleh suami, baik secara emosional maupun fisik, telah memberikan kekuatan tambahan bagi penulis untuk terus maju dan menyelesaikan setiap tahapan pendidikan ini dengan baik. Anak-anak yang selalu menjadi sumber kebahagiaan dan semangat hidup, Assyifa Shahabiyah Pramudya dan Myesha Ayura Pramudya, terima kasih karena telah menjadi inspirasi terbesar bagi penulis untuk terus berusaha menjadi yang terbaik. Penulis juga berterima kasih kepada seluruh keluarga atas bantuan, dukungan, dan doanya.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan tesis ini masih memiliki banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak. Akhir kata, terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian tesis ini.

Palembang, 22 Oktober 2024



**dr. Andwi Putri Lika**

## ABSTRAK

### **Nilai Diagnostik *Total Neuropathy Scale Pediatric Version (TNS-PV)* untuk Mendeteksi Neuropati Perifer Diinduksi Vinkristin pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut**

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah keganasan hematologi terbanyak pada anak, yaitu 75% pada semua jenis leukemia. Kemoterapi sebagai modalitas pengobatan LLA dapat menimbulkan efek samping berupa kerusakan sel saraf tepi. *Vincristine induced peripheral neuropathy (VIPN)* merupakan salah satu bentuk neuropati perifer yang bermanifestasi sebagai gangguan saraf motorik, sensorik, dan otonom setelah kemoterapi. Insiden VIPN dilaporkan sangat bervariasi, berkisar 10-100% tergantung alat diagnostik yang digunakan. Pemeriksaan Kecepatan Hantaran Saraf (KHS) merupakan pemeriksaan baku emas dalam mendiagnosis neuropati perifer. Akan tetapi, pemeriksaan ini relatif mahal, kurang nyaman bagi pasien anak dan perlu dijadwalkan. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan yang sederhana, murah dan noninvasif untuk mendeteksi VIPN. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis nilai diagnostik TNS-PV dalam mendeteksi VIPN pada anak LLA. Penelitian analitik observasional ini dilaksanakan pada bulan November 2023-Agustus 2024 di Divisi Hematologi Onkologi Anak RSUD Dr. Moh. Hoesin Palembang. Kriteria inklusi adalah anak Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) usia 5-18 tahun yang telah menjalani pengobatan kemoterapi, mendapat dosis kumulatif vinkristin selesai fase induksi atau dalam fase induksi dengan gejala neuropati. Sebanyak 91 subjek terdaftar dengan median usia 98 (60-209) bulan. Sebanyak 59,4% adalah anak laki-laki, 64,8% berusia 10-18 tahun dan 74,7% dengan stratifikasi risiko tinggi. TNS-PV dengan nilai *cut off* 4 dan 2 memiliki sensitivitas 50% dan 75,9%; spesifisitas 97% dan 72,7%, nilai prediksi positif (VPP) 96,7% dan 83%, nilai prediksi negatif (NPV) 53,4% dan 63,1% serta akurasi 67% dan 74,7%. TNS-PV dapat dipertimbangkan untuk menggantikan pemeriksaan KHS jika tidak tersedia untuk mendiagnosis VIPN pada anak dengan LLA. Kata kunci: Leukemia limfoblastik akut, TNS-PV, VIPN.



## ABSTRACT

### ***Diagnostic Value of Total Neuropathy Scale Pediatric Version (TNS-PV) in Detecting Vincristin Induced Peripheral Neuropathy in Acute Lymphoblastic Leukemia Children***

*Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most haematology cancers in children, which is 75% in all types of leukemia. Chemotherapy as a treatment modality for ALL can cause side effects in the form of damage to peripheral nerve cells. Vincristine induced peripheral neuropathy (VIPN) is a form of peripheral neuropathy that manifest as motor, sensory and autonomic nerve disorder after chemotherapy. The incidence of VIPN is reported to vary widely, ranging from 10-100% depending on the diagnostic tool used. Nerve Conduction Study (NCS) is the gold standard examination in diagnosing peripheral neuropathy. However, this examination is relatively expensive, less comfortable for pediatric patients and needs to be scheduled. so an examination is needed that is simple, inexpensive and noninvasive to detect VIPN. The aims of this study to analyze diagnostic value of the TNS-PV to detect VIPN in ALL children. This observational analytical study was conducted from November 2023-Agustus 2024 at the Pediatric Hematology-Oncology Division Dr. Moh. Hoesin General Hospital Palembang. The inclusion criteria were Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) children aged 5-18 years that had undergone chemotherapy treatment, received a cumulative dose vincristine post induction phase or in induction phase with neuropathy symptoms. A total 91 subjects were enrolled with median age 98 (60-209) months. About 59,4% were male children, 64,8% aged 10-18 years old and 74,7% high risk stratification. The TNS-PV with cut off value 4 and 2 had sensitivity 50% and 75,9%; specificity 97% and 72,7%, positive predictive value (PPV) 96,7% and 83%, negative predictive value (NPV) 53,4% and 63,1% and accuracy 67% and 74,7%. TNS-PV can be considered to replace NCS examination if it is not available to diagnose VIPN in ALL children. Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, TNS-PV, VIPN.*

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Andwi Putri Lika  
NIM : 04022722024004  
Judul : Nilai Diagnostik *Total Neuropathy Scale Pediatric Version* (TNS-PV) untuk Mendeteksi Neuropati Perifer Diinduksi Vinkristin pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 22 Oktober 2024



**dr. Andwi Putri Lika**  
**NIM. 04022722024004**

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Halaman Persetujuan .....	iii
Halaman Pernyataan Integritas .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstrak .....	vii
Abstrack .....	viii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi .....	ix
Daftar Isi .....	x
Daftar Tabel .....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Singkatan .....	xiv

### BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian	
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian	
1.4.1. Manfaat Ilmiah .....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	4
1.4.3. Manfaat terhadap Pasien .....	4

### BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Leukemia Limfoblastik Akut .....	5
2.1.1. Kemoterapi pada Leukemia Limfoblastik Akut .....	6
a. Vinkristin .....	7
b. L-Asparaginase .....	8
c. Metotreksat .....	8
d. Citrabine .....	8
e. Doxorubicin/daunorubicin .....	8
f. Siklofosfamid .....	9
g. 6-Mercaptopurine .....	9
h. Deksametason/prednisone .....	9
2.2. Neuropati perifer diinduksi kemoterapi .....	9
2.2.1. Definisi .....	9
2.2.2. Klasifikasi .....	10

2.2.3. Etiologi .....	11
2.3. Neuropati perifer diinduksi vinkristin/ <i>Vincristin induced peripheral neuropathy</i> (VIPN).....	14
2.3.1. Kerja vinkristin pada sel kanker .....	14
2.3.2. Metabolisme vinkristin .....	15
2.3.3. Angka Kejadian neuropati perifer pada penggunaa vinkristin pada anak        16	
2.3.4. Patogenesis VIPN .....	16
2.3.5. Faktor risiko neuropati perifer akibat penggunaan vinkristin	
2.3.5.1. Usia.....	19
2.3.5.2. Status gizi .....	19
2.3.5.3. Dosis obat .....	20
2.3.5.4. Penggunaan obat-obatan lain yang meningkatkanpotensi toksisitas        20	
2.3.6. Gejala Klinis VIPN.....	21
2.3.7. Diagnosis VIPN pada anak.....	22
2.3.8. Tatalaksana Neuropati Perifer akibat Vinkristin.....	24
2.4. <i>Total neuropathy scale-Pediatric version</i> TNS-PV .....	24
2.5. Kerangka Teori .....	27
2.6. Kerangka Konsep.....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Desain Penelitian.....	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	29
3.3. Populasi dan Sampel .....	29
3.3.1. Populasi penelitian.....	29
3.3.2. Subyek penelitian .....	29
3.3.2.1. Kriteria Inklusi .....	29
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	30
3.3.2.3. Perkiraan Besaran Sampel Penelitian .....	30
3.4. Cara Kerja .....	31
3.4.1. Pemeriksaan KHS .....	32
3.5. Pengolahan Data.....	35
3.6. Batasan Operasional.....	36
3.7. Kelayakan Etik .....	46
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
4.1. Karakteristik Subyek Penelitian .....	47
4.2. Faktor-faktor Klinis terhadap Kejadian Neuropati .....	48
4.3. Karakteristik Neuropati .....	50
4.4 Kejadian VIPN dan Nilai Diagnostik TNS-PV.....	50
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	53
5.2. Faktor-faktor Klinis terhadap Kejadian VIPN .....	54

5.3. Karakteristik Neuropati .....	58
5.4. Nilai Diagnostik TNS-PV .....	59
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1. Kesimpulan .....	61
6.2. Saran.....	62
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>71</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel. 2.1	Skala Penilaian Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) National Cancer Institute dan Skala World Health Organization (WHO) untuk CIPN.....	11
Tabel. 2.2	Obat kemoterapi beserta gejala neuropati perifer yang ditemukan.....	13
Tabel. 2.3	Beberapa instrumen yang digunakan untuk mendiagnosis CIPN/VIPN .....	24
Tabel. 2.4	<i>Total Neuropathy Scale-Pediatric Version (TNS-PV)</i> .....	27
Tabel. 3.3	Batasan Operasional.....	36
Tabel 4.1.	Karakteristik Pasien LLA periode November 2023-Agustus 2024 ...	48
Tabel 4.2.	Faktor-faktor klinis kejadian neuropati.....	49
Tabel 4.3.	Karakteristik Neuropati Subyek.....	54
Tabel 4.4.	Kejadian Neuropati berdasarkan skor TNS-PV .....	54
Tabel 4.5.	Perbandingan Nilai Diagnostik skor TNS-PV $\geq 4$ dan TNS-PV $\geq 2$ ...	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme kerusakan saraf perifer pada penggunaan vinkristin .....	18
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	28
Gambar 2.3. Kerangka konsep.....	29
Gambar 3.1. Alur Penelitian .....	48
Gambar 4.1. Kurva ROC Skor TNS-PV .....	51

## DAFTAR SINGKATAN

ADL	: <i>Activities of daily living</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BMI	: <i>Body mass index</i>
CCR	: <i>Continuous complete remission</i>
CIPN	: <i>Chemotherapy induced peripheral neuropathy</i>
COG	: <i>Children's Oncology Group</i>
CTCAE	: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DHFR	: <i>Dihydrofolat dihydrolate reductase</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
FAB	: <i>French-American-British</i>
FDR	: <i>False detection rate</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony stimulating factors</i>
GTP	: <i>Guanosine triphosphate</i>
KHS	: <i>Kecepatan Hantaran Syaraf</i>
LLA	: <i>Leukemia limfoblastik akut</i>
NCS	: <i>Nerve conduction study</i>
NCI-CTCAE	: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
OIPN	: <i>Oxaliplatin induced peripheral neuropathy</i>
Ped mTNS	: <i>Pediatric modified total neuropathy scale</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SNRI	: <i>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor</i>
SSP	: <i>Susunan saraf pusat</i>
TNS-PV	: <i>Total neuropathy scale – pediatric version</i>
TRPA	: <i>Transient receptor potential</i>
VIPN	: <i>Vincristine induced peripheral neuropathy</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah penyakit keganasan akibat transformasi dan proliferasi sel progenitor limfoid pada sumsum tulang, darah dan ekstra medula, dengan manifestasi berupa adanya sel-sel muda abnormal pada darah tepi.<sup>1</sup> Fungsi sel darah putih normal menjadi terganggu, serta timbul penekanan terhadap komponen darah lain seperti sel darah merah dan trombosit. Manifestasi yang ditimbulkan akibat kondisi ini meliputi anemia, kerentanan terhadap infeksi, perdarahan dan juga dapat terjadi infiltrasi sel-sel leukemia pada berbagai organ seperti otak, jantung dan lain-lain. Anak-anak dengan leukemia memiliki potensi mengalami sakit berat dengan risiko mortalitas yang tinggi.<sup>2,3</sup>

Angka kejadian LLA sekitar 3 per 100.000 anak usia di bawah 15 tahun.<sup>4</sup> Leukemia merupakan bentuk keganasan terbanyak pada populasi anak-anak yang meliputi sekitar 30% dari total kanker pada anak, sebagian besar di antaranya adalah LLA yang mencakup 75% dari seluruh leukemia pada anak-anak.<sup>5</sup>

Sejalan dengan meningkatnya kualitas dalam pelaksanaan diagnosis, kemoterapi dan terapi suportif, terjadi peningkatan harapan hidup yang signifikan pada pasien leukemia anak. Angka harapan hidup 5 tahun pada tahun 1973 adalah 43%, sedangkan pada tahun 2005 meningkat menjadi 87%.<sup>5</sup> Kemoterapi merupakan pengobatan utama untuk LLA yang memiliki efek meliputi mengganggu replikasi dan metabolisme sel kanker, namun efek tersebut juga dapat berpengaruh terhadap sel-sel jaringan normal. Akibatnya, penyintas LLA dapat mengalami risiko morbiditas yang bermakna akibat efek samping kemoterapi.<sup>6,7</sup>

Vinkristin adalah obat golongan *vinca alkaloid*, digunakan pada sejumlah besar keganasan darah maupun tumor padat pada anak. Kerjanya menyebabkan penghentian proses mitosis dengan cara menghambat pembentukan mikrotubulus.<sup>8</sup> Mikrotubulus juga merupakan komponen penyusun akson saraf tepi, yang kerusakannya ditemukan berhubungan dengan gangguan transpor

aksonal dan kematian sel saraf.<sup>9</sup> *Vincristine induced peripheral neuropathy* (VIPN) atau neuropati perifer diinduksi vinkristin, merupakan efek samping kemoterapi vinkristin yang bersifat *dose-dependent* pada saraf tepi dengan manifestasi berupa kelemahan otot (motorik), gangguan raba rasa (sensorik) dan otonom.<sup>7,10</sup> Angka kejadian VIPN dilaporkan sangat bervariasi, berkisar 10-100% tergantung perangkat diagnosis yang digunakan. Manifestasi akibat VIPN dapat menyebabkan disabilitas yang berat pada anak-anak yang terkena.<sup>7</sup> Penelitian di Indonesia menunjukkan angka kejadian VIPN pada anak dengan ALL pada spektrum tinggi, yaitu sebesar 76,4%.<sup>11</sup> Data Juni-September 2022 di Divisi Hematoonkologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang terdapat 20 dari 23 anak LLA yang mengalami neuropati perifer berdasarkan pemeriksaan elektrofisiologi kecepatan hantaran saraf (KHS).

Pemeriksaan elektrofisiologis KHS merupakan standar referensi dalam menilai subyek yang mengalami *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) termasuk VIPN, khususnya pada saraf-saraf sensorik atau motorik yang besar yang menyebabkan gejala-gejala meliputi kelemahan, paresthesia dan hipoestesia. Akan tetapi, pemeriksaan kecepatan hantaran saraf relatif mahal, tidak nyaman terutama bagi anak-anak, membutuhkan waktu relatif lebih lama serta tidak dapat dilakukan dan diulang-ulang setiap saat.<sup>12</sup> Terdapat beberapa perangkat diagnostik yang telah dikembangkan untuk mendeteksi VIPN secara mudah. Perangkat-perangkat tersebut meliputi: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), *Pediatric modified total neuropathy scale* (ped mTNS) dan *Total neuropathy scale – pediatric version* (TNS- PV). Perangkat CTCAE merupakan observasi subyektif pemeriksa dan setelah diteliti memiliki sensitivitas yang kurang baik dibandingkan perangkat-perangkat lain. Ped mTNS memiliki komponen kuesioner dan pemeriksaan fisis, namun membutuhkan pelatihan khusus dan sebaiknya dilakukan oleh petugas medis yang sudah mendapat pendidikan. Perangkat TNS PV merupakan perangkat untuk mendiagnosis VIPN yang telah divalidasi untuk anak usia di atas 5 tahun. Perangkat ini berbasis anamnesis dan pemeriksaan fisis yang dapat dilakukan secara lebih sederhana dan cepat dibandingkan PedmTNS. Poin-poin subyektif pada TNS-PV bersifat sederhana dan dapat dilakukan dengan cepat. Komponen pemeriksaan fisis TNS-

PV dapat dengan mudah dilakukan oleh tenaga kesehatan dengan pelatihan minimal, tidak seperti pada Ped-mTNS.<sup>13</sup>

Penelitian-penelitian mengenai TNS PV menunjukkan realibilitas dan validitas yang cukup baik untuk mendeteksi VIPN dengan sensitivitas yang lebih dibandingkan CTCAE. Satu penelitian di Surabaya menunjukkan sensitivitas TNS-PV yang baik yaitu 78,8% saat dibandingkan dengan KHS yang merupakan baku emas untuk deteksi VIPN. Semua subyek pada penelitian tersebut ternyata terdeteksi VIPN berdasarkan KHS, sehingga spesifisitas tidak dapat dinilai.<sup>13</sup>

Oleh karena terdapat kemungkinan bahwa VIPN pada anak-anak di Indonesia memiliki kejadian yang tinggi dan sejumlah besar tidak terdiagnosis, maka pendeteksian dini menjadi sangat penting agar dapat dilakukan intervensi yang sesuai. Pemeriksaan TNS-PV kemungkinan dapat menjadi alat bantu yang berharga untuk mendeteksi VIPN. Penelitian ini bertujuan untuk menilai peran diagnostik TNS-PV dalam mendiagnosis VIPN, dengan pembanding berupa pemeriksaan baku emas yaitu KHS. Dibandingkan penelitian sebelumnya, diharapkan penelitian ini memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai kemampuan diagnostik TNS-PV, terutama nilai spesifisitasnya yang belum tersedia dari penelitian-penelitian yang telah ada

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah di uraikan di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana nilai diagnostik *Total Neuropathy Scale-Pediatric Version* (TNS-PV) dalam mendiagnosis neuropati perifer diinduksi vinkristin (VIPN) pada anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui nilai diagnostik *Total Neuropathy Scale-Pediatric Version* dalam mendiagnosis neuropati perifer diinduksi vinkristin (VIPN) anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui sensitivitas TNS-PV (*Total Neuropathy Scale-Pediatric Version*) dalam mendiagnosis VIPN pada anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
- b. Mengetahui spesifisitas TNS-PV (*Total Neuropathy Scale-Pediatric Version*) dalam mendiagnosis VIPN pada anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
- c. Mengetahui NDP (Nilai Duga Positif) TNS-PV (*Total Neuropathy Scale-Pediatric Version*) dalam mendiagnosis VIPN pada anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
- d. Mengetahui NDN (Nilai Duga Negatif) TNS-PV (*Total Neuropathy Scale-Pediatric Version*) dalam mendiagnosis VIPN pada anak usia 5-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
- e. Mengetahui prevalensi VIPN pada anak dengan LLA usia 5-18 tahun di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat ilmiah

Mendapatkan nilai diagnostik dari TNS-PV dalam mendeteksi VIPN pada anak usia 5-18 tahun dengan LLA yang mendapat vinkristin.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi alat diagnostik sederhana untuk VIPN sehingga bermanfaat untuk perencanaan penyesuaian terapi, prognosis dan konseling kepada pasien dan keluarga yang akan sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup anak dengan LLA.

### 1.4.3 Manfaat terhadap pasien

Dapat mendeteksi dini adanya VIPN pada anak dengan LLA sehingga dapat segeradilakukan intervensi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6). e577; doi:10.1038/bcj.2017.53
2. Pillai PM, Carroll WL. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, penyunting. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* Edisi ke-7. London: Academic Press Inc; 2022.h.413–38.
3. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic leukemia. Dalam: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, penyunting. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood.* Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.h. 1527–54.e14.
4. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):319–31.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, dkk. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* Bethesda: National Cancer Institute; 2019.
6. Śliwa-Tytko P, Kaczmarska A, Lejman M, Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5155 doi:10.3390/ijms23105515.
7. Kandula T, Park SB, Cohn RJ, Krishnan A V., Farrar MA. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:118–28.
8. van de Velde ME, Kaspers GJL, Abbink FCH, Twisk JWR, van der Sluis IM, van den Bos C, dkk. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric oncology: A randomized controlled trial comparing push injections with one-hour infusions (The VINCA Trial). *Cancers.* 2020 Dec 12;12(12):3745.
9. Zečkanović A, Jazbec J, Kavčič M. Centrosomal protein72 rs924607 and vincristine-induced neuropathy in pediatric acute lymphocytic leukemia: meta-analysis. *Futur Sci.* 2020;6(7):FSO582. doi:10.2144/fsoa-2020-0044
10. Tay N, Laakso EL, Schweitzer D, Endersby R, Vetter I, Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022;9::1015746. doi: 10.3389/fmolb.2022.1015746
11. Sari NMMA, Wulan SMM, Pawana IPA, Gunawan PI, Meilani S. Hubungan neuropati perifer terinduksi vinkristin dengan keseimbangan

- pada anak leukemia limfositik akut (Tesis). Universitas Airlangga:Program Pendidikan Dokter Spesialis I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Medis;2019.
12. Smith L, Li L, Hutchinson RJ, Ho R, Burnette WB, Wells E, dkk. Measuring vincristin-induced peripheral neuropathy in children with acute limfoblastik leukemia. *Cancer Nursing*.2013;36(5):E49-60.
  13. Gunawan PI, Hardiyani K, Ugrasena IDG. Total neuropathy scale pediatric vincristine to detect vincristine induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukimia. *Rawal Medical Journal*:2023.48 (1):179-84.
  14. O'Brien TW. Evolution of a protein-rich mitochondrial ribosome: Implicationsfor human genetic disease. *Gene*. 2002;286(1):73–9.
  15. Garniasih D, Susanah S, Sribudiani Y, Hilmanto D. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic reviewand meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17:1–13.
  16. Permono B, Ugrasena IDG, Supriyadi E. Leukemia akut. Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena IDG, penyunting. *Buku ajar hematologi anak*. Edisi Revisi. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter AnakIndonesia; 2018.h.276–91.
  17. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;(40):330–42.
  18. Ssenyonga N, Stiller C, Nakata K, Shalkow J, Redmond S, Bulliard JL, dkk. Worldwide trends in population-based survival for children, adolescents, and young adults diagnosed with leukaemia, by subtype, during 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual data from 258 cancer registries in 61 countries. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2022;6(6):409–31.
  19. Inaba H, Diouf B, Evans WE. Cancer chemotherapy for pediatric patients. Dalam: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, penyunting. *Nathan and Oski's hematology and oncology in infancy and childhood*. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.h.1405–45.e9.
  20. Yakin R, Syarif S, Tehuteru ES. Perbandingan kesintasan tiga tahun pada anakleukemia limfoblastik akut antara Protokol Pengobatan 2006 dan 2013. *Indones J Cancer*. 2017;11(3):111-7.
  21. Dwivedi P, Banavali S. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Lokeshwar MR, Shah NK, Agarwal BR, Manglani MV, Sachdeva A, Pillai A, penyunting. *Textbook of pediatric hematology and hemato-oncology*. Edisi ke-1. New Delhi:Jaype Brothers Medical Publishers;2016. H.395-407.
  22. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. *Handbook of pediatric*

- hematology and oncology. Edisi ke-3. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2021.
23. Hunger SP, Antillon FG. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Stefan DC, Rodriguez-Galindo C, penyunting. *Pediatric Hematology in countries with limited resources: A practical manual*. Edisi ke-1. New York: Springer; 2014. h.225–38.
  24. Meirizkia A, Ayu DR, Indra RM, Sari DP. 3-year survival rate in acute lymphoblastic leukemia: Comparison of all-2006 and all-2013 protocols. *Paediatr Indones*. 2021;61(3):155–64.
  25. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, dkk. Overview of methotrexate toxicity: A comprehensive literature review. *Cureus*. 2022;14(9):e29518. doi: 10.7759/cureus.29518
  26. Nadhum SA, Kamoon RA, Mohammed MH. 6-Mercaptopurine derivatives: Maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia: A review. *Biochem Cell Arch*. 2020;20(1):2081–90.
  27. MacDonald P. Chemotherapeutic drugs. Dalam: Scheinmann K, Boyce AE, penyunting. *Emergencies in pediatric oncology*. Edisi ke-1. New York: Springer; 2012. h.105–20.
  28. Smith EML, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, dkk. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(1):37–46.
  29. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front mol Neurosci*. 2017;10(May):1–21.
  30. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, dkk. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther*. 2021;9(2):385–450.
  31. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse event (CTCAE) version 5.0. United States National Cancer Institute. 2017. tersedia pada: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
  32. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, dkk. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(SUPPL. 5):S1–26.
  33. Poupon L, Kerckhove N, Vein J, Lamoine S, Authier N, Busserolles J, dkk. Minimizing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Preclinical and clinical development of new perspectives. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1269–82.
  34. Lopez-Lopez E, Gutierrez-Camino A, Astigarraga I, Navajas A, Echebarria-

- Barona A, Garcia-Miguel P, dkk. Vincristine pharmacokinetics pathway and neurotoxicity during early phases of treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2016;17(7):731–41.
35. Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, Maurizi P, Mastrangelo S, Ruggiero A. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: Mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *Int JMol Sci*. 2021;22(8):4112. doi: 10.3390/ijms22084112
  36. Martino E, Casamassima G, Castiglione S, Cellupica E, Pantalone S, Papagni F, dkk. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2018;28(17):2816–26.
  37. Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and microtubule-associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018 Jun;10(6):a022608 doi:10.1101/cshperspect.a022608
  38. Hara M, Fukagawa T. Where is the right path heading from the centromere to spindle microtubules? *Cell Cycle*. 2019;18(11):1199–211.
  39. Cormier A, Knossow M, Wang C, Gigant B. The binding of vinca domain agents to tubulin: Structural and biochemical studies *Methods Cell Biol*. 2010;95:373-90
  40. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, dkk. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):361–7.
  41. Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018;65:86–93.
  42. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):76–81.
  43. Skiles JL, Chiang CW, Li CH, Martin S, Smith EL, Olbara G, dk. CYP3A5 genotype and its impact on vincristine pharmacokinetics and development of neuropathy in Kenyan children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):1–7.
  44. Lombardi AJ, Sutton ME, Tiao GM, Geller JI. Vincristine-associated neurological morbidity in the treatment of hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(4):e258–63.
  45. Smith EML, Kuisell C, Cho Y, Kanzawa-Lee GA, Gilchrist LS, Park SB, dkk. Characteristics and patterns of pediatric chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun*.



2021;28:100420doi:10.1016/j.ctarc.2021.100420

46. Gilchrist LS, Tanner LR, Ness KK. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):180–7.
47. Lee BY, Hur EM. A role of microtubules in oligodendrocyte differentiation. *IntJ Mol Sci*. 2020;21(3):1062 doi:10.3390/ijms21031062
48. Old EA, Nadkarni S, Grist J, Gentry C, Bevan S, Kim KW, dkk. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest*. 2014;124(5):2023–36.
49. Xu T, Zhang XL, Ou-Yang HD, Li ZY, Liu CC, Huang ZZ, dkk. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics- induced neuropathic pain. *Pain*. 2017;158(4):637–48.
50. Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: Evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain*. 2006;122(3):245–57.
51. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:114–30.
52. Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, Rousseau J, Ciolino C, Lorenzo S De, dkk. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2014;15(8):1105–16.
53. Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, dkk. Statistical analysis WE. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Med Assoc*. 2015;313(8):815–23.
54. Vainionpää L, Kovala T, Tolonen U, Lanning M. Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. *Pediatr Neurol*. 1995;13(4):314–8.
55. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the central nervous system: Structure, function, and pathology. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1381–431.
56. Dudeja S, Gupta S, Sharma S, Jain A, Sharma S, Jain P, Aneja S, dkk. Incidence of vincristine induced neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia and its correlation with nutritional deficiencies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(6):344–51.
57. Jain P, Gulati S, Seth R, Bakhshi S, Toteja GS, Pandey RM. Vincristine-induced neuropathy in childhood all (acute lymphoblastic leukemia)

- survivors: Prevalence and electrophysiological characteristics. *J Child Neurol.* 2014;29(7):932–7.
58. Sajdyk TJ, Boyle FA, Foran KS, Tong Y, Pandya P, Smith EML, dkk. Obesity as a Potential Risk Factor for Vincristine-induced Peripheral Neuropathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(7):e637–40.
  59. Madsen ML, Due H, Ejlskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(3):471–85.
  60. Langholz B, Skolnik JM, Barrett JS, Renbarger J, Seibel NL, Zajicek A, dkk. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: A retrospective study from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Aug;57:252–7.
  61. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, dkk. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: Review and analysis of cases. *Mycoses.* 2012;55(4):290–7.
  62. Weintraub M, Adde MA, Venzon DJ, Shad AT, Horak ID, Neely JE, dkk. Severe atypical neuropathy associated with administration of hematopoietic colony-stimulating factors and vincristine. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):935–40.
  63. Purser MJ, Johnston DL, McMillan HJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among paediatric oncology patients. *Can J Neurol Sci.* 2014;41(4):442–7.
  64. Toopchizadeh V, Barzegar M, Rezamand A, Feiz AH. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: A cohort study. *J Pediatr Neurol.* 2009;7(4):351–6.
  65. Ness KK, Jones KE, Smith WA, Spunt SL, Wilson CL, Armstrong GT, dkk. Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1451–7.
  66. Ness KK, Hudson MM, Pui CH, Green DM, Krull KR, Huang TT, dkk. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2012;118(3):828–38.
  67. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, dkk. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325–48.
  68. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D, dkk. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral

- neuropathy: An update. *Biomed Pharmacother.* 2021;147:112671  
doi:10.1016/j.biopha.2022.112671
69. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim AK, Abdi S. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Systematic review and recommendations. *Pain Physician* 2018;21(1):571–92.
  70. Ellen M, Long Li, Chiang Ce, Thomas K, J Raymond, Hutschinson, dkk. Severity and patterns of vincristine -induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst.* 2015 March ; 20(1): 37–46.
  71. Smolik S, Arland L, Hensley MA, Schissel D, Shepperd B, Thomas K, dkk. Assessment tools for peripheral neuropathy in pediatric oncology: A systematic review from the children’s oncology Group. *J Pediatr Oncol Nurs* 2018;35:267–75.
  72. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic-ultrasound correlations.* Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier;2021.
  73. Kang PB. Pediatric nerve conduction studies and EMG. Dalam: Blum AS, Rutkove SB, penyunting. *Clinical neurophysiol primer.* Edisi ke-1. New Jersey:Humana Press Inc;2007.h.369–92. acute lymphoblastic leukemia. *Rawal Medical Journal*:2023.48 (1):179-84.
  74. Widiaskara I, Permono B, Ugraseno I, Mia R. Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri.* 2010;12:128-34.
  75. Mirjam E, Van de V, Gertjan L, Kaspers, Floor C.H, Abbink, dkk. Vincristin-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review. Elsevier. *Clinical reviews in oncology/hematology*:2017: 125-7.
  76. Courtemanche H, Magot A, Olliver Y, Rialland F, Leclair-Visonneau L, Fayet G, dkk. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve* 2015;52:981-5.
  77. Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: A reliable and valid measure of chemotherapy score: A reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer* 2013;21:847-56.
  78. Yildiz, F.G., Temucin CM. Vincristin-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurol Res* 2016;38:124-9.
  79. Madsen ML, Due H, Ejksjaer N, Jensen P, Medsen J, Dybkaer K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:471-85.

80. Chee G.T, Vanessa W.M.L, Lai C.O, Khean J.G, Hany A, Choong Y.F. Vincristin-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*:2017.
81. Ameer K, Mohammad M.K., Ayham G, Bahjat K, Bassam M, Bayan Z, dkk. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukemia: an epidemiology study. *2020.10:6756*.
82. Sumit G, David T, Teachey, Zhiguo C, Karen R, Rabin dkk. Sex-based disparities in outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group report. *Cancer*. 2022 May 01; 128(9): 1863–70.
83. Wasila S, Saadia A, Mahwish S. Nutritional Status of Children with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *P J M H S* Vol. 15, No.12, DEC 2021.
84. Coutemanche H, Magot A, Oliver dkk. Vincristine induced neuropathy: atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):981-5.