UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

INTISARI

Latar belakang: Leukemia limfoblastik akut merupakan keganasan hematologi yang paling sering ditemui pada anak. Perbedaan jenis kelamin memberikan luaran maupun prognosis yang tidak selalu sama antara laki-laki dan perempuan, disebutkan perempuan mempunyai prognosis yang lebih baik.
Tujuan: Untuk mengetahui apakah jenis kelamin berpengaruh terhadap luaran terapi LLA anak serta faktor prognostik lain yang berpengaruh terhadap *survival.*
Metode: Pasien berusia di bawah 18 tahun yang terdiagnosis LLA pada Januari 2010- Desember 2015 diikutsertakan dalam penelitian. Pasien yang pernah mendapatkan kemoterapi, LLA tipe L3 dan *mixed* leukemia di eksklusi. Analisis data terakhir 31 Desember 2016. *Overall survival* (OS) dan *Event Free Survival* (EFS) dihitung sebagai luaran terapi. Event yang terjadi berupa tidak remisi, kematian, relaps dan *drop out*. OS dan EFS dianalisis dengan metode Kaplan Meier dan dibandingkan menggunakan log-rank. Analisis *Cox regression* digunakan untuk mengidentifikasi faktor prognostik yang *independent*.
Hasil: Sejumlah 309 pasien diikutkan dalam analisis, terdiri dari 158 laki-laki da151 perempuan Jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap *survival* LLA. OS pada perempuan sebesar 63,8% sedangkan laki-laki sebesar 53% (tes log-rank p>0,05). Analisis multivariat EFS menunjukkan bahwa *risk grouping* berdasar NCI merupakan faktor prognostik *independent*. Pada kelompok *standard risk,* laki-laki mempunyai *survival rate* yang lebih buruk (HR1,7 IK95% 1,06-2,7).
Kesimpulan: Pada kelompok *standard risk*, *survival rate* pada perempuan lebih baik dari laki-laki. *Risk grouping* NCI merupakan faktor prognostik yang *independent*.

Kata kunci: *survival*, jenis kelamin, leukemia limfoblastik akut, anak

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

ABSTRACT

Influence of sex on the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia

Background: Acute lymphoblastic leukemia is the commonest childhood leukemia. Sex disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia have been mentioned, that male children had poorer survival rate, although there is no further explanation.
Objective: To determine whether male and female patients differ in survival. We also evaluated prognostic factor for survival.
Methods: All eligible patients aged less than 18 years, newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in Sardjito Hospital, treated with Indonesian ALL protocol between January 2010 until December 2015 were analyzed. Patients with L3 type, mixed leukemia and those who received previous chemotherapy were excluded. The cut-off date for analysis was December 2016. Overall survival and Event Free Survival were estimated by Kaplan-Meier analysis and compared using the log-rank test. Cox regression analysis was used to identify independent prognostic factors.
Results: A total of 309 patients were analyzed, 158 males and 151 females. Sex were not determined survival rate. Survival rate of female were 63,8% and male were 53% (log-rank test p>0,05). In multivariat analysis of EFS, risk grouping were independent prognostic factor. In standard risk group, male children had poorer survival rate (HR1,7 95%CI 1,06-2,7)
Conclusion: Male chidren had poorer survival rate in standard risk group. Risk grouping based on NCI were independent prognostic factor.
Key words: survival, sex, childhood acute lymphoblastic leukemia

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian 5
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian 24
Tabel 3. Luaran subyek penelitian 25
Tabel 4. Analisis univariat *Overall Survival* 26
Tabel 5. Analisis univariat *Event Free Survival*. 27
Tabel 6. Analisis multivariat EFS Cox regresi model interaksi 28
Tabel 7. Analisis univariat OS *risk grouping*, jumlah leukosit, dan usia terhadap jenis kelamin 28
Tabel 8. Analisis univariat EFS isk grouping, jumlah leukosit, dan usia terhadap jenis kelamin 29

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Faktor primer penentu sex 12
Gambar 2. Kerangka teori 14
Gambar 3. Kerangka konsep 15
Gambar 4. Alur penelitian 22
Gambar 5. Grafik OS terhadap jenis kelamin dan *risk grouping* 30
Gambar 6. Grafik EFS terhadap jenis kelamin dan *risk grouping* 30
Gambar 7. Grafik OS dan EFS *standard risk* terhadap jenis kelamin 31

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
LLA	Leukemia limfoblastik akut
SSP	Sistem Saraf Pusat
OS	*Overall Survival*
EFS	*Event Free Survival*
NCI	*National Cancer Institute*
FAB	*French American British*
DIC	*Disseminated Intravascular Coagulation*
WHO	*World Health Organization*
MRD	*Minimal Residual Disease*
HR	*Hazard Ratio*
IK	Intervak Kepercayaan
TPMT	*Thiopurine methyltranferase*
AUC	*Area Under Curve*
PAR	*Pseudoautosomal Region*

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Leukemia akut merupakan kanker yang paling sering ditemui pada anak, berkisar 30% pada anak dibawah 14 tahun dan 10% pada anak remaja 15-19 tahun. Kejadian leukemia limfoblastik akut (LLA) lima kali lebih sering didiagnosis dibandingkan dengan leukemia mieloblastik akut (Ward *et al*., 2014).

LLA merupakan kelainan yang bersifat heterogen, dimana karakteristik biologis, seluler dan molekuler serta respon terapi yang berbeda tiap individu akan mempengaruhi luaran terapi (Pui *et al*., 2008).

Kasus baru LLA di Amerika Serikat tercatat 2500-3500 kasus tiap tahunnya dengan insidensi LLA sebesar 3,4 kasus tiap 100.000 pada anak dibawah 15 tahun (Ries *et al*., 1999). Insidensi di Singapura dilaporkan sebesar 3,78 kasus tiap 100.000 anak (Katz *et al*., 2015). Data nasional tentang angka kejadian LLA belum diketahui secara pasti. Data di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan bahwa terjadi peningkatan angka kejadian LLA dari 1,9 pada tahun 1998 menjadi 5,5 dalam 100.000 orang penduduk di wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah wilayah selatan pada tahun 2009 (Supriyadi *et al*., 2011). Data tersebut menunjukkan bahwa angka kejadian LLA semakin meningkat, hal ini disebabkan karena meningkatnya pengenalan dan deteksi tentang keganasan pada pelayanan primer serta cakupan sistem pembiayaan kesehatan yang semakin luas.

Perkembangan terapi LLA anak di negara maju menunjukkan *survival rate* pasien mencapai 80% (Pieters dan Carroll, 2010). Data di Amerika Serikat menyebutkan pada pasien LLA kurang dari 15 tahun terjadi peningkatan 5 tahun *survival rate*, sebesar 80,2% pada tahun 1990-1994 menjadi 87,5% pada tahun 2000-2004 (Ma *et al*., 2014). Keberhasilan terapi pada LLA ini, salah satunya karena

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

adanya stratifikasi terapi berdasarkan faktor prognostik yang telah diteliti sebelumnya. Data epidemiologi menyebutkan bahwa jumlah leukosit saat terdiagnosis, usia saat terdiagnosis, *immunophenotyping* sel *blast*, keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) dan mutasi genetik merupakan beberapa faktor prognostik yang mempengaruhi luaran pada pasien LLA (Shuster *et al*., 1998). Berbeda halnya dengan kondisi di negara berkembang, faktor prognostik yang ada belum sepadan dengan faktor prognostik yang sudah ada di negara maju. Pemeriksaan sitogenik dan genetika molekuler untuk stratifikasi LLA belum sepenuhnya dilakukan di negara berkembang.

Hubungan jenis kelamin dan luaran pasien LLA telah diteliti selama dua dekade terakhir. *Survival rate* pada kelompok perempuan lebih baik bila dibandingkan kelompok laki-laki (Kadan-Lottick *et al*., 2003; Ma e*t al*., 2014). Data 10 tahun *survival rate* tahun 2001-2010 di Amerika Serikat pada kelompok 0-14 tahun sebesar 87,8% pada perempuan dan 83,6 % pada laki-laki serta didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik. Penelitian di Belanda menyebutkan hal yang berbeda bahwa jenis kelamin tidak selalu menjadi prediktor respons terapi (Kamps *et al*., 2010a). Sementara di Indonesia, data dari RSUP. Cipto Mangunkusumo tahun 1998-2003, *overall survival* (OS) anak laki-laki sebesar 46% dan perempuan sebesar 53%, dimana jenis kelamin tidak berhubungan dengan *survival rate* pasien LLA secara statistik (Permatasari *et al*., 2009).

Perbedaan jenis kelamin memberikan luaran maupun prognosis yang tidak sama antara laki-laki dan perempuan, disebutkan perempuan mempunyai prognosis yang lebih baik (Ishii *et al*., 2001; Sather *et al*., 1981). Penelitian di negara maju dengan data multisenter dan pengamatan jangka panjang membuktikan bahwa jenis kelamin terbukti menjadi faktor prognostik, namun belum ada penjelasan yang pasti yang mendasari hal tersebut (Holmes *et al*., 2012). Beberapa hal yang dipikirkan mendasari hal tersebut antara lain pada laki-laki mempunyai risiko relaps testis; kondisi relaps sumsum tulang lebih tinggi pada laki-laki; *immunophenotyping* sel T

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

lebih sering pada laki-laki. Hal lain menyebutkan bahwa ada perbedaan antara aktivitas enzim dalam metabolisme 6-mercaptopurin yang diduga terkait X-*linked* (Hale dan Lilleyman, 1991).

Data perbedaan jenis kelamin merupakan faktor prognostik masih menjadi kontroversi di beberapa protokol terapi. Beberapa protokol menyebutkan laki-laki mendapatkan fase rumatan yang lebih lama dari perempuan, karena adanya masalah relaps yang sering mencul pada laki-laki (Cooper dan Brown, 2015). Prokotol terapi LLA anak di RSUP Dr. Sardjito saat ini belum memasukkan jenis kelamin ke dalam faktor prognostik.

B. Rumusan permasalahan

Perkembangan terapi LLA yang ada telah meningkatkan *survival rate* pasien LLA anak. Berbagai faktor prognostik telah diketahui dan digunakan dalam stratifikasi kelompok terapi, salah satunya jenis kelamin. Masalah pada penelitian ini yaitu apakah stratifikasi faktor prognostik berdasar jenis kelamin mempengaruhi *survival* pasien LLA anak.

C. Tujuan penelitian

Tujuan penelitian adalah

- Mengetahui apakah usia berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak
- Mengetahui apakah jumlah leukosit saat terdiagnosis berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak
- Mengetahui apakah *risk grouping* kriteria NCI berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak

D. Manfaat penelitian

Manfaat yang diperoleh pasien dan keluarga berupa informasi tentang *survival* LLA serta faktor prognostik yang berpengaruh.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Bagi tenaga kesehatan dan penyedia fasilitas kesehatan, dengan diketahuinya pengaruh jenis kelamin dan luaran terapi pada pasien LLA yang diharapkan dapat bermanfaat dalam perencanaan terapi yang lebih baik.

Manfaat yang diperoleh bagi peneliti adalah menambah pengetahuan tentang faktor prognostik terhadap luaran LLA serta menambah pengalaman dalam melakukan penelitian berbasis kedokteran.

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi mengenai luaran terapi pasien LLA anak sehingga dapat memperluas kepustakaan institusi dan mencetuskan penelitian lanjutan.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian-penelitian terkait jenis kelamin dan luaran pasien LLA anak telah dilakukan di berbagai negara dan terangkum di Tabel 1.

UNIVERSITAS GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Peneliti dan lokasi	Desain penelitian	Subyek	Hasil
1.	Holmes Jr *et al*., 2015 Amerika Serikat	Retrospektif	Total 15.321 pasien leukemia anak, periode tahun 1973-2006	• OS 5 tahun sebesar 67,9%. • Laki-laki mempunyai OS yang lebih rendah bila dibandingkan perempuan.
2.	Permatasari *et al*., 2009 Jakarta	Retrospektif	Total pasien LLA anak L1 dan L2 sebanyak 252 orang, periode tahun 1998-2003	• Pasien LLA usia 1-2 tahun mempunyai *survival rate* yang paling tinggi diantara kelompok usia yang lain. • Tidak ada hubungan antara jenis kelamin maupun status gizi dengan OS • Tidak ada hubungan antara status gizi dengan remisi, mortalitas pada fase induksi, OS maupun EFS 5 tahun.
3.	Shuster *et al.*, 1998 Amerika Serikat	Retrospektif	Total 3.717 pasien LLA tipe precursor-B, usia 1-22 tahun	• EFS laki-laki dan perempuan berbeda secara statistik setelah 2 tahun. • Pada tahun yang kelima, perempuan mempunyai luaran yang lebih baik dibandingkan laki-laki.
4.	Pui *et al*, 1999 Amerika Serikat.	Retrospektif	Total 2.055 pasien LLA anak, usia kurang dari 18 tahun, periode tahun 1962-1994	• LLA sel T lebih banyak dijumpai pada laki-laki. • Secara statistik tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan abnormalitas genetik, farmakokinetik metotreksat, teniposid dan citarabin. • Perempuan menunjukkan prognosis yang lebih baik.
5.	Chessells *et al.*, 1994 London	Retrospektif	Total 4.125 pasien LLA anak usia 1–14 tahun, periode tahun 1972-1990	• EFS 5 tahun perempuan lebih tinggi tinggi • Laki-laki memiliki angka relaps yang lebih tinggi dibanding perempuan.
6.	Lanning *et al*., 1992 Multi senter	Retrospektif	Total 808 pasien anak LLA tipe sel non-B, usia 1-15 tahun, periode tahun 1981-1986.	• Faktor prognostik yang bermakna yaitu jenis kelamin, jumlah leukosit, usia dan jumlah trombosit.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

Leukemia Limfoblastik Akut

Diagnosis LLA

LLA adalah penyakit keganasan primer di sumsum tulang yang berciri khas infiltrasi progresif dari sel limfoid imatur. Diagnosis LLA berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium berupa karakteristik morfologi dan pemeriksaan sitokimia dari aspirasi sumsum tulang. Persentase sel blast yang didapatkan pada sumsum tulang minimal sebesar 25% (Lanzkowsky, 2016). Pemeriksaan morfologi menggunakan klasifikasi *French American British* (FAB), terbagi menjadi 3 yaitu L1, L2 dan L3. Apabila memungkinkan dilakukan pemeriksaan *immunophenotyping*.

Terapi

Konsep terapi LLA yang ada saat ini berdasarkan stratifikasi risiko. Dengan adanya faktor prognostik yang sudah diketahui, di Indonesia terapi terbagi menjadi kelompok *high* risk dan *standard risk*. Kriteria dari *high risk* apabila mempunyai salah satu kriteria antara lain usia < 1tahun atau >10 tahun, jumlah leukosit $\geq 50x10^9$/L, massa mediastinum >2/3 dari diameter rongga thorak, terdapat sel *blast* di cairan serebrospinal, LLA sel-T, *biliniage* leukemia, serta sel *blast* > 1000sel *blast*/m3 pada pemeriksaan darah tepi setelah 1 minggu mulai terapi pada kelompok *standard risk*. Sedangkan dikelompokkan dalam *standard risk* bila tidak didapatkan kriteria *high risk*. Kelompok *high risk* akan mendapatkan terapi yang lebih agresif.

Terapi LLA menggunakan kombinasi beberapa sitostatika. Tujuan utama dari terapi LLA yaitu menginduksi remisi baik secara klinis dan hematologis, mempertahankan remisi dengan kemoterapi sistemik, terapi profilaksis SSP dan mengatasi komplikasi dari kemoterapi maupun penyakitnya (Lanzkowsky, 2016).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Kemoterapi pada LLA terbagi dalam 4 bagian yaitu fase induksi, fase konsolidasi, fase rumatan serta profilaksis SSP. Lama kemoterapi LLA berbeda tiap senter dan protokol, rata-rata setidaknya 2 tahun. Pada beberapa protokol laki-laki mendapatkan kemoterapi 3 tahun, karena risiko relaps lebih tinggi (Cooper dan Brown, 2015)

Relaps

Relaps merupakan tantangan tersendiri pada terapi LLA. Relaps merupakan penyebab kegagalan terapi yang utama di negara maju. Sekitar 15-20% dari pasien LLA remisi komplit diperkirakan akan mengalami relaps. Sumsum tulang merupakan tempat relaps yang paling sering, sekitar 50-60%. Relaps SSP sebanyak 20%, sedangkan relaps testis sebanyak 5%. Relaps hanya pada sumsum tulang mempunyai prognosis yang paling buruk.

Komplikasi LLA

a. Komplikasi akut

Masalah utama yang timbul saat terapi antara lain perubahan yang timbul karena lisisnya sel *blast*, terganggunya hematopoiesis, infiltrasi sel *blast* pada organ lain. Kondisi myelosupresif, toksisitas mukosa dan meningkatkannya risiko infeksi yang timbul karena inisiasi kemoterapi (Orkin *et al.*, 2009). Komplikasi saat diagnosis dan terapi sangat berpotensi menimbulkan kematian. Komplikasi tersebut antara lain, yaitu

1. Komplikasi metabolik

   Komplikasi metabolik ini timbul karena adanya pemecahan sel leukemia yang cepat selama inisiasi terapi. Kondisi yang dapat muncul antara lain hiperurisemia, hiperfosfatemia dan hipokalsemia
2. Anemia dan trombositopenia

   Trombositopenia bersamaan dengan anemia merupakan kondisi yang sering terjadi pada LLA. Stabilisasi parameter hematologi ini tidak boleh lebih dari 12-24 jam dan tidak boleh menunda pemberian obat-obatan kemoterapi.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

3. Gangguan koagulasi

   Disseminated intravascular coagulation (DIC) merupakan kondisi yang jarang ditemui, namun lebih sering terjadi pada LLA sel-T. L-Asparaginase merupakan jenis kemoterapi yang dapat memicu koagulopati.

4. Infeksi

   Infeksi merupakan kondisi yang sering terjadi selama terapi LLA. Infeksi bakterial lebih sering terjadi dan merupakan penyebab mortalitas pada pasien LLA (Chanock dan Pizzo, 1997). Bakteremia terjadi 15-30% pada pasien LLA selama terapi. Infeksi jamur *Candida* dan *Aspergillus* juga sering ditemui. Infeksi *Pneumocystis carinii* dapat menyebabkan komplikasi yang serius. Profilaksis trimetropin-sulfametoksazol terbukti mengurangi insidensi infeksi *Pneumocystis carini.*

5. Toksisitas neurologi

   Kemoterapi intratekal danpenggunaan metotreksat dosis tinggi berkaitan dengan neurotoksisitas akut seperti kejang. Vinkristin juga menimbulkan neuropati otonom dan perifer.

6. Toksisitas lain

   Komplikasi lain yang dapat muncul yaitu pankreatitis terkait pemberian asparaginase, sebesar 5-10%. Kondisi hipertensi, hiperglikemia, miopati, peningkatan fraktur tulang dan perubahan mood merupakan komplikasi yang muncul karena penggunaan steroid dalam jangka waktu yang lama.

b. Komplikasi kronik

Komplikasi kronis yang dapat timbul terkait terapi jangka panjang LLA yaitu gangguan pertumbuhan, sekuele kardiomiopati, masalah perkembangan seksual, katarak, osteoporosis serta keganasan sekunder.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

c. Mortalitas

Mortalitas merupakan salah satu komplikasi yang terjadi terkait kemoterapi. Penyebab tersering mortalitas pada pasien LLA anak yaitu infeksi, perdarahan dan toksisitas terkait kemoterapi.

Faktor prognostik LLA

Faktor prognostik merupakan faktor yang dapat memprediksikan keberhasilan maupun kegagalan terapi. Dengan diketahuinya faktor prognostik ini, terapi berdasarkan stratifikasi risiko meningkatkan angka keberhasilan terapi pasien LLA. Faktor-faktor tersebut , yaitu

1. Usia

   Usia merupakan faktor prognostik yang penting saat penegakan diagnosis. Penelitian di negara maju yang melibatkan jumlah pasien anak yang besar serta dalam jangka waktu yang lama bahwa adanya perbedaan *survival* pada kelompok usia yang berbeda (L. Holmes *et al*., 2012). Kelompok usia kurang dari 1 tahun mempunyai prognosis yang paling buruk, hal ini diduga berkaitan dengan banyaknya jumlah kasus dengan translokasi gen MLL pada band kromosom 11q23 (Hilden *et al*., 1995). Kelompok usia di atas 10 tahun juga menunjukkan prognosis yang buruk. Prognosis baik didapatkan pada kelompok usia 1-9 tahun (Wang *et al*., 2015).

2. Jumlah leukosit saat diagnosis

   Selain usia, jumlah leukosit merupakan faktor yang sering diidentifikasi pada LLA. Pasien LLA dengan jumlah leukosit lebih dari $50x10^9$/L (hiperleukositosis) berhubungan dengan *survival rate* yang rendah dan risiko relaps yang tinggi (Robison, 2011). Jumlah leukosit diatas $100x10^9$/L merupakan faktor prognostik terjadinya kegagalan fase induksi (Oudot *et al*., 2008).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

3. *Immunophenotyping*

Klasifikasi LLA berdasarkan WHO secara garis besar terbagi menjadi 2 yaitu B *lymphoblastic leukemia* dan T *lymphoblastic leukemia*. Tipe sel pre-B merupakan jenis yang paling banyak sebesar 80% dari seluruh jenis LLA. Tipe sel T mempunyai prognosis yang lebih buruk, jumlah leukosit yang tinggi saat terdiagnosis dan lebih sering dijumpai pada anak laki-laki dan yang lebih tua (Lanzkowsky, 2016). Penelitian di Yogyakarta menunjukkan bahwa pasien LLA sel-T dengan ekspresi antigen myeloid mempunyai prognosis yang lebih buruk. Sedangkan pasien LLA sel-T yang tidak mengekspresikan antigen mempunyai kejadian *leukemia free survival* yang lebih baik (Supriyadi *et al*., 2012).

4. Abnormalitas kromosom

Beberapa perubahan genetik berhubungan dengan luaran pada pasien LLA. Hiperploidi dan ETV6-RUNX1 menunjukkan faktor prognostik yang lebih baik. Kondisi lain seperti hipoploidi, translokasi MLL, BCR-ABL1 menunjukkan prognosis yang buruk (Longo *et al*., 2015).

5. Leukemia sistem saraf pusat (SSP)

Adanya sel leukemia pada SSP merupakan faktor prognostik yang buruk..Hal ini berkaitan dengan meningkatnya risiko relaps dan *survival rate* yang rendah (Marwaha *et al*., 2010). Sekitar 15-20% pada anak yang terdiagnosis LLA, didapatkan limfoblast pada cairan serebrospinal (Bürger *et al*., 2003). Leukemia SSP sering dijumpai pada LLA sel T.

6. Respon awal fase induksi

Waktu yang diperlukan untuk mengurangi jumlah sel leukemia menjadi tidak terdeteksi merupakan faktor prognostik yang sangat kuat pada LLA. Respon awal terapi dapat diperiksa dengan pemeriksaan di bawah ini:

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

a. Pemeriksaan morfologi

Pasien yang tidak mencapai remisi komplit setelah fase induksi, memberikan gambaran prognosis yang buruk. Persisten *limfoblast* pada darah perifer serta sumsum tulang setelah kemoterapi merupakan prediktor luaran yang buruk. (Gajjar *et al*., 1995)

b. *Minimal Residual Disease* (MRD)

MRD telah dipakai untuk menilai repon terapi menggantikan pemeriksaan morfologi. MRD dapat mengidentifikasi sel leukemia sampai dengan 1 dalam 1000-10000 sel. MRD dapat dikerjakan dengan *flow cytometry*, *polymerase chain reaction*, maupun dengan *lymphoblast-specific* immunoglobulin. MRD memberikan nilai prognostik yang lebih sensitif dan terpercaya (Campana, 2012).

7. Ras/ etnis

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa jenis ras tertentu mempunyai prognosis yang lebih buruk. Ras kulit hitam disebutkan mempunyai *survival rate* tidak sebaik ras kulit putih (Pui *et al*., 1995). Ras kulit hitam mempunyai insidensi LLA tipe sel T lebih tinggi. Hal lain menyebutkan bahwa pengaruh ras sangat berkaitan dengan kondisi sosial ekonomi (Bhatia *et al*., 2002).

8. Farmakogenomik

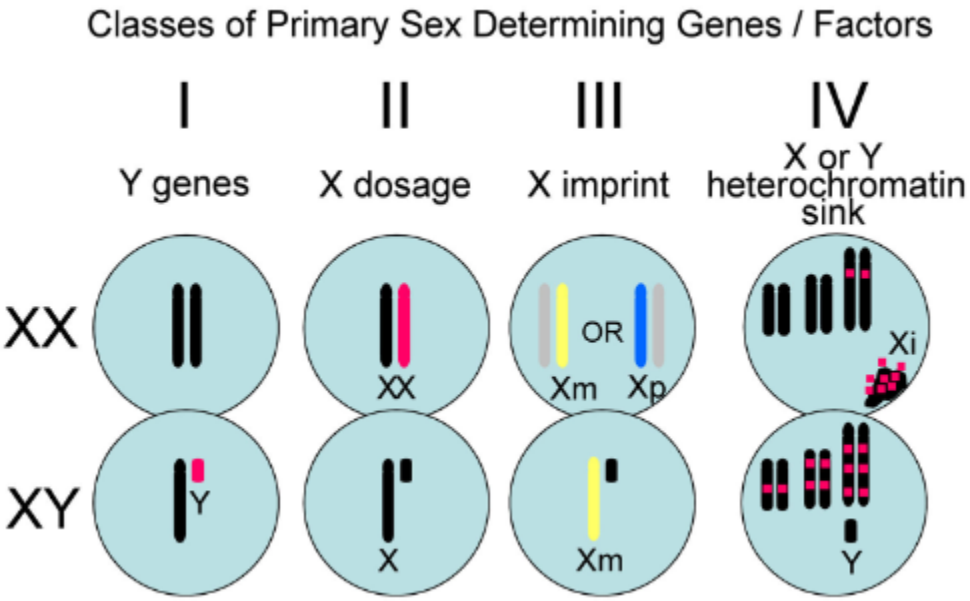
Polimorfisme genetik telah diteliti berpengaruh pada luaran terapi LLA. Adanya polimorfisme genetik ikut menentukan respon individual terhadap metabolisme obat-obat sitostatika. Variabilitas polimorfisme gen memberikan respon terapi yang berbeda seperti adanya toksisitas maupun resistansi terhadap obat sitostatika (Wall dan Rubnitz, 2003).

Perbedaan jenis kelamin

Perbedaan antara laki-laki dan perempuan bermula sejak sebelum implantasi zigot di uterus. Perbedaan berlanjut selama fase perkembangan prenatal, anak-anak

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

dan dewasa (Dorak dan Karpuzoglu, 2012). Perbedaan ini menghasilkan banyak hal yang berbeda, seperti fenotipe, hormon, kerentanan terhadap suatu penyakit serta *survival*. Faktor perbedaan jenis kelamin terbagi menjadi dua, yaitu faktor primer penentu sex dan faktor sekunder yang muncul sebagai efek lanjut faktor primer. Faktor primer dikode oleh kromosom sex, dimana perbedaan zigot laki-laki dan perempuan adalah kromosom sex (Arnold *et al*., 2014). Hipotesis oleh Arnold (2011) menyebutkan terdapat 4 kelompok faktor primer penentu sex. Kelompok I adalah gen Y, dimana gen ini hanya berpengaruh pada laki-laki. Gen *Sry* pada Y berperan pada pembentukan testis dan spermatogenesis. Kelompok II adalah adanya gen X yang mengalami inaktivasi pada perempuan. Kelompok III adalah gen X yang ada pada XY berasal dari ibu. Kelompok IV adalah heterokromatin yang berbeda pada gen X dan Y sehingga kemungkinan terdapat perbedaan ekspresi gen (Arnold, 2011).



Gambar 1. Faktor primer penentu sex (diambi dari Arnold, 2011, *Trends in Genetic)*

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Aspek spesifik jenis kelamin terhadap LLA

Perbedaan jenis kelamin dalam LLA telah banyak diketahui, namun hal yang mendasari perbedaan tersebut belum begitu jelas. Beberapa perbedaan tersebut antara lain yaitu dalam hal :

1. Insidensi

Data epidemiologi secara luas menunjukkan inisidensi laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan. Pada usia dibawah 15 tahun kejadian LLA pada laki-laki 1,2 kali lebih tinggi dari perempuan, sedangkan pada usia 15-19 tahun sebesar 2,17 kali (Garvin, 2004)

2. Faktor risiko

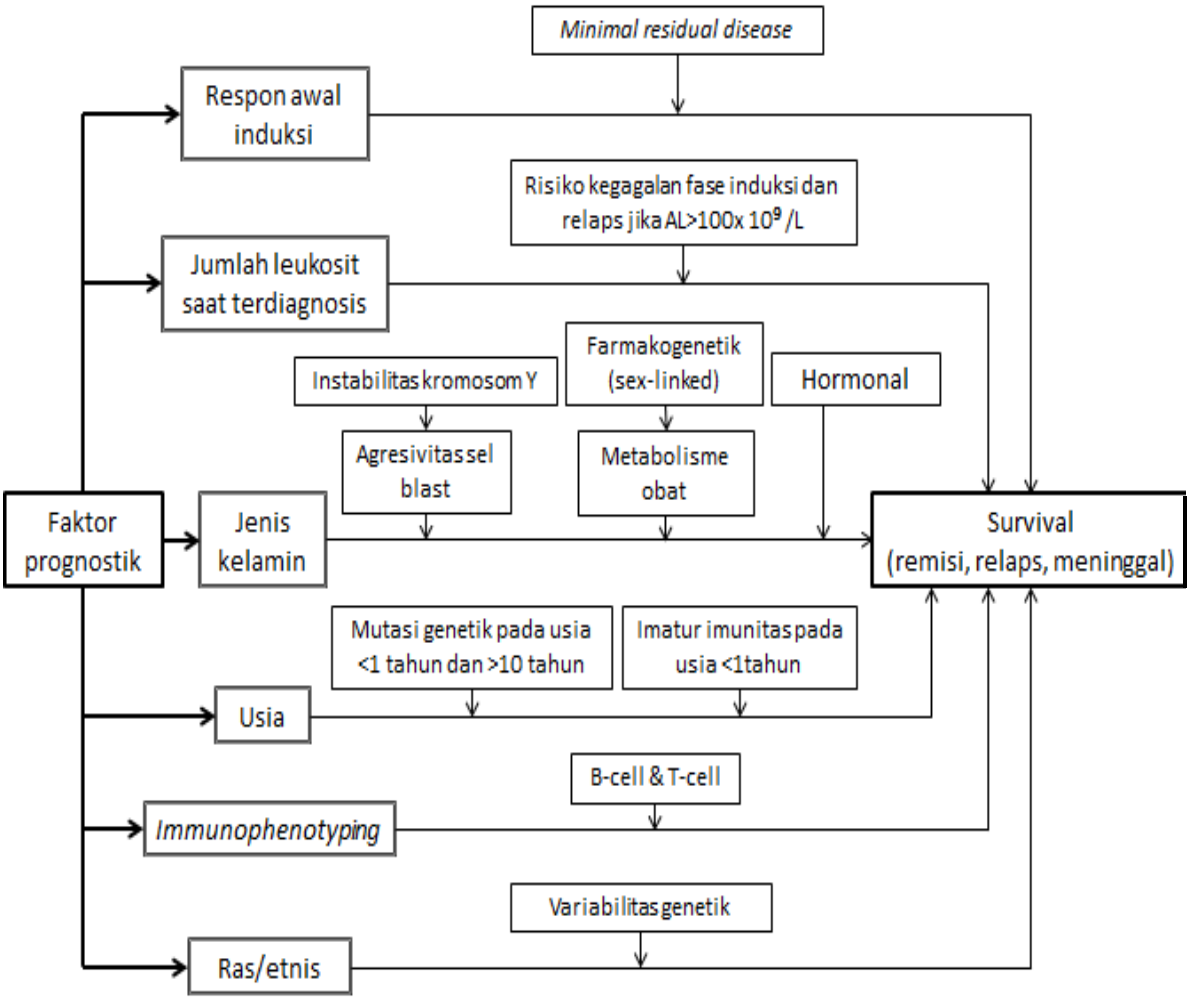
Kejadian LLA pada laki-laki lebih sering muncul saat masa pubertas, namun pengaruh hormonal belum begitu jelas. Polimorfisme genetik adanya alel sitokrom P-450 pada perempuan memberikan efek protektif (Borst *et al.*, 2011). LLA sel T lebih sering didapatkan pada laki-laki. Translokasi kromosom t(11;14)(p13;q11), serta reseptor sel T berhubungan dengan fenotipik sel T, laki-laki, jumlah leukosit yang tinggi dan LLA ekstra medula (Mertens *et al.*, 1993).

3. Efek terapi akut dan kronis

Perempuan mempunyai risiko yang lebih besar mengalami efek toksisitas terkait kemoterapi, baik akut maupun kronis (Vagace dan Gervasini, 2011). Toksisitas doksorubisin terkait kardiomiopati lebih tinggi pada perempuan. Komposisi lemak yang relatif lebih banyak pada perempuan, menimbulkan efek penurunan klirens obat jenis antraksikin (Garvin, 2004). Laporan kasus yang lain, perempuan lebih rentan mengalami mual dan muntah terkait kemoterapi (Tyc *et al.*, 1995).

PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

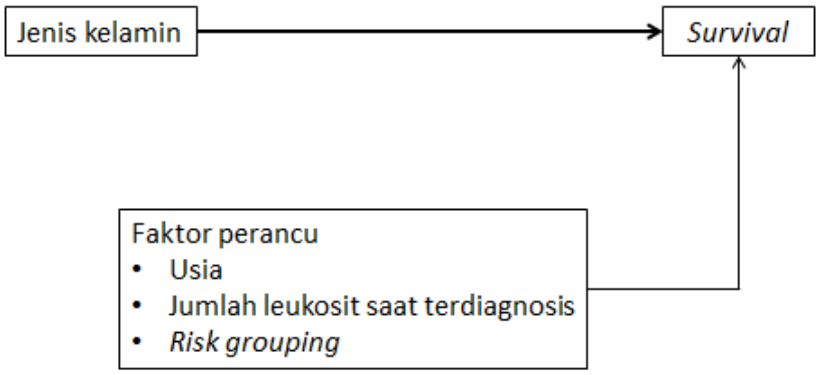
B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori

PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

C. Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah

- Usia berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak
- Jumlah leukosit saat terdiagnosis berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak
- *Risk grouping* kriteria NCI berdasar jenis kelamin berpengaruh pada *survival* LLA anak

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi analisis *survival* dengan desain kohort retrospektif pada pasien LLA dengan menggunakan data register Hemato-Onkologi Anak dan rekam medis RSUP Dr Sardjito.

B. Subjek Penelitian

Populasi target adalah seluruh pasien LLA yang berobat di bagian Hemato-Onkologi Kesehatan Anak RSUP Dr Sardjito. Populasi terjangkau adalah pasien LLA usia 0 – 18 tahun yang terdiagnosis pertama kali di bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr Sardjito mulai Januari 2010 hingga Desember 2015.

Kriteria kelompok

Kriteria inklusi adalah pasien LLA usia 0-18 tahun yang terdiagnosis LLA di RSUP Dr. Sardjito, menjalani pengobatan kemoterapi dengan protokol di RSUP Dr. Sardjito.

Kriteria eksklusi adalah pasien yang sudah pernah menjalani pengobatan kemoterapi sebelumnya baik untuk jenis keganasan yang sama maupun berbeda, LLA L3 dan *mixed leukemia*, serta data rekam medis yang tidak lengkap tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan metode *simple random sampling* melalui data registrasi pasien keganasan di bagian Hemato-Onkologi Ilmu Kesehatan Anak dan data rekam medis RSUP Dr.Sardjito, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Besar sampel

Besar sampel dihitung sesuai jenis masalah analisis *survival*. Perhitungan dilakukan dengan rumus sebagai berikut:

$$n_{event} \geq \frac{2\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}\right)^2}{\left(\log_e HR\right)^2}$$

Zα merupakan deviat baku kesalahan tipe I. Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah sehingga Zα = 1,96. Zβ adalah deviat baku kesalahan tipe II. Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%, maka Zβ = 0,84. HR merupakan *hazard ratio* antara kelompok laki-laki dann perempuan. Dari penelitian sebelumnya diperoleh nilai HR sebesar 1,2-1,5 dengan HR sebesar 1,4 diperoleh besar sampel minimal tiap kelompok sebesar 139.

C. Variabel penelitian

1. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *survival* pasien LLA.
2. Variabel bebas merupakan variabel yang menentukan variabel tergantung. Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis kelamin. Disamping itu diteliti juga variable bebas yang lain yaitu usia saat terdiagnosis, jumlah leukosit saat diagnosis, *risk grouping*, kadar hemoglobin saat terdiagnosis, jumlah trombosit saat terdiagnosis, hepatomegali, splenomegali, morfologi FAB, *immunophenotyping*.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

D. Definisi operasional

1. Jenis kelamin

   Definisi operasional: jenis kelamin pasien

   Hasil ukur: 1= laki-laki, 2= perempuan

   Skala: kategorik

2. Overall *survival*

   Definisi operasional: durasi antara awal terapi sampai dengan kematian dengan sebab apapun

   Hasil ukur: dalam bulan

   Skala: numerik

3. *Event free survival*

   Definisi operasional: durasi antara waktu awal terapi sampai dengan *event* yang pertama kali muncul (kematian, *drop out*, relaps, tidak remisi) atau terakhir kali kontrol

   Hasil ukur: dalam minggu

   Skala: numerik

4. Remisi

   Definisi operasional: hasil pemeriksaan pada akhir fase induksi dimana

   - Pada aspirasi sumsum tulang didapatkan *limfoblast* < 5% dari 200 sel berinti, tidak didapatkan *limfoblast* pada pemeriksaan darah tepi, tidak didapatkan *limfoblast* pada pemeriksaan cairan serebrospinal, tidak didapatkan infiltrasi *limfoblast* pada bagian organ yang lain
   - Remisi partial apabila didapatkan *limfoblast* 5-25% pada aspirasi sumsum tulang
   - Tidak remisi apabila diadapatkan *limfoblast* >25% pada aspirasi sumsum tulang

   Hasil ukur: 1=remisi, 2=tidak remisi, 3=tidak remisi

   Skala: kategorikal

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

5. Relaps

   Definisi operasional: lebih dari 20% blast diantara 200 sel inti pada sumsum tulang dan atau didapatkan *limfoblast* pada darah tepi dan atau adanya *limfoblast* pada sampel cairan serebrospinal yang diambil dengan interval 24 jam dan atau adanya *leukemic infiltrate* di tempat lain

   Hasil ukur: 1= relaps, 2= tidak relaps

   Skala: kategorikal

5. Usia

   Definisi operasional: tanggal masuk saat subjek mulai mendapat terapi di RSUP Dr. Sardjito dikurangi dengan tanggal lahir subyek

   Hasil ukur: 1 = <1tahun, 2=1-9tahun, 3= ≥10tahun

   Skala: kategorikal

6. Jumlah leukosit

   Definisi operasional: jumlah leukosit saat terdiagnosis ($x10^9$ /L)

   Hasil ukur : 1= < 10, 2=10-50, 3=50-100, 4= ≥ 100

   Skala: kategorikal

7. Hemoglobin

   Definisi operasional: kadar hemoglobin saat terdiagnosis (g/dL)

   Hasil ukur: 1= <6, 2=7-11, 3= ≥11

   Skala: kategorikal

8. Jumlah trombosit

   Definisi operasional: jumlah trombosit saat terdiagnosis (/mm^3)

   Hasil ukur: 1= >50.000, 2=50000-150.000, 3= ≥150.000

   Skala: kategorikal

9. *Risk grouping* kriteria *National Cancer Institute* (NCI)

   Definisi operasional: *risk grouping* berdasarkan usia dan jumlah leukosit saat terdiagnosis

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Hasil ukur: 1= *High risk* apabila jumlah leukosit $\geq 50x10^9/L$, usia kurang dari 1 tahun dan atau lebih dari 10 tahun; 2= *Standard risk* apabila jumlah leukosit $<50x10^9/L$, usia antara 1-9 tahun

Skala ukur: kategorikal

10. Morfologi FAB

    Definisi operasional: *risk grouping* morfologi *limfoblast* berdasarkan FAB

    Hasil ukur : 1=L1, 2=L2, 3=L1/L2

    Skala : kategorikal

11. *Drop out*

    Definisi operasional: pasien tidak melanjutkan terapi sesuai protokol terapi

    Hasil ukur: 1= ya, 2= tidak

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

E. Prosedur Penelitian

1. Penelitian dimulai melalui penelusuran data dari register pasien ALL di bagian Hemato-Onkologi Ilmu Kesehatan Anak dan rekam medis RSUP Dr. Sardjito mulai Januari 2010 hingga Desember 2015.
2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi masuk dalam sampel penelitian.
3. Data yang diambil ialah inisial nama, tanggal lahir, jenis kelamin, pemeriksaan laboratorium saat terdiagnosis, morfologi FAB sel *blas*t, organomegali, hasil rontgen dada, *immunophenotying*, tanggal terdiagnosis, tanggal mulai terapi, tanggal meninggal, tanggal remisi, tanggal tidak remisi, tanggal relaps dan tempat relaps, tanggal *drop out* dari terapi, tanggal terakhir periksa ke RSUP Dr. Sardjito dan jenis protokol LLA yang digunakan.

F. Analisis data

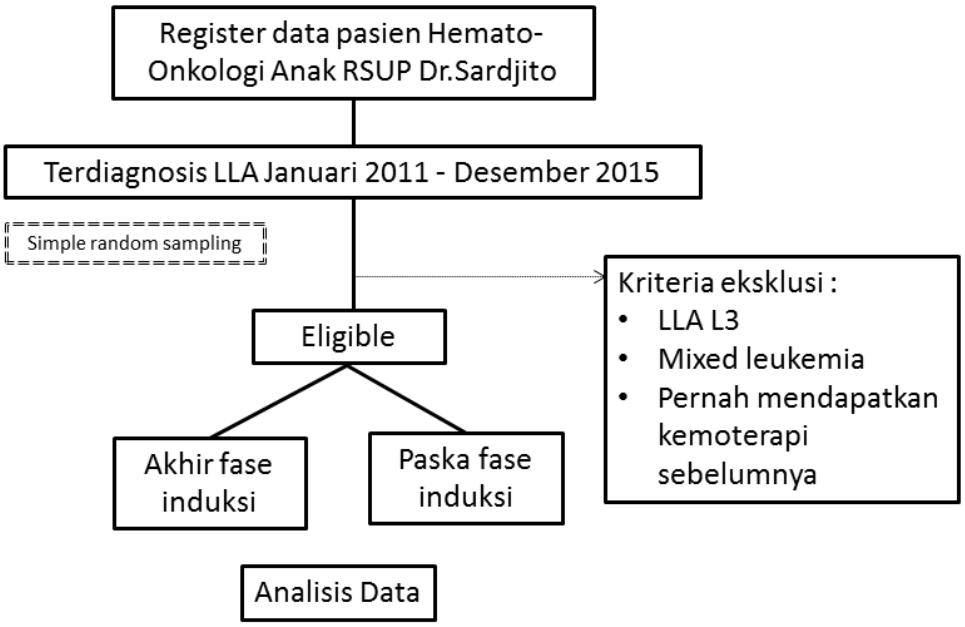
Data yang terkumpul akan dilakukan data *cleaning*, coding, tabulasi dan data *entry* ke dalam komputer. Data deskriptif karakteristik subyek disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Data diolah dengan program statistik SPSS 17. *Survival rate* dianalisis dengan metode Kaplan-Meier dan menggunakan tes log-rank, nilai $p \leq 0,05$ mengindikasikan bermakna secara statistik. Data terakhir dianalisis sampai tanggal 31 Desember 2016.

Analisis faktor prognostik menggunakan analisis univariat dengan model *Cox regression*, variabel dengan nilai $p<0,1$ pada analisis univariat akan dimasukkan dalam analisis multivariat *Cox regression*. Nilai $p \leq 0,05$ dinyatakan signifikan secara statistik.

Pengambilan data dilakukan telah mendapatkan ijin dari Komite Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada / RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta (Ref:KE/FK/0473/EC/2017). Untuk menjaga kerahasiaan, peneliti tidak mencantumkan data pribadi pasien seperti nama dan alamat pasien pada laporan hasil penelitian. Semua biaya yang keluar sebagai akibat ikut serta penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

G. Alur penelitian



Gambar 4. Alur penelitian

H. Pernyataan konflik kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan (*conflict of interest*) dalam penelitian ini.

I. Keterbatasan Penelitian

Pengambilan data penelitian dari rekam medis, sehingga sangat mungkin data yang dikumpulkan bersifat kurang lengkap.

Adanya keterbatasan waktu dan tenaga dari peneliti, sehingga tidak semua pasien LLA anak yang *eligible* diikutksertakan dalam penelitian, disamping itu pengamatan subyek peneltian hanya dilakukan dalam waktu singkat.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Tiga ratus lima puluh subyek dipilih secara *random sampling* dari data rekam medis anak yang dirawat di bagian Hemato-Onkologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama Januari 2010 hingga Desember 2015. Empat puluh satu subyek dieksklusi karena data rekam medis tidak lengkap dan memenuhi kriteria eksklusi lain.

Sejumlah 309 pasien diikutsertakan dalam analisis penelitian. Karakteristik dasar subyek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif. Data karakteristik subyek penelitian disajikan pada tabel 3. Pada penelitian ini terdiri dari 158 laki-laki dan 151 perempuan. Berdasarkan usia saat terdiagnosis, proporsi LLA paling tinggi pada kelompok 1-9 tahun (49,5%), dengan laki-laki (28,5%) lebih banyak dari perempuan (21%).

Pemeriksaan *immunophenotyping* hanya dilakukan 55 pasien (17,8%), dengan B-precursor lebih dominan (85,4%). Pemeriksaan laboratorium pada saat terdiagnosis menunjukkan adanya kondisi anemia berat (<6 g/dL) didapatkan pada 37,8% pasien, trombositopenia (<50.000/mm3) didapatkan pada 74,1% pasien. Jumlah leukosit $<10x10^9$/L didapatkan pada 42% pasien. Sebagian besar subyek penelitian didapatkan manifestasi klinis berupa hepatomegali (78,3%) dan splenomegali (63,7%). Protokol terapi Indonesia ALL 2006 digunakan pada 65% pasien.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 2. Karakteristik pasien

Variabel	Jenis kelamin	
	Laki-laki, n=158 n(%)	Perempuan, n=151 n(%)
Umur		
< 1 tahun	2 (1,3)	6 (4,0)
1-9 tahun	123 (77,8)	114(75,5)
≥10 tahun	33 (20,9)	31 (20,5)
Morfologi FAB		
L1	109 (69,0%)	87 (57,6%)
L2	47 (29,7%)	58 (38,4%)
L1/L2	2 (1,3%)	6 (4,0%)
Immunophenotyping		
B-precursor ALL	20 (12,7)	27 (17,9)
T-ALL	5 (3,2)	3 (2,0)
Tidak ada data	133 (84,2)	121 (80,1)
***Risk grouping* (NCI)**		
Standard risk	81 (51,3)	80 (53,0)
High risk	77(48,7)	71 (47,0)
Protokol terapi		
Indonesia ALL 2006	116 (73,4)	85 (56,3)
Indonesia ALL 2013	42 (26,6)	66 (43,7)
Jumlah leukosit ($x10^9$/L)		
<10	65 (41,1)	65 (43,0)
10-50	36 (22,8)	38 (25,2)
50-100	25 (15,8)	19 (12,6)
≥100	32 (20,3)	29 (19,2)
Kadar hemoglobin (g/dL)		
< 6	54 (34,2)	63 (41,7)
7-11	73 (46,2)	53 (35,1)
>11	31 (19,6)	35 (23,2)
Jumlah trombosit (/mm^3)		
<50.000	109 (69,0)	120 (79,5)
50.000-150.000	33 (20,9)	24 (15,9)
≥150.000	16 (10,1)	7 (4,6)
Hepatomegali		
Ya	123 (77,8)	119 (78,8)
Tidak	35 (22,2)	32 (21,2)
Splenomegali		
Ya	102 (64,6)	95 (62,9)
Tidak	56 (35,4)	56 (37,1)
Massa mediastinum		
Ya	5 (3,2)	5 (3,3)
Tidak	104 (65,8)	89 (59,3)
Tidak ada data	49 (31,0)	56 (37,3)

Pada luaran terapi pasien LLA didapatkan bahwa pada akhir fase induksi didapatkan 223 pasien (73%) mengalami remisi komplit, 4 pasien (1,3%) mengalami remisi parsial, 33 pasien (10,7%) *drop out*, 34 pasien (11%)

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

meninggal. Hasil luaran ini dapat dilihat pada tabel 4. Paska fase induksi menunjukkan hasil bahwa drop out masih terjadi sebesar 15,2%, disamping itu kasus mortalitas sebesar 22,3%. Relaps dijumpai pada 41 pasien (16,9%) paling sering dijumpai pada sumsum tulang (63,4%), paling sedikit pada testis (4,9%). Relaps paling awal terjadi dalam 4,5 bulan dan paling lama dalam 56,7 bulan.

Tabel 3. Luaran pasien

Luaran	Laki-laki n(%)	Perempuan n(%)	Total n(%)
Akhir fase induksi (n=309)			
Remisi	113 (36,6)	113 (36,6)	226 (73,2)
Remisi parsial	1 (0,3)	3 (1,0)	4 (1,3)
Tidak remisi	8 (2,6)	4 (1,3)	12 (3,9)
Drop out	19 (6,2)	14 (4,5)	33 (10,7)
Meninggal	17 (5,5)	17 (5,5)	34 (11)
Paska fase induksi (n=242)			
Drop out	18 (7,4)	19 (7,8)	37 (15,2)
Relaps	28 (11,6)	13 (5,4)	41 (16,9)
Sumsum tulang	17	9	
SSP	4	1	
Sumsum tulang +SSP	2	1	
Testis	2	0	
Darah tepi	2	1	
Meninggal	31 (12,8)	23 (9,5)	54 (22,3)
Hidup	67 (27,7)	74(30,6)	141(58,3)

Analisis univariat dengan *Cox regression*, untuk menilai OS dan EFS disajikan pada table 5 dan 6. Variabel *risk grouping* NCI secara konsisten merupakan faktor prognostik untuk OS, dimana kelompok *high risk* menunjukkan risiko kematian lebih tinggi (HR=2,06 IK95% 1,38-3,09) dibandingkan kelompok *standard risk* dan hasil serupa juga ditunjukkan pada analisis EFS (HR=1,78 IK 95% 1,31-2,41). Jenis kelamin secara statistik tidak berpengaruh terhadap OS maupun EFS.

Pada analisis OS dan EFS, kelompok usia <1 tahun secara signifikan mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok 1-9 tahun (HR=4,69 IK 95% 1,4-4,15,3; HR=5,0 IK95% 2,29-10,9).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 4. Analisis univariat *Cox regression* OS

Variabel	N	Univariat			
		p	HR	IK 95%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	158	0,72	1,07	0,72	1,60
Perempuan	151		1		
Usia (tahun)					
<1	8	**0.01**	4,69	1,44	15,32
1-9	237		1		
≥ 10	64	0,12	0,70	0,45	1,10
Jumlah leukosit (x10^9/L)					
<10	130		1		
10-50	74	0,85	1,06	0,60	1,84
50-100	44	0,10	1,61	0,90	2,87
≥100	61	**0,00**	2,48	1,50	4,10
Hemoglobin (g/dL)					
<6	117	0,20	1,47	0,81	2,68
7-11	126	0,09	1,65	0,93	2,95
≥11	66		1		
Jumlah trombosit (/mm3)					
>50.000	229	0,46	1,37	0,59	3,14
50.000-150.000	57	0,22	1,77	0,72	4,38
≥150.000	23		1		
Morfologi FAB					
L1	196		1		
L2	105	0,89	0,97	0,63	1,50
L1/L2	8	0,06	2,43	0,98	6,06
Protokol					
Indonesia 2006	201	0,83	0,95	0,62	1,47
Indonesia 2013	108		1		
***Risk grouping* NCI**					
High risk	148	**0,00**	2,06	1,38	3,09
Standard risk	161		1		
Hepatomegali					
Ya	242	0,29	1,29	0.79	2,10
Tidak	67		1		
Splenomegali					
Ya	197	0,18	1,32	0,88	2,00
Tidak	112		1		

Pada analisis OS dan EFS, kelompok jumlah leukosit ≥100x10^9/L secara signifikan mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok jumlah leukosit <10x10^9/L (HR=2,48 IK 95% 1,5-4,1; HR=2,05 IK95% 1,4-3,0).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 5. Analisis univariat *Cox regression* EFS

Variabel	n	Univariat				Multivariat			
		p	HR	IK 95%		p	HR	IK 95%	
Jenis kelamin									
Laki-laki	158	0,33	1,16	0,86	1,57				
Perempuan	151		1						
Usia (tahun)									
<1	8	**0,00**	5,00	2,29	10,90				
1-9	237		1						
≥ 10	64	0,57	1,11	0,77	1,60				
Jumlah leukosit (x10^9/L)									
<10	130		1						
10-50	74	0,78	0,94	0,62	1,43				
50-100	44	0,09	1,47	0,94	2,30				
≥100	61	**0,00**	2,05	1,40	3,00				
Hemoglobin (g/dL)									
<6	117	0,18	1,35	0,86	2,08				
7-11	126	0,17	1,35	0,88	2,05				
≥11	66		1						
Jumlah trombosit (/mm^3)									
>50.000	229	0,43	1,28	0,69	2,38				
50.000-150.000	57	0,42	1,33	0,67	2,64				
≥150.000	23		1						
Morfologi FAB									
L1	196		1						
L2	105	0,10	0,76	0,54	1,06				
L1/L2	8	0,43	1,34	0,61	3,17				
Protokol									
Indonesia 2006	201	0,12	1,30	0,93	2,41				
Indonesia 2013	108		1						
***Risk grouping* NCI**						**0,00**	1,70	1,25	2,32
High risk	148	**0,00**	1,78	1,31	2,41				
Standard risk	161		1						
Hepatomegali									
Ya	242	0,17	1,30	0.89	1,88				
Tidak	67		1						
Splenomegali						0,11	0,77	0,55	1,06
Ya	197	**0,03**	1,43	1,04	1,98				
Tidak	112		1						

Pada analisis univariat EFS selain *risk grouping* NCI didapatkan juga bahwa splenomegali merupakan variabel yang berpengaruh terhadap EFS (HR=1,43, IK 95% 1,04-1,98), setelah dilakukan analisis multivariat, didapatkan bahwa *risk grouping* NCI merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap EFS (HR=1,7 IK 95% 1,31 -2,41).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 6. Analisis multivariat *Cox regression* EFS model interaksi

Variabel	B	SE	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI	
						Lower	Upper
Risk grouping	,748	,214	1	,000	2,114	1,389	3,217
Splenomegali	,143	,214	1	,503	1,154	,759	1,754
Jenis kelamin**risk grouping*	-,408	,279	1	,144	,665	,385	1,150
Jenis kelamin*splenomegali	,236	,257	1	,359	1,266	,765	2,096

Pada tabel 7 disajikan hasil analisis multivariat untuk EFS dengan *Cox regression* metode interaksi terhadap jenis kelamin. Analisis ini menunjukkan bahwa variabel yang berhubungan dengan mortalitas adalah variabel *risk grouping* NCI (p=0,000).

Tabel 7. Analisis univariat OS *risk grouping*, jumlah leukosit dan usia terhadap jenis kelamin

Variabel		Jenis kelamin	n(%)	P	HR	IK 95%	
Risk grouping	*High Risk*	Laki-laki	77(52,0)	0,083	0,640	0,386	1,060
		Perempuan	71(48,0)				
	Standard Risk	Laki-laki	81(50,3)	**0,049**	**1,928**	**1,002**	**3,711**
		Perempuan	80(49,7)				
Jumlah leukosit ($x10^9$/L)	10-50	Laki-laki	36(48,6)	**0,039**	**2,929**	**1,055**	**8,136**
		Perempuan	38(51,4)				
	50-100	Laki-laki	25(56,8)	0,104	0,446	0,168	1,182
		Perempuan	19(43,2)				
	≥100	Laki-laki	32(52,5)	0,193	0,600	0,278	1,295
		Perempuan	29(47,5)				
	<10	Laki-laki	65(50,0)	0,334	1,381	0,718	2,654
		Perempuan	65(50,0)				
Usia (tahun)	<1	Laki-laki	2(25)	0,639	0,33		
		Perempuan	6(75)				
	1-9	Laki-laki	33(51,6)	0,713	0,865	0,398	1,876
		Perempuan	31(48,4)				
	>10	Laki-laki	123(51,9)	0,412	1,217	0,76	1,946
		Perempuan	114(48,1)				

Analisis *Cox regression* OS (tabel 8) untuk variabel *risk grouping* dengan variabel jenis kelamin menunjukkan hasil bahwa laki-laki pada kelompok *standard risk* mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibanding perempuan (HR 1,93 IK 95% 1,0-3,71), sedangkan pada analisis EFS (tabel 9) menunjukkan hasil yang konsisten (HR=1,67 IK 95% 1,06-2,70).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel 8. Analisis univariat EFS *risk grouping*, jumlah leukosit dan usia terhadap jenis kelamin.

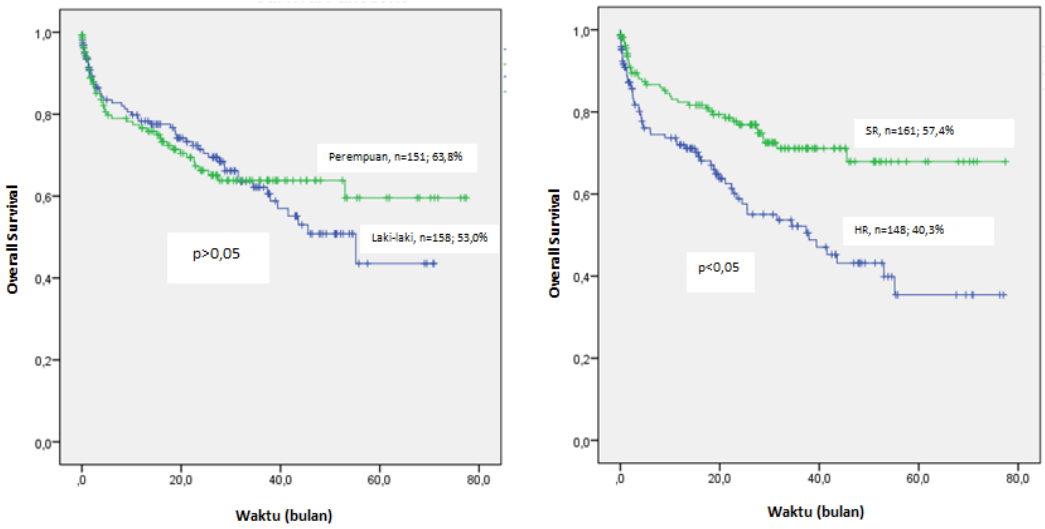
Variabel		Jenis Kelamin	n(%)	P	HR	IK 95%	
Risk grouping	*High Risk*	Laki-laki	77(52,0)	0,241	0,788	0,529	1,174
		Perempuan	71(48,0)				
	Standard Risk	Laki-laki	81(50,3)	**0,027**	**1,693**	**1,061**	**2,701**
		Perempuan	80(49,7)				
Jumlah leukosit ($x10^9$/L)	10-50	Laki-laki	36(48,6)	0,138	1,696	0,843	3,412
		Perempuan	38(51,4)				
	50-100	Laki-laki	25(56,8)	0,098	0,526	0,246	1,125
		Perempuan	19(43,2)				
	>100	Laki-laki	32(52,5)	0,769	0,916	0,510	1,645
		Perempuan	29(47,5)				
	<10	Laki-laki	65(50,0)	0,149	1,433	0,879	2,335
		Perempuan	65(50,0)				
Usia (tahun)	<1	Laki-laki	2(25)	0,87	1,157	0,204	6.573
		Perempuan	6(75)				
	1-9	Laki-laki	33(51,6)	0,43	0773	0,45	1,474
		Perempuan	31(48,4)				
	>10	Laki-laki	123(51,9)	0,08	1,362	0,957	1,938
		Perempuan	114(48,1)				

Survival rate untuk OS sebesar 56,1%±3,9%, sedangkan *survival rate* untuk EFS sebesar 42,1%±3,1%. Analisis OS dan EFS dengan Kaplan Meier untuk jenis kelamin (log rank p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan *survival rate* antara laki-laki dan perempuan.

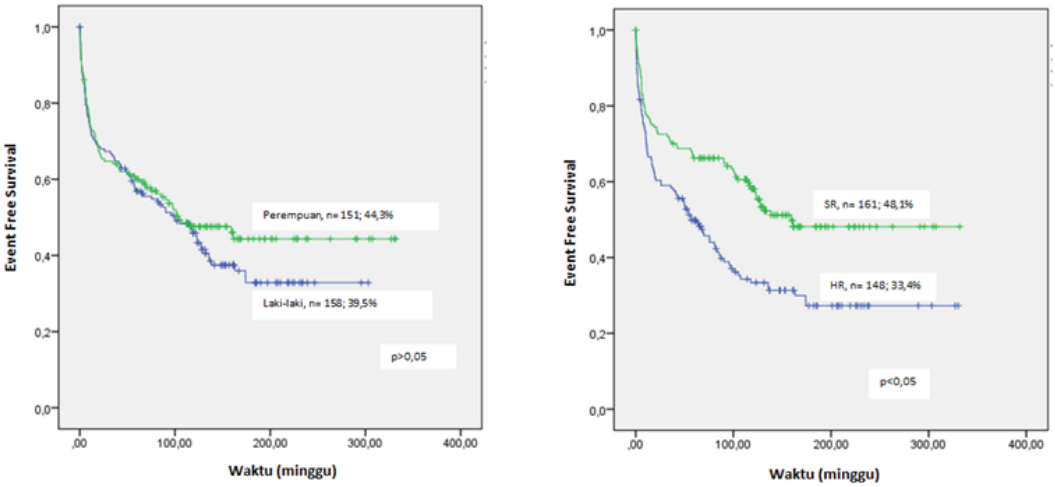
Survival rate OS dan EFS berdasar *risk grouping* (*high risk* dan *standard risk*) secara statistik berbeda bermakna, dengan kelompok *standard risk* mempunyai angka *survival* yang lebih tinggi. (Gambar 4 dan 5).

Survival rate OS dan EFS, jenis kelamin berdasar jumlah leukosit saat terdiagnosis menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan (Lampiran 1 dan 2). *Survival rate* OS dan EFS, jenis kelamin berdasar usia juga menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan (Lampiran 3). Pada analisis *survival rate* jenis kelamin berdasar immunophenotyping, didapatkan hasil tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan, namun hasil ini hanya mengikutsertakan data yang ada (Lampiran 4).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/



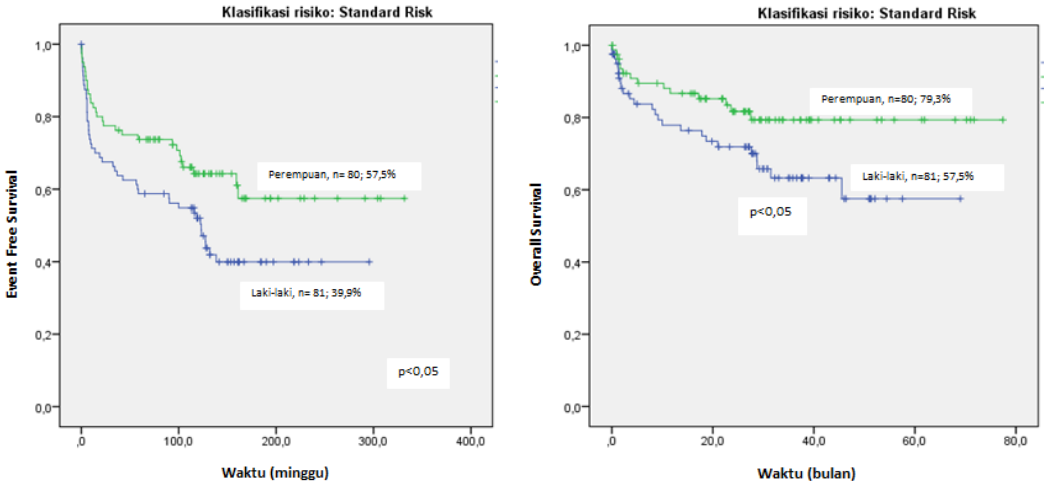
Gambar 5. OS terhadap jenis kelamin dan *risk grouping*



Gambar 6. EFS terhadap jenis kelamin dan *risk grouping*

Survival rate OS dan EFS laki-laki pada kelompok *standard risk* menunjukkan prognosis yang lebih buruk dibanding pasien perempuan (log rank p<0,05), namun *survival rate* untuk kelompok *high risk* antara laki-laki dan perempuan hampir sama, disajikan pada gambar 6.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/



Gambar 7. Grafik Kaplan Meier EFS dan OS kelompok *Standard Risk* menurut jenis kelamin

B. Pembahasan

Pada penelitian ini frekuensi jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak dari perempuan yaitu 51,1% dan 48,9%. Penelitian sebelumnya di Yogyakarta, data pada tahun 1998-2009 juga menyebutkan bahwa laki-laki mempunyai proporsi lebih tinggi yaitu 60% dan perempuan sebanyak 40%. (Supriyadi *et al*., 2011).

Remisi pada penelitian ini sebesar 73,2%, lebih rendah dibanding penelitian lain yang dapat mencapai 98% (Chessells *et al.*, 1998). Hal ini dapat disebabkan karena pada penelitian ini didapat kasus *drop out* dan kematian yang masih tinggi pada akhir fase induksi yaitu sebesar 10,7% dan 11%, sedangkan kasus *drop out* setelah fase induksi sebesar 15,2%. Kejadian *drop out* merupakan salah satu kendala kegagalan terapi LLA di negara berkembang dan belum ada sistem yang baik untuk melacak dan menghubungi pasien *drop out*. Penelitian oleh Mostertet *et al*. (2005) di Yogyakarta menyebutkan kasus *drop out* sebesar 35% dan kasus kematian sebesar 23%. Penelitian di India juga menyebutkan bahwa angka *drop out* sebesar 30-50% (Kulkarni *et al.,* 2011*)*. Angka kematian pada fase induksi di penelitian ini masih tinggi bila dibanding literatur yaitu berkisar dari 1,2-7% (Ishii *et al*., 2001). Kemungkinan penyebab kematian selama

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

fase induksi disebabkan keterbatasan terapi suportif dan kurangnya ruang isolasi saat terjadi infeksi yang berkaitan dengan neutropenia (Permatasari *et al*., 2009). Penelitian di Yogyakarta menyebutkan mortalitas pada LLA anak sebesar 29% dan disebabkan adanya komplikasi saat terapi (Mulatsih *et al*.,2002)

Relaps merupakan kondisi yang menjadi tantangan pada terapi LLA anak. Pada penelitian ini kasus relaps sebesar 16,9% dan lebih banyak terjadi pada laki-laki, dan paling banyak terjadi pada sumsum tulang. Relaps pada sumsum tulang mempunyai luaran yang lebih buruk (Bailey *et al*., 2008). Kejadian relaps pada penelitian ini serupa bila dibanding negara maju (Eropa) yang berkisar 15-20% (Locatelli *et al*., 2012).

Kemajuan di bidang terapi dan adanya faktor prognostik telah meningkatkan *survival* LLA anak. Pada negara maju, angka *survival* dapat mencapai 90%. Faktor prognostik LLA seperti umur, jenis kelamin, jumlah leukosit saat terdiagnosis, *immunophenotyping*, indeks DNA, dan mutasi genetik telah diketahui mempengaruhi *survival* pasien LLA anak.

Pada analisis univariat *Cox regression* OS didapatkan bahwa hanya variabel *risk grouping* berdasar NCI merupakan variabel yang berpengaruh terhadap *survival* (HR=2,06 IK95% 1,38-3,09) sehingga tidak dapat dilakukan analisis multivariat. Kelompok *high risk* mempunyai risiko kematian 2,06 kali lebih tinggi dari perempuan (HR=2,06 IK95% 1,38-3,09). Variabel *risk grouping* pada penelitian oleh Hunger *et al.* (2012) juga menyebutkan bahwa *risk grouping* berdasar NCI merupakan salah satu faktor prognostik pada pasien di atas 1 tahun, disebutkan bahwa kelompok *standard ris*k mempunyai *survival rate* lebih baik ($p<0.001$). Pada penelitian tersebut faktor prognostik lain yang berpengaruh yaitu jenis kelamin, ras, usia, *immunophenotyping* dan tahun perawatan.

Analisis univariat *Cox regression* EFS menunjukkan bahwa variabel *risk grouping* (HR=1,78; IK95% 1,31-2,41) dan splenomegali (HR=1,43; IK95% 1,04-1,98) merupakan variabel yang berpengaruh terhadap *survival*. Splenomegali sebagai faktor prognostik juga didapatkan pada penelitian di California (Gim

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Kong *et al*.,2014;Hammond *et al*., 1986), namun pada penelitian terbaru splenomegali sudah tidak disebutkan sebagai salah satu faktor prognostik. Splenomegali merupakan bentuk infiltrasi ke organ limfoid, dan berkaitan dengan kondisi hiperleukositosis.

Pada analisis multivariat diperoleh bahwa pada penelitian ini *risk grouping* NCI merupakan faktor prognostik *independent* yang paling pengaruh terhadap EFS (HR=1,7 IK95% 1,25-2,32). Variabel lain seperti jenis kelamin, usia, jumlah leukosit saat terdiagnosis, kadar hemoglobin, jumlah trombosit saat terdiagnosis, hepatomegali tidak terbukti menjadi faktor prognostik *independent*. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian di Belanda pada ALL 9 studi DCOG dengan lama pengamatan 10 tahun, jumlah subyek penelitian 859 anak, menyebutkan bahwa *immunophenotyping*, jenis kelamin, usia saat terdiagnosis, jumlah leukosit saat terdiagnosis, index DNA merupakan faktor prognostik EFS (Kamps *et al.*, 2010). Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan karena perbedaan lama pengamatan pasien lebih dari 10 tahun, dimana penelitian kami hanya pengamatan retrospektif dari tahun 2010-2015, perbedaan populasi dan tidak dilakukan pemeriksaan *immunophenotyping*.

Pada penelitian ini *survival rate* untuk EFS sebesar 42,1±3,1%, angka ini menunjukkan adanya peningkatan *survival* dibanding penelitian di Yogyakarta sebelumnya yaitu sebesar 20% (Mostert *et al*., 2006). Peningkatan ini kemungkinan disebabkan adanya program *twinning* dengan negara maju. *Survival rate* pada negara berkembang sebesar 40-50% (Tang, 2008).

Perbedaan jenis kelamin terhadap *survival* pasien LLA telah diteliti sejak 30 tahun yang lalu, namun faktor ini belum dibahas secara lebih dalam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap luaran pasien LLA anak di RSUP Dr.Sardjito. Pada penelitian ini *survival* pada laki-laki dan perempuan hampir sama, dan tidak berbeda signifikan. Hal ini serupa pada penelitian di Turki bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh pada *survival rate* (Güneş *et al*., 2014). Hasil penelitian kami berbeda pada penelitian dengan data

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

register nasional di Amerika Serikat selama 34 tahun disebutkan bahwa jenis kelamin merupakan faktor prognostik, dengan laki-laki lebih mempunyai prognosis yang lebih buruk (HR=1,23 IK 95% 1,09-1,38) (Hossain *et al*., 2014). Perempuan menunjukkan *survival rate* yang lebih tinggi bila dibandingkan laki-laki (Sather *et al*., 1981; Shuster *et al*., 1998). Risiko kematian pada laki-laki berkisar 1,2 - 1,3 kali lebih tinggi bila dibandingkan perempuan (Hunger *et al*., 2012). Perbedaan ini sebagian dijelaskan karena pasien LLA tipe sel T mempunyai prognosis yang jelek, dan kebanyakan tipe ini sering pada laki-laki (Holmes *et al*., 2012). Penyebab lain menyebutkan adanya kemungkinan instabilitas kromosom XY yang menghasilkan proliferasi sel yang abnormal (Organista-Nava *et al*., 2013). Penyebab yang pasti adanya perbedaan *survival* pada laki-laki dan perempuan masih belum jelas, namun karakteristik genetik dan epigenetik memegang peranan pada respon terapi (Ma *et al*., 2014).

Penelitian Pui *et al*. (1999) menyebutkan bahwa perbedaan *survival* antara laki-laki dan perempuan cenderung terjadi setelah 2 tahun, hal ini karena adanya perbedaan dalam metabolisme obat, *immunophenotyping* dan indeks DNA. Pada penelitian ini median lama pengamatan 20,3 bulan sehingga kemungkinan perbedaan jenis kelamin terhadap *survival* tidak didapatkan. Kondisi lain juga disebabkan karena masih tingginya *drop out* dan kasus kematian pada penelitian kami.

Analisis multivariat terhadap EFS menunjukkan hasil bahwa variabel *risk grouping* merupakan faktor prognostik *independent* pada penelitian ini (HR 1,7 IK95% 1,25-2,32). Untuk melihat adanya pengaruh jenis kelamin, dilakukan analisis dengan *Cox regression* metode interaksi. Pada hasil analisis ini diperoleh bahwa variabel yang berhubungan dengan mortalitas adalah variabel *risk grouping* NCI (HR 2,14 IK95% 1,39-3,22). Hal ini menunjukkan tidak adanya interaksi jenis kelamin terhadap faktor prognostik yang *independent.*

Faktor prognostik pada LLA sampai saat ini masih terus berkembang. Pemeriksaan *immunophenotyping*, MRD dan genetika molekuler diharapkan

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

dapat dikerjakan di negara berkembang dengan harapan semakin meningkatnya *survival* pada pasien LLA anak.

Faktor prognostik pada *survival* LLA terdiri dari multifaktorial, secara garis besar terbagi menjadi tiga bagian. Pertama, karakteristik pasien yang berbeda tiap individu akan menentukan *survival* pada LLA. Beberapa penelitian bahwa faktor jenis kelamin mempengaruhi *survival* pasien seperti telah disebutkan pada penjelasan di atas. Penelitian Sala *et a*l. (2012) menyebutkan bahwa status gizi juga mempengaruhi *survival*, komposisi tubuh akan mempengaruhi farmakokinetik kemoterapi. Ras dan etnis juga disebutkan mempengaruhi *survival* (Bhatia *et al*., 2002; Kadan-Lottick *et al*., 2003). Kedua, penegakan diagnosis dan statifikasi terapi. Pemeriksaan genetika molekuler yang terus berkembang juga bermanfaat pada perkembangan LLA anak (Carroll *et al*., 2003). Terapi LLA anak di negara maju saat ini sudah berdasar pada kelainan genetik yang ada pada tiap individu. Ketiga, *supportive care* baik medis maupun non medis. Dari sisi medis, adanya ketersediaan obat, tim medis dan bangsal perawatan akan mempengaruhi terapi pasien. Dari sisi non medis, sosial ekonomi dan pendidikan orang tua akan mempengaruhi keputusan orang tua untuk menjalani terapi (Bhatia, 2004; Mostert *et al*., 2006).

Pada analisis dengan Kaplan Meier untuk OS didapatkan *survival rate* untuk laki-laki sebesar 53% dan perempuan sebesar 63,8% (log rank p>0,0,5), sedangkan pada EFS *survival rate* laki-laki sebesar 39,5% dan perempuan 44,3% (log rank p>0,0,5). Hasil penelitian kami serupa dengan penelitian di Itali yaitu didapatkan bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi *survival rate* (log rank p=0,13) (Pastore *et al*., 2003). *Survival rate* perempuan lebih baik dari laki-laki, namun secara statistik tidak bermakna.

Perbedaan yang mendasar pada jenis kelamin yaitu adanya perbedaan kromosom X dan Y. Beberapa studi genetika menyebutkan bahwa terdapat aktivitas biologis yang berbeda pada kedua kromosom tersebut. Perbedaan ini bahkan muncul sejak lahir, disebutkan adanya perbedaan pada kurva pertumbuhan

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

dan denyut jantung. Pada kromosom sex terdapat *pseudoautosomal region* (PAR) yang terletak pada tiap ujung lengan panjang dan lengan pendek kromosom sex. PAR terdiri dari dua bagian yaitu PAR1 dan PAR2. Aktivitas PAR1 disebutkan sangat berbeda pada kromosom sex (Flaquer *et al*.,2008). PAR diduga berperan pada keganasan darah, namun belum ada studi yang mendalaminya.

Efek protektif perempuan pada *survival* LLA anak disebabkan oleh beberapa hal yang belum diketahui secara pasti yaitu faktor genetik, hormonal, dan perbedaan metabolisme. Perbedaan *survival rate* antara laki-laki dan perempuan sebagian dapat dijelaskan melalui metabolisme obat. Perbedaan metabolisme mercaptopurin disebutkan berbeda pada laki-laki dan perempuan. Laki-laki menunjukkan adanya aktivitas *thiopurine methyltransferase* (TPMT) eritrosit yang lebih tinggi daripada perempuan. Aktivitas TPMT eritrosit yang tinggi pada laki-laki dapat menjelaskan alasan luaran terapi yang buruk (Schmiegelow, 1991). Percobaan pada tikus didapatkan bahwa perbedaan aktivitas TPMT eritrosit dipengaruhi oleh testosteron (Woodson *et al*.,1981).

Perbedaan jenis kelamin dalam bidang farmakokinetik disebabkan adanya perbedaan komposisi tubuh. Setelah usia 2 tahun, muncul adanya perbedaan klirens kreatinin antara laki-laki dan perempuan, hal ini dapat menjelaskan bahwa terdapat kemungkinan ekskresi obat melalui ginjal yang bervariasi (Franconi *et al.*, 2007). Aktivitas sitokrom P450(CYP) terutama CYP3A4 merupakan enzim yang sangat berperan dalam metabolisme obat di hati. Beberapa obat tersebut antara lain vinkristin, dexametason, dan doksorubisin. Penelitian oleh Gezsi *et al.*, (2015) menunjukkan adanya polimorfisme CYP3A4 terkait jenis kelamin, dan hal ini mempengaruhi *survival rate* LLA anak.

Perbedaan jenis kelamin dalam metabolisme metotreksat telah disebutkan dalam beberapa penelitian. Penelitian oleh Balls et al.,(1998) menyebutkan bahwa jenis kelamin berpengaruh terhadap bioavailabilitas maupun eliminasi metotreksat pada kelompok *lower risk* LLA. *Area Under Curve* (AUC) metotreksat lebih tinggi 30% pada perempuan dibanding laki-laki pada dosis obat yang sama.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Perbedaan ini belum jelas, namun kemungkinan berkaitan dengan mekanisme absorpsi *carrier –mediated* . Penelitian lain menyebutkan klirens metotreksat pada perempuan 17% lebih rendah dibanding laki-laki (p<0,05), sehingga diperkirakan metotreksate lebih efektif pada perempuan (Fife dan Maibach, 2004).

Analisis univariat dengan *Cox regression* untuk OS, variabel *risk grouping* NCI terhadap jenis kelamin, didapatkan pada kelompok *standard risk*, laki-laki mempunyai risiko kematian 1,93 kali lebih tinggi dibanding perempuan (HR=1,93 IK 95% 1,00-3,71). Sedangkan pada kelompok *high risk*, tidak didapatkan *survival* yang berbeda antara laki-laki dan perempuan. Sebuah review juga menyebutkan bahwa jenis kelamin tidak menjadi faktor prognostik *survival* LLA pada kelompok *high risk* (Chessells, 2000).

Analisis Kaplan Meier variabel *risk grouping* NCI dengan stratifikasi jenis kelamin didapatkan EFS pada kelompok *high risk*, *survival rate* antara laki-laki dan perempuan tidak jauh berbeda yaitu 38,5% dan 27,5% (log rank p>0,05), sedangkan pada kelompok *standard risk*, *survival rate* perempuan lebih baik sebesar 57,5% dibanding laki-laki sebesar 39,9% (log rank p<0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan *survival rate* antara laki-laki dan perempuan pada kelompok *standard risk*. Analisis Kaplan Meier dengan stratifikasi jenis kelamin terhadap usia dan jumlah leukosit saat terdiagnosis menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara statistik.

Laki-laki mempunyai *survival rate* yang lebih rendah dan risiko relaps yang lebih tinggi dibanding perempuan. Terapi LLA diberikan selama kurang lebih 2 tahun, namun pada beberapa protokol, laki-laki diperpanjang sampai 3 tahun. Penelitian multisenter di Jerman, telah melakukan penelitian untuk memperpanjang masa rumatan selama 1 tahun pada kelompok *standard risk*. Namun perbedaan EFS 10 tahun hanya menunjukkan penurunan risiko relaps minimal (p=0,0067) (Möricke *et al*., 2008).

Perbedaan *survival rate* antara laki-laki dan perempuan pada kelompok *standard risk* menimbulkan gagasan baru untuk memberikan perlakukan khusus

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

pada laki-laki agar diperoleh *survival* yang serupa dengan perempuan. Penambahan lama terapi pada fase rumatan untuk laki-laki merupakan salah satu alternatif untuk memperbaiki *survival*.

Penelitian ini merupakan penelitian yang pertama kali berusaha mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap *survival* LLA anak di Yogyakarta. Namun demikian penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data dari rekam medis. Kedua, penelitian ini hanya mengunakan beberapa variabel yang ada, sehingga kemungkinan terdapat *counfounding factor* yang tidak diketahui dan tidak dapat dilakukan di RS. Penelitian lanjutan dengan lama pengamatan yang lebih lama sangat diperlukan untuk melihat luaran jangka panjang.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

- *Survival rate* laki-laki dan perempuan berdasar usia tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.
- *Survival rate* laki-laki dan perempuan berdasar jumlah leukosit saat terdiagnosis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.
- Perempuan mempunyai *survival rate* yang lebih tinggi dari laki-laki pada kelompok *standard risk (risk grouping* NCI*)*.

B. Saran

Bagi kepentingan ilmu pengetahuan, diperlukan penelitian multisenter, pemeriksaan molekuler dan pengamatan yang lebih panjang.

Bagi kepentingan medis, penelitian ini menyarankan penelitian lanjutan untuk mencari alternatif terapi yang tepat untuk laki-laki pada *standard risk*.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Daftar Pustaka

Arnold, A. P. (2013) 'The end of gonad-centric sex determination in mammals', *Trends Genet*, 28(2):55–61.

Arnold, A. P., Chen, X. dan Itoh, Y. 2014. What a differences an X or Y makes: sex chromosomes, gen dose, and epugenetics in sexual differentiation. *Handb Exp Pharmacol*, (214):67–88.

Bailey, L. C., Lange, B. J., Rheingold, S. R. *et al.*, 2008. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 9(9): 873–883.

Bhatia, S. 2004. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Current opinion in pediatrics*, 16(1): 9–14.

Bhatia, S., Sather, H. N., Heerema, N. a, *et al.*,2002. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Race*, 100(6): 1957–1964.

Borst, L., Wallerek, S., Dalhoff, K., *et al.*, 2011. The impact of CYP3A5*3 on risk and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Haematology*, 86(6): 477–483.

Bürger, B., Zimmermann, M., Mann, G., *et al.*, 2003. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of Clinical Oncology*, 21(2): 184–188.

Campana, D. 2012. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Current Opinion in Hematology*, 19(4): 313–318.

Carroll, W. L., Bhojwani, D., Min, D. J., *et al.*, 2003. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 102–131.

Chanock, S. J. and Pizzo, P. A. 1997. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects. *Seminars in Oncology*, 24(1): 132–140.

Chessells, J. M. 2000. The management of high-risk lymphoblastic leukaemia in children. *British Journal of Haematology*, 108: 204–216.

Chessells, J. M., Hall, E., Prentice, H. G., *et al.*,1998. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia*, 12(4): 463–73.

Fife, D. J. and Maibach, H. I. 2004. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Dermatologic Medications, 23(2): 119–133.

Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L. *et al.*, 2007. Gender differences in drug responses. 55: 81–95.

Gajjar, A., Ribeiro, R., Hancock, M. L., *et al.*, 1995. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia.. *Blood*, 86(4): 1292–1295.

Garvin, J. H. 2004. Gender-Specific Aspects of Pediatric Hematology and

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Oncology, Principles of Gender-Specific Medicine. *Elsevier Inc*.

Gezsi, A., Lautner-Csorba, O., Erdelyi, D. J., *et al*., 2015. In interaction with gender a common CYP3A4 polymorphism may influence the survival rate of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*, 15(3): 241–247.

Güneş, A. M. eral, Oren, H., Baytan, B., *et al*., 2014. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Annals of hematology*, 93(10).

Hale, J. P. and Lilleyman, J. S. 1991. Importance of 6-mercaptopurine dose in lymphoblastic leukaemia. *Archives of disease in childhood*, 66(4): 462–466.

Hammond D, Sather H, Nesbit M, *et al*., 1986. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Medical and pediatric oncology*, 14(3): 124–134.

Hilden, J. M., Frestedt, J. L., Heerema, N. A., *et al*., 1995. Molecular analysis of infant acute lymphoblastic leukemia: MLL gene rearrangement and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for t(4; 11)(q21; q23). *Blood*, 86(10): 3876–82.

Holmes, L., Hossain, J., Desvignes-Kendrick, M. *et al*., 2012. Sex variability in pediatric leukemia survival: large cohort evidence. *ISRN oncology*, 2012, p. 439070.

Holmes, L., Opara, F., Des-Vignes-Kendrick, M. *et al*. 2012. Age Variance in the Survival of United States Pediatric Leukemia Patients (1973–2006). *ISRN Public Health*, 2012, pp. 1–10.

Hossain, M. J., Xie, L. and McCahan, S. M. 2014. Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis. *Journal of Cancer Epidemiology*. Hindawi Publishing Corporation.

Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., *et al*., 2012. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(14): 1663–9.

Ishii, E., Eguchi, H., Matsuzaki, A., *et al*., 2001. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol*, 37(1): 10–19.

Kadan-Lottick, N. S., Ness, K. K., Bhatia, S. *et al*., 2003. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 290(15): 2008–14.

Kamps, W. A., van der Pal-de Bruin, K. M., Veerman, A. J. P., *et al*., 2010a. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K*, 24(2): 309–319.

Katz, A. J., Chia, V. M., Schoonen, W. M. *et al*., 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer causes & control : CCC*. Springer International Publishing,

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

26(11): 1627–1642.

Kong, S. G., Seo, J. H., Jun, S. E., *et al*., 2014. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Research*, 49(1): 29–35.

Kulkarni, K. P., Arora, R. S. and Marwaha, R. K. 2011. Survival outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in India: a resource-limited perspective of more than 40 years. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 33(6): 475–9.

Lanzkowsky, P. 2016. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th edn. United States of America: Elsevier.

Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E. *et al*., 2012. How I treat How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 120(14): 2807–2816.

Longo, D. L., Hunger, S. P. and Mullighan, C. G. 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, 373(16): 1541–1552.

Ma, H., Sun, H. and Sun, X. 2014. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis.', *Scientific reports*, 4: 4227.

Marwaha, R. K., Kulkarni, K. P., Bansal, D. *et al*., 2010. Central nervous system involvement at presentation in childhood acute lymphoblastic leukemia: management experience and lessons. *Leukemia & lymphoma*, 51(2): 261–268.

Mertens, F., Johansson, B. and Mitelman, F. 1993. Age- and gender-related heterogeneity of cancer chromosome aberrations. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 70(1): 6–11.

Möricke, A. and Reiter, A. 2008. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent. Blood, 111(9): 4477–4489.

Mostert, S., Sitaresmi, M. N., Gundy, C. M., *et al*., 2006. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics*, 118(6): 1600-6.

Mulatsih,S. Sumadiono, Sutaryo, et al. 2002. The result of treating children's acute lymphoblastic leukemia in Sardjito Hospital with WK-ALL protocol 1999-2002 (Online). Available from URL: http://pediatrik.com/buletin/06224113338-d8ugn0.pdf.

Organista-Nava, J., Gomez-Gomez, Y., Illades-, B. *et al*., 2013. Survival of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia', in *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*. InTech.

Oudot, C., Auclerc, M. F., Levy, V., *et al.*, 2008. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: The FRALLE 93 study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(9): 1496–1503.

Pastore, G., Viscomi, S., Gerov, G. L., *et al*., 2003. Population-based survival after childhood lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

specific clinical trials from 1979 to 1998 — a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont Italy, 39: 952–960.

Permatasari, E., Windiastuti, E. and Satari, H. I. 2009. Survival and prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Paediatrica Indonesiana*, 49(6): 365–371.

Pieters, R. and Carroll, W. L. 2010. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Elsevier Ltd, 24(1): 1–18.

Pui, C.-H., Robison, L. L. L. and Look, A. T. 2008. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371(9617): 1030–43.

Pui, C., Boyett, J., Hancock, M., *et al*., 1995. Outcome of Treatment for Childhood Cancer in Black as Compared With White Children:The St. Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 through 1992. *JAMA*, 273(January 1962): 633–637.

Ries, L. a. G., Smith, M. a., Gurney, J. G., *et al*., 1999. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. *NIH Pub.* 99-4649, p. 179

Robison, L. L. 2011. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2011: 238–42.

Sala, A., Rossi, E., Antillon, F., *et al*., 2012. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A perspective from Central America. *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd, 48(2): 243–252.

Sather, H., Miller, D., Nesbit, M., *et al*., 1981. Differences in Prognosis for Boys and Girls With Acute Lymphoblastic Leukaemia. *The Lancet*, 317(8223): 739–743.

Schmiegelow, K. 1991. Prognostic significance of methotrexate and 6-mercaptopurine dosage during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 8(4): 301–12.

Shuster, J. J., Wacker, P., Pullen, J., *et al*., 1998. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(8): 2854–63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704739.

Stacy L. Cooper, MDa and Patrick A. Brown, M. 2015. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia', *Pediatr Clin North Am*, 62(1): 61–73.

Supriyadi, E., JP Veerman, A., S, S., Cloos, J. *et al*., 2012. Detection of CD10, CD34 and their combined expression on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and the association with clinical outcome in Indonesia. *Journal of Cancer Therapeutics and Research*, 1(January 2012), p. 20.

Supriyadi, E., Widjajanto, P. H., Sutaryo, *et al*., 2011. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998-2009. *Pediatric Blood and Cancer*, 57(4): 588–593.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP LUARAN TERAPI PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK
LUSIA PUTRI W, dr. Eddy Supriyadi, Ph.D, Sp.A(K), dr. Noormanto, Sp.A(K)
Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tang, Y. 2008. Long-Term Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in China. (January 1998): 380–386.

Tevfik Dorak, M. and Karpuzoglu, E. 2012. Gender differences in cancer susceptibility: An inadequately addressed issue *Frontiers in Genetics*, 3(NOV): 1–11.

Tyc, V. L., Mulhern, R. K., Jayawardene, D. *et al.*, 1995. Chemotherapy-induced nausea and emesis in pediatric cancer patients: an analysis of coping strategies. *Journal of pain and symptom management*, 10(5):338–347.

Vagace, J. M. and Gervasini, G. 2011. Chemotherapy Toxicity in Patients with Acute Leukemia. *Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge*, pp. 391–414.

Wall, a M. and Rubnitz, J. E. 2003. Pharmacogenomic effects on therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *The pharmacogenomics journal*, 3(3): 128–35.

Wang, L., Bhatia, S., Gomez, S. L. *et al.*, 2015. Differential inequality trends over time in survival among U.S. children with acute lymphoblastic leukemia by race/ethnicity, age at diagnosis, and sex. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 24(11): 1781–1785.

Ward, E., Desantis, C., Robbins, A., *et al.*, 2014. Childhood and Adolescent Cancer Statistics , 2014. *Ca Cancer J Clin*, 64(2): 83–103.