

Faktor yang Memengaruhi Luaran Klinik Kemoterapi dengan Protokol Tahun 2013 pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut

Factors Affecting Clinical Outcomes in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using 2013 Chemotherapy Protocol

Metamalik Pasala¹, Mawardi Ihsan^{2*}, Zullies Ikawati²

¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Corresponding author: Mawardi Ihsan: Email: mawardi_ihsan@ugm.ac.id

Submitted: 17-06-2020

Revised: 12-08-2020

Accepted: 22-09-2020

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mempelajari hubungan antara beberapa faktor dicurigai dengan status remisi, kekambuhan (relapse), dan mortalitas pada pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) anak yang menjalani kemoterapi sesuai Protokol Kemoterapi LLA anak tahun 2013. Penelitian ini merupakan studi observasi dengan rancangan *cross sectional* yang mana proses pengambilan data dilakukan secara retrospektif pada bulan Oktober s.d. November 2018. Sumber dari seluruh data pada penelitian ini adalah rekam medik pasien anak dengan LLA yang pernah berobat di rumah sakit tempat penelitian dalam kurun waktu 1 Januari 2014-31 Desember 2015. Status remisi ditetapkan setelah pasien menyelesaikan kemoterapi fase I, sedangkan status relaps dan mortalitas ditetapkan ketika pasien telah menyelesaikan kemoterapi fase IV. Remisi dan kekambuhan (relapse) masing-masing ditetapkan berdasar nilai limfoblas hasil pemeriksaan BMP pasien pada akhir fase I dan fase IV, sedangkan status mortalitas ditetapkan ketika pasien meninggal setelah menyelesaikan fase IV. Analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif, dan analisis hubungan menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada satu pun faktor yang berhubungan dengan status remisi dan mortalitas pasien, tetapi faktor usia >10 tahun dan kategori risiko tinggi masing-masing menunjukkan adanya suatu hubungan dengan peningkatan risiko terjadinya relaps ($p=0,005$; OR 11,5 [1,93-68,52] dan $p=0,001$; OR 15,33 [2,56-91,94]).

Kata kunci: LLA; remisi; relaps; mortalitas.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the association between several suspected factors with remission status, relapse, and mortality in children with ALL who underwent chemotherapy using the 2013 ALL Chemotherapy Protocol for children. This study was an observational study with cross sectional design. The data were taken retrospectively in October until November 2018. The source of data was the medical record of children with ALL who had been treated at the hospital of study site in January 1 2014-December 31, 2015. Remission status was determined after the patient completed the phase I chemotherapy. On the other hand, the relapse status and mortality were determined when the patient had completed the phase IV chemotherapy. Remission and relapse were determined according to the lymphoblast value of the Bone Marrow Punction (BMP) examination at the end of phase I and phase IV, respectively. For mortality status, it was determined when the patient died after completing phase IV. The data analysis performed in this study were descriptive analysis, and association analysis using the Chi-Square test. The results of this study showed that there was no factor associated to remission status and patient mortality. However, age older than 10 years and the high risk category respectively showed an association with an increased risk of relapse ($p = 0.005$; OR 11.5 [1.93-68.52] and $p = 0.001$; OR 15.33 [2.56-91.94]).

Keywords: ALL, remission status, relapse, and mortality.

PENDAHULUAN

Kanker atau tumor ganas adalah pertumbuhan sel atau jaringan yang tidak terkendali atau terus membelah. Insiden dan angka mortalitas kanker di dunia meningkat dari tahun 2008 ke tahun 2012 (Ferlay *et al.*, 2015). Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker tertinggi di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan kanker yang paling banyak ditemukan pada anak-anak (Berghman *et al.*, 2004) dengan insiden yang diperkirakan mencapai 2.000 hingga 3.200 anak per tahun di Indonesia (Mostert *et al.*, 2018). Jumlah pasien anak dengan diagnosis leukemia di RSUP Dr. Sardjito pada tahun 1998-2009 mencapai 720 anak dengan LLA sebanyak 496 dan LMA (Leukemia Mieloblastik Akut) sebanyak 170 anak (Supriyadi, 2011).

Kemoterapi masih menjadi terapi utama untuk LLA, tetapi kemoterapi memiliki efek samping yang unik bergantung pada jenis agen sitotoksiknya. Kurangnya terapi suportif penunjang dilaporkan dapat meningkatkan angka mortalitas pada pasien dengan LLA setelah fase induksi. Pada tahun 2013, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah menyusun Protokol Kemoterapi LLA pada anak untuk merevisi Protokol tahun 2006 (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013).

Leukemia limfoblastik akut sebenarnya berpotensi disembuhkan menggunakan kemoterapi. Pemberian kemoterapi yang disertai dengan peningkatan terapi pendukung berdasarkan hasil suatu studi kohor dapat memberikan nilai tingkat remisi lengkap secara keseluruhan sebesar 98-99% (Pui and Evans, 2014). Namun demikian, kegagalan terapi masih terjadi dengan kegagalan terapi LLA yang paling umum adalah dalam hal relaps yang sebesar 15-20% pasien (Locatelli *et al.*, 2018).

Beberapa faktor yang diduga dapat memengaruhi kegagalan kemoterapi LLA di antaranya meliputi usia, jenis kelamin, malnutrisi, obesitas, jumlah sel darah putih, kadar hemoglobin, angka platelet, respons awal terhadap deksametason, ketidakpatuhan pasien, penggunaan obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI), infeksi, kurangnya terapi suportif, ketidaktersediaan obat, dan lambatnya inisiasi antibiotik intravena pada pasien dengan demam neutropenia (Giacchino *et al.*, 2011; Inaba *et al.*, 2017; O'Connor *et al.*, 2019;

Permatasari *et al.*, 2009; Tehuteru, 2011; Widjajanto *et al.*, 2013, 2012). Luaran klinik yang diukur pada penelitian tersebut antara lain status remisi setelah fase induksi, status mortalitas, status relaps, *Overall Survival*, dan *5-years Event-Free Survival* (EFS) (Permatasari *et al.*, 2009). Namun demikian, studi-studi tersebut umumnya belum mempelajari hubungan antara faktor-faktor yang telah disebutkan dengan luaran klinik berupa status remisi, relaps, dan mortalitas terutama pada pasien dengan LLA yang menjalani kemoterapi menggunakan protokol tahun 2013. Oleh karena faktor-faktor tersebut merupakan suatu dugaan yang muncul berdasarkan hasil studi yang telah disebutkan, maka penelitian ini ingin mempelajari hubungan antara faktor usia, jenis kelamin, jumlah leukosit saat pemeriksaan awal, kategori IMT, infeksi, demam neutropenia, sepsis, dan kategori tingkat risiko dengan status remisi, relaps, dan mortalitas pada pasien LLA anak yang menjalani kemoterapi sesuai Protokol Kemoterapi LLA anak tahun 2013.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasi dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Sumber dari seluruh data pada penelitian ini adalah rekam medik pasien.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien anak yang didiagnosis menderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) di rumah sakit tempat penelitian. Sampel pada penelitian ini adalah pasien anak dengan LLA yang pernah berobat di rumah sakit tempat penelitian dalam kurun waktu 1 Januari 2014-31 Desember 2015, yang termasuk dalam kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi: 1) pasien berusia 1-17 tahun saat minggu ke-0 fase induksi, 2) pasien menjalani kemoterapi sesuai protokol kemoterapi LLA tahun 2013, dan 3) pasien menjalani kemoterapi siklus I di rumah sakit tempat penelitian, sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi: 1) pasien dengan data rekam medik yang tidak mencantumkan data keseluruhan variabel yang diteliti, 2) pasien belum menyelesaikan kemoterapi hingga fase rumatan, dan 3) pasien

yang menjalani kemoterapi dengan campuran antara protokol 2013 dengan 2006.

Perhitungan besar sampel yang dibutuhkan dalam penelitian in menggunakan rumus sebagai berikut (Lemeshow *et al.*, 1990):

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 PQ}{d^2}$$

dengan nilai P (proporsi dari variabel yang akan diteliti), Q (1-P), dan d (presisi hasil penelitian) yang ditetapkan masing-masing adalah 0,5; 0,5; dan 0,1 sehingga menghasilkan besar sampel minimal yang diperlukan yaitu sebesar 96 pasien.

Jalannya Penelitian

Peneliti mendapat daftar pasien yang dirawat di rumah sakit tempat penelitian dengan diagnosis LLA selama kurun waktu Januari 2014 hingga Desember 2015 berdasarkan *Electric Health Record*. Selanjutnya peneliti memesan rekam medik dan mencatat informasi yang dibutuhkan. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *sampling* secara konsekutif pada populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Data yang diambil adalah data dari rekam medik menggunakan Lembar Pengumpul Data (LPD) yang telah disiapkan peneliti. Pada akhirnya penelitian ini mengambil seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi akibat kurangnya jumlah sampel yang memenuhi kriteria.

Analisis Data

Penentuan status remisi dilakukan ketika pasien menyelesaikan kemoterapi fase I (fase induksi), sedangkan penentuan status relaps dan mortalitas dilakukan ketika pasien telah menyelesaikan kemoterapi fase IV (fase rumatan). Analisis data dalam penelitian ini terdiri dari dua jenis, yaitu analisis deskriptif dan analisis hubungan. Remisi merupakan keadaan bebas dari leukemia setelah selesainya fase I. Pasien ditetapkan remisi apabila hasil pemeriksaan BMP pasien menunjukkan nilai limfoblas $\leq 20\%$ atau pasien melanjutkan kemoterapi ke fase II pada protokol yang sama (pasien diasumsikan remisi apabila melanjutkan ke fase II). Relaps adalah apabila sebelumnya pasien dinyatakan remisi, tetapi hasil pemeriksaan *Bone Marrow Punction* (BMP) pada akhir fase IV menunjukkan bahwa sel limfoblas muncul kembali ($\geq 25\%$ di sumsum

tulang belakang atau menyebar ke jaringan lain). Status mortalitas adalah status kematian pasien karena LLA setelah selesai menjalani kemoterapi fase IV dan bukan karena penyakit lain, yang ditetapkan melalui diagnosis terakhir pasien sebelum meninggal.

Analisis deskriptif dilakukan pada data karakteristik sampel penelitian. Data yang disajikan terdiri dari dua jenis, yaitu data yang bersifat kategori dan numerik. Data yang bersifat kategori disajikan dalam bentuk proporsi (%) terhadap total sampel penelitian, sedangkan data yang bersifat numerik disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SD.

Analisis hubungan dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas yaitu faktor dengan variabel terikat yaitu luaran klinik. Data yang sudah diolah dilakukan analisis hubungan menggunakan bantuan perangkat lunak. Analisis yang dilakukan adalah uji *Chi-Square* untuk mengetahui signifikansi hubungan antara faktor dengan luaran klinik terkait apabila syarat uji terpenuhi atau uji Fisher-*Exact* apabila syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi. *Odds Ratio* dihitung untuk mengetahui seberapa kuat faktor tersebut dapat memengaruhi luaran klinik terkait. Nilai p hasil uji *Chi-Square* maupun Fisher-*Exact* yang dianggap signifikan adalah $<0,05$. Peneliti melakukan analisis OR (*Odds Ratio*) untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antar variabel tersebut. Nilai OR < 1 memiliki makna bahwa faktor terkait menurunkan kemungkinan terjadinya status remisi, relaps, dan mortalitas. Nilai OR > 1 memiliki makna bahwa faktor terkait meningkatkan kemungkinan terjadinya status remisi, relaps, dan mortalitas. Apabila nilai OR tidak dapat dihitung akibat setidaknya satu sel memiliki nilai nol, maka *Haldane's correction* digunakan untuk menghitung nilai OR yaitu dengan cara menambahkan nilai 0,5 ke masing-masing sel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah total pasien anak yang dirawat di rumah sakit tempat penelitian dengan diagnosis LLA selama kurun waktu Januari 2014 hingga Desember 2015 adalah sebanyak 484 pasien. Ketika pengambilan data pada populasi yang tersedia sudah selesai, sebanyak 214 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi, 103 pasien termasuk dalam kriteria eksklusi, dan 101 rekam medik pasien tidak tersedia di Instalasi Catatan Medik (ICM) ketika pemesanan.

Tabel I. Karakteristik Pasien LLA anak yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito

Karakteristik	Rerata $\bar{X} \pm SD$ (N= 39)
Tinggi Badan (cm)	115,92 \pm 25,30
Berat badan (kg)	22,18 \pm 12,44
IMT (kg/m ²)	15,37 \pm 3,01
Usia saat kemoterapi fase induksi (tahun)	6,69 \pm 4,14
Karakteristik	Proporsi n (%) (N= 39)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	16 (41,03)
Perempuan	23 (58,97)
Kategori IMT	
Di bawah normal	8 (20,51)
Normal	26 (66,67)
Di atas normal	5 (12,82)
Kategori Usia	
1-9 tahun	30 (76,92)
> 10 tahun	9 (23,08)
Kategori Infeksi	
Infeksi	37 (94,87)
Tidak infeksi	2 (5,13)
Kategori Demam Neutropenia	
Demam Neutropenia	22 (56,41)
Tidak Demam Neutropenia	17 (43,59)
Kategori Sepsis	
Sepsis	1 (2,56)
Tidak Sepsis	38 (97,44)
Tingkat Risiko	
Risiko Biasa	29 (74,36)
Risiko Tinggi	10 (25,64)
Kategori angka leukosit	
\geq 50.000	3 (7,69)
< 50.000	36 (92,31)

Sebagian besar pasien yang dieksklusi dalam penelitian ini disebabkan pasien menggunakan protokol kemoterapi tahun 2016 setelah menjalani beberapa siklus pada protokol kemoterapi tahun 2013 yaitu sebanyak 32 pasien, tidak memiliki informasi mengenai status relaps dan mortalitas sebanyak 27 pasien, dan tidak memiliki data leukosit saat pemeriksaan awal sebanyak 14 pasien. Oleh karena itu, jumlah total sampel yang berhasil didapatkan oleh peneliti cukup sedikit yaitu hanya sebanyak 39 pasien. Namun demikian, peneliti meyakini bahwa 39 pasien itu adalah sampel yang masih dapat merepresentasi

pasien pada rumah sakit tempat penelitian karena sejumlah pasien tersebut adalah seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi yang cukup ketat.

Deskripsi Karakteristik Sampel Penelitian

Informasi mengenai karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel I. Secara umum, karakteristik sampel pada penelitian ini merupakan pasien perempuan, memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) normal dengan rerata 15,37 \pm 3,01 kg/m²; berusia 6,69 \pm 4,14 tahun; mengalami demam neutropenia dan infeksi,

tetapi tidak berkembang menjadi sepsis, terkategori risiko biasa, dan dengan angka leukosit <50.000 sel/ μ L.

Karakteristik sampel penelitian ini dalam hal jenis kelamin menyerupai studi yang dilakukan oleh Ariawati *et al.* (2007) yang mana pada penelitian tersebut, proporsi pasien perempuan adalah sebesar 51,22% (Ariawati *et al.*, 2007). Dalam hal kategori risiko, karakteristik sampel penelitian ini cukup berbeda dengan hasil studi lain yang mana studi-studi tersebut menyatakan bahwa proporsi sampel dengan kategori risiko biasa adalah sebesar 50-60% (Rahma *et al.*, 2016; Wijayanti and Supriyadi, 2017). Namun demikian, karakteristik sampel penelitian ini sejalan dengan hasil studi lain bahwa pasien anak dengan LLA kategori risiko biasa lebih dominan dibandingkan kategori risiko tinggi. Rerata usia pada sampel penelitian ini tidak jauh berbeda dengan studi lain yang dilakukan oleh Abdelmabooda *et al.* (2018) yaitu sekitar $6,44 \pm 4,27$ tahun (Abdelmabooda *et al.*, 2018). Kategori angka leukosit pada sampel penelitian ini menyerupai beberapa studi lain yang menyatakan bahwa pasien LLA umumnya memiliki leukosit <50.000 sel/ μ L dengan proporsi sekitar 80% (Rahma *et al.*, 2016; Reiter *et al.*, 2019) dan dalam hal demam neutropenia, karakteristik sampel penelitian ini menyerupai karakteristik sampel pada studi lain dengan proporsi 59% (Lalami and Klastersky, 2017).

Gambaran Umum Luaran Klinik

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini mengalami remisi setelah fase induksi dengan proporsi 97,44%. Hasil tersebut sependapat dengan penelitian yang dilakukan oleh Abdelmabooda *et al.* (2018) bahwa pasien anak dengan LLA lebih banyak mengalami remisi pasca fase induksi dibandingkan dengan yang tidak (Abdelmabooda *et al.*, 2018). Proporsi pasien yang mengalami relaps setelah menyelesaikan fase rumatan pada penelitian ini adalah sebesar 35,90%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pengobatan LLA pada anak menggunakan kemoterapi di rumah sakit tempat penelitian cenderung memberikan luaran yang baik sehingga proporsi pasien yang tidak mengalami relaps jauh lebih banyak dibandingkan yang mengalami relaps. Hasil tersebut sependapat dengan hasil studi lain bahwa pengobatan LLA pada anak menggunakan kemoterapi umumnya memang

memberikan luaran yang baik, tetapi dua studi lain menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan hasil penelitian ini yaitu 25,30% (Rahma *et al.*, 2016) dan 27% (Abdelmabooda *et al.*, 2018). Sebagian besar pasien dalam penelitian ini tidak meninggal setelah menyelesaikan fase rumatan. Pasien yang meninggal setelah menyelesaikan fase rumatan pada penelitian ini sebesar 2,56%. Angka tersebut relatif sangat kecil seperti hasil lain yaitu sebesar 1,6% (Jiménez-Hernández *et al.*, 2015) dan 3,70% (Jastaniah *et al.*, 2015).

Analisis Faktor yang Diduga Berhubungan dengan Luaran Klinik

Informasi mengenai hasil analisis hubungan antara faktor dengan remisi dapat dilihat pada Tabel II. Hasil analisis hubungan antara masing-masing faktor dengan remisi tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada semua kategori faktor. Hasil tersebut sependapat dengan hasil yang ditunjukkan oleh Abdelmabooda *et al.* (2018) bahwa proporsi pasien yang mengalami kegagalan remisi setelah fase induksi sangat kecil, yaitu 1% (Abdelmabooda *et al.*, 2018).

Informasi mengenai hasil analisis hubungan antara faktor dengan relaps dapat dilihat pada Tabel III. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dua faktor yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian relaps yaitu usia dan kategori tingkat risiko tinggi. Usia ≥ 10 tahun secara signifikan meningkatkan risiko relaps ($p=0,005$; OR 11,5 [1,93-68,52]). Hal ini disebabkan oleh limfoblas pada kelompok usia tersebut umumnya berproliferasi secara lebih progresif dan lebih resisten terhadap kemoterapi (Permatasari *et al.*, 2009). Studi yang dilakukan oleh Lee dan Cho (2017) melaporkan pasien berusia 1-10 tahun memiliki luaran yang lebih baik dibandingkan pasien berusia <1 tahun atau ≥ 10 tahun (Lee and Cho, 2017). Studi lain yang dilakukan oleh Sousaa *et al.* (2015) juga menunjukkan bahwa pasien berusia ≥ 9 tahun memiliki prognosis yang buruk, dan memiliki kemungkinan relaps yang lebih tinggi (Sousaa *et al.*, 2015). Studi yang dilakukan oleh Jiménez-Hernández *et al.* (2015) melaporkan bahwa pasien dengan kategori usia >10 tahun memiliki proporsi relaps yang tertinggi dibanding kelompok usia lain, yaitu sebesar 75,20% (Jiménez-Hernández *et al.*, 2015) dan studi yang dilakukan oleh Abdelmabooda *et al.* (2018)

Tabel II. Hubungan Antara Masing-masing Faktor terhadap Remisi

Karakteristik	Proporsi		Nilai p	OR (IK 95%) ^a
	Tidak Remisi n (%) (N= 1)	Remisi n (%) (N= 38)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	1 (100)	15 (39,47)	0,56	3,00 (0,25-35,91)
Perempuan	0 (0)	23 (60,53)		
Kategori IMT				
Di bawah normal	0 (0)	8 (21,05)	0,56	1,72 (0,14-21,25)
Normal	1 (100)	25 (65,79)	1,00	1,08 (0,09-12,95)
Di atas normal	0 (0)	5 (13,16)	0,42	2,83 (0,22-36,38)
Kategori usia				
≥10 tahun	0 (0)	9 (23,68)	1,00	1,50 (0,12-18,36)
1-9 tahun	1 (100)	29 (76,32)		
Kategori angka leukosit				
≥ 50.000	0 (0)	3 (7,89)	0,32	4,50 (0,33-61,39)
< 50.000	1 (100)	35 (92,11)		
Kategori infeksi				
Infeksi	1 (100)	36 (94,74)	0,26	0,16 (0,11-2,35)
Tidak Infeksi	0 (0)	2 (5,26)		
Kategori demam neutropenia				
Demam Neutropenia	1 (100)	21 (55,26)	1,00	1,64 (0,14-19,54)
Tidak Demam Neutropenia	0 (0)	17 (44,74)		
Kategori sepsis				
Sepsis	0 (0)	1 (2,63)	0,19	9,50 (0,58-154,67)
Tidak Sepsis	1 (100)	37 (97,37)		
Kategori tingkat risiko				
Risiko Tinggi	0 (0)	10 (26,32)	1,00	1,32 (0,11-16,04)
Risiko Biasa	1 (100)	28 (73,68)		

^a = nilai OR dihitung menggunakan *Haldane's Correction*

menunjukkan bahwa usia >10 tahun memiliki hubungan signifikan pada kejadian relaps pasien (Abdelmabooda *et al.*, 2018).

Angka leukosit ≥50.000 sel/μL pada penelitian ini tidak meningkatkan risiko relaps secara signifikan, namun hasil uji statistik menunjukkan nilai p yang mendekati signifikan (p=0,056; OR 8,67 [0,87-86,06]). Studi lain mengatakan bahwa angka leukosit yang tinggi menjadi faktor terhadap kegagalan terapi (Ng *et al.*, 2000) dan relaps (Sousaa *et al.*, 2015). Pasien LLA dengan hiperleukositosis juga berisiko mengalami relaps SSP (Pui and Evans, 2014).

Kategori risiko tinggi secara signifikan (p=0,001; OR 15,33 [2,56-91,94]). Hasil tersebut sependapat dengan pedoman yang diterbitkan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (2013) yang menyatakan bahwa pasien dengan kategori risiko tinggi memiliki risiko relaps yang tinggi (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013). Hasil

tersebut juga sependapat dengan suatu studi yang dilakukan oleh Antillon *et al.* (2017) yang melaporkan bahwa pasien LLA dengan risiko tinggi memiliki risiko relaps yang lebih tinggi dibandingkan pasien LLA dengan risiko biasa (31,6% banding 13,8%) (Antillon *et al.*, 2017).

Informasi mengenai hasil analisis hubungan antara faktor dengan remisi dapat dilihat pada Tabel IV. Hasil analisis hubungan masing-masing faktor terhadap mortalitas pasien menunjukkan bahwa tidak terdapat satu pun faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien. Namun demikian, satu faktor yang menunjukkan nilai p yang mendekati nilai signifikan adalah faktor IMT di atas normal pada masing-masing jenis kelamin dan usia pasien (p=0,06; OR 14 [1,06-184,18]). Temuan didukung oleh beberapa studi lain yang menyatakan bahwa obesitas yang diukur berdasarkan indeks massa tubuh berhubungan

Tabel III. Hubungan Antara Masing-masing Faktor terhadap Relaps

Karakteristik	Proporsi		Nilai p	OR (IK 95%) ^a
	Relaps n (%) (N= 14)	Tidak relaps n (%) (N= 25)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	5 (35,71)	11 (44)	0,74	0,71 (0,18-2,72)
Perempuan	9 (64,29)	14 (56)		
Kategori IMT				
Di bawah normal	5 (35,71)	3 (12)	0,11	4,08 (0,80-20,75)
Normal	7 (50)	19 (76)	0,16	0,32 (0,08-1,27)
Di atas normal	2 (14,29)	3 (12)	1,00	1,22 (0,18-8,34)
Kategori usia				
≥10 tahun	7 (50)	2 (8)	0,05	11,50 (1,93-68,52)
1-9 tahun	7 (50)	23 (92)		
Kategori angka leukosit				
≥ 50.000	3 (21,43)	0 (0)	0,056	8,67 (0,87-86,06)
< 50.000	11 (78,57)	25 (100)		
Kategori infeksi				
Infeksi	14 (100)	23 (92)	1,00	1,88 (0,18-19,73)
Tidak Infeksi	0 (0)	2 (8)		
Kategori demam neutropenia				
Demam Neutropenia	7 (50)	15 (60)	0,74	0,67 (0,18-2,49)
Tidak Demam Neutropenia	7 (50)	10 (40)		
Kategori sepsis				
Sepsis	0 (0)	1 (4)	1,00	0,83 (0,07-9,99)
Tidak Sepsis	14 (100)	24 (96)		
Kategori tingkat risiko				
Risiko Tinggi	8 (57,14)	2 (8)	0,001	15,33 (2,56-91,94)
Risiko Biasa	6 (42,86)	23 (92)		

^a = nilai OR dihitung menggunakan *Haldane's Correction* pada karakteristik angka leukosit, infeksi, dan sepsis

dengan tingkat kesintasan pada anak dengan LLA di negara maju (Barr *et al.*, 2016), memiliki pengaruh terhadap insiden kanker dan mortalitas (Sheng and Mittelman, 2014), dan obesitas ketika diagnosis secara independen mampu memprediksi kemungkinan relaps dan kesembuhan pada pasien praremaja dan remaja dengan LLA (Butturini *et al.*, 2007).

Pada penelitian ini, pasien yang meninggal setelah menyelesaikan fase rumatan hanya satu. Pasien tersebut meninggal akibat neutropenia yang menyebabkan infeksi yang berkembang menjadi sepsis dan pada akhirnya meninggal. Studi yang dilakukan oleh Jiménez-Hernández (2015) melaporkan bahwa mortalitas pada fase induksi terjadi pada 7% pasien (Jiménez-Hernández *et al.*, 2015). Satu studi yang dilakukan oleh Abdelmabooda *et al.*

(2018) melaporkan bahwa 23% pasien meninggal pada fase induksi dan sebagian besar berhubungan dengan infeksi (Abdelmabooda *et al.*, 2018). Hal tersebut diduga akibat risiko infeksi yang meningkat pasca fase induksi seperti pada studi lain yang dilakukan oleh Afzal *et al.* (2009) yang menerangkan bahwa risiko infeksi secara signifikan memang tinggi pada fase induksi (Afzal *et al.*, 2009). Serangan demam neutropenia diketahui terutama terjadi pada fase induksi (Kar *et al.*, 2017) berdasarkan hasil studi yang dilakukan oleh Kar *et al.* (2017). Studi lain yang dilakukan oleh Nordvig *et al.* (2018) melaporkan bahwa mortalitas pasien yang mengalami infeksi meningkat dalam jangka waktu panjang (Nordvig *et al.*, 2018). Jumlah pasien yang sedikit ini menyebabkan analisis menjadi tidak valid sehingga tidak

Tabel IV. Hubungan Antara Masing-masing Faktor terhadap Mortalitas

Karakteristik	Proporsi		Nilai p	OR (IK 95%) ^a
	Meninggal n (%) (N= 1)	Tidak meninggal n (%) (N= 38)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	0 (0)	16 (42,11)	1,00	0,68 (0,06-8,09)
Perempuan	1 (100)	22 (57,89)		
Kategori IMT				
Di bawah normal	0 (0)	8 (21,05)	0,56	1,72 (0,14-21,25)
Normal	0 (0)	26 (68,42)	0,28	0,24 (0,02-2,90)
Di atas normal	1 (100)	4 (10,53)	0,06	14 (1,06-184,18)
Kategori usia				
≥10 tahun	1 (100)	8 (21,05)	0,16	6,89 (0,56-84,98)
1-9 tahun	0 (0)	30 (78,95)		
Kategori angka leukosit				
≥ 50.000	0 (0)	3 (7,89)	0,32	4,50 (0,33-61,39)
< 50.000	1 (100)	35 (92,11)		
Kategori infeksi				
Infeksi	1 (100)	36 (94,74)	0,26	0,16 (0,01-2,35)
Tidak Infeksi	0 (0)	2 (5,26)		
Kategori demam neutropenia				
Demam Neutropenia	0 (0)	22 (57,89)	0,58	0,37 (0,03-4,42)
Tidak Demam Neutropenia	1 (100)	16 (42,11)		
Kategori sepsis				
Sepsis	0 (0)	1 (2,63)	0,19	9,50 (0,58-154,67)
Tidak Sepsis	1 (100)	37 (97,37)		
Kategori tingkat risiko				
Risiko Tinggi	1 (100)	9 (23,68)	0,18	6,00 (0,49-73,45)
Risiko Biasa	0 (0)	29 (76,32)		

^a = nilai OR dihitung menggunakan *Haldane's Correction*

didapatkan hasil yang signifikan pada semua faktor.

Keterbatasan dalam penelitian ini di antaranya adalah besar sampel yang sedikit diduga menyebabkan hasil analisis hubungan antara faktor dengan luaran klinik menjadi kurang valid. Seperti pada faktor angka leukosit dan IMT di atas normal (obes) yang mana hasil pada penelitian ini hanya mendekati nilai signifikan, sedangkan studi lain dengan sampel yang lebih besar berhasil menunjukkan bahwa kedua faktor tersebut secara signifikan berhubungan dengan luaran klinik yaitu kekambuhan (relapse). Besar sampel yang kecil pada penelitian ini disebabkan oleh sebagian besar sampel dieksklusi akibat banyaknya rekam medik dengan data tidak lengkap. Selain itu, kesulitan memperoleh rekam medik yang lengkap pada penelitian ini menyebabkan

keterbatasan lain yaitu penetapan relaps oleh peneliti menjadi hanya satu periode pengobatan sehingga kurang ideal untuk menyatakan apakah pasien mengalami relaps.

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil menunjukkan satu pun faktor yang berhubungan dengan remisi dan mortalitas secara signifikan. Namun demikian, usia >10 tahun dan kategori risiko tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya relaps. Selain itu, faktor angka leukosit dan obesitas berdasarkan studi pustaka diketahui berturut-berturut berhubungan dengan relaps dan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

Abdelmabooda, S., Foudaa, A.E., Boujettifb, F., Mansour, A., 2018. Treatment outcomes

- of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. in press.
- Afzal, S., Ethier, M.-C., Dupuis, L.L., Tang, L., Punnett, A.S., Richardson, S.E., Allen, U., Abla, O., Sung, L., 2009. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 1064–1068.
- Antillon, F.G., Blanco, J.G., Valverde, P.D., Castellanos, M., Garrido, C.P., Giron, V., Letona, T.R., Osorio, E.J., Borrayo, D.A., Mack, R.A., Melgar, M.A., Lorenzana, R., Ribeiro, R.C., Metzger, M., Conter, V., Rossi, E., Valsecchi, M.G., 2017. The Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Guatemala: Biologic Features, Treatment Hurdles, and Results. *Cancer* 123, 436–448.
- Ariawati, K., Windiastuti, E., Gatot, D., 2007. Toksisitas Kemoterapi Leukemia Limfoblastik Akut pada Fase Induksi dan Profilaksis Susunan Saraf Pusat dengan Metotreksat 1 gram. *Sari Pediatr.* 9, 252–258.
- Barr, R.D., Gomez-Almaguer, D., Jaime-Perez, J.C., Ruiz-Arguelles, G.J., 2016. Importance of Nutrition in the Treatment of Leukemia in Children and Adolescents. *Arch. Med. Res.* 47, 585–592.
- Berghman, R.E., Kleighman, R.M., Jenson, H.B., 2004. The Leukemias. In: *Nelson's Textbook of Pediatrics*. WB Saunders, pp. 1694–1696.
- Butturini, A.M., Dorey, F.J., Lange, B.J., Henry, D.W., Gaynon, P.S., Fu, C., Franklin, J., Siegel, S.E., Seibel, N.L., Rogers, P.C., Sather, H., Trigg, M., Bleyer, W.A., Carroll, W.L., 2007. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 25, 2063–2069.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F., 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359–E386.
- Giacchino, M., Milano, G.M., Carraro, F., Bezzio, S., Pegoraro, A., Aversa, F., Cesaro, S., 2011. Current evidence of antifungal prophylaxis and therapy in pediatric patients Combination therapy. *Pediatr. Rep.* 3, 1–4.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013. *Protokol Pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut Anak - 2013 (Indonesian Childhood ALL - 2013 Protocol)*. Ikat. Dr. Anak Indones. 1–36.
- Inaba, H., Pei, D., Wolf, J., Howard, S.C., Hayden, R.T., Go, M., Varchtchouk, O., Hahn, T., Buaboonnam, J., Metzger, M.L., Rubnitz, J.E., Ribeiro, R.C., Sandlund, J.T., Jeha, S., Cheng, C., Evans, W.E., Relling, M. V., Pui, C.-H., 2017. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Oncol.* 28, 386–392.
- Jastaniah, W., Elimam, N., Abdalla, K., Iqbal, B.A.C., Khattab, T.M., Felimban, S., Abrar, M.B., 2015. Identifying Causes of Variability in Outcomes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in a Resource-Rich Developing Country. *Pediatr. Blood Cancer* 62, 945–950.
- Jiménez-Hernández, E., Jaimes-Reyes, E.Z., Arellano-Galindo, J., García-Jiménez, X., Tiznado-García, H.M., Dueñas-González, M.T., Villegas, O.M., Sánchez-Jara, B., Bekker-Méndez, V.C., Ortiz-Torres, M.G., Ortiz-Fernández, A., Marín-Palomares, T., Mejía-Aranguré, J.M., 2015. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res. Int.* 2015, 1–10.
- Kar, Y.D., Özdemir, Z.C., Eskişehir, Ö.B., 2017. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Türk Pediatr. Arşivi* 52, 213–220.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian. Kesehat. Republik Indones.
- Lalami, Y., Klastersky, J., 2017. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 120, 163–179.
- Lee, J.W., Cho, B., 2017. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J.*

- Pediatr 60, 129–137.
- Lemeshow, S., Hosmer Jr., D.W., Klar, J., Lwanga, S.K., 1990. Adequacy of Sample Size in Health Studies, World Health Organization. John Wiley & Sons, Chichester.
- Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M.E., Rutella, S., 2018. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120, 2807–2817.
- Mostert, S., Sitaresmi, M.N., Gundy, C.M., Sutaryo, Veerman, A.J.P., 2018. Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. *Pediatrics* 118, e1601–e1606.
- Ng, S.M., Lin, H.P., Ariffin, W.A., Zainab, A.K., Lam, S.K., Chan, L.L., 2000. Age, Sex, Haemoglobin Level, and White Cell Count at Diagnosis are Important Prognostic Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with BFM-type Protocol. *J. Trop. Pediatr.* 46, 338–343.
- Nordvig, J., Aagaard, T., Daugaard, G., Brown, P., Sengeløv, H., Lundgren, J., Helleberg, M., 2018. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection Among Patients Treated With Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect. Dis.* 5, 1–7.
- O'Connor, D., Bate, J., Wade, R., Clack, R., Dhir, S., Hough, R., Vora, A., Goulden, N., Samarasinghe, S., 2019. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 124, 1056–1062.
- Permatasari, E., Windiastuti, E., Satari, H.I., 2009. Survival and prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Indones.* 49, 365–371.
- Pui, C.-H., Evans, W.E., 2014. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin. Hematol.* 50, 185–196.
- Rahma, Ridha, N.R., Daud, D., 2016. Hubungan Jenis Kelamin dan Relaps pada Leukemia Limfoblastik Akut-L1 (LLA-L1) Anak. *JST Kesehat.* 6, 76–82.
- Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W.-D., Hiddemann, W., Sauter, S., Henze, G., Zimmermann, M., Lampert, F., Havers, W., Niethammer, D., Odenwald, E., Ritter, J., Mann, G., Welte, K., Gadner, H., Riehm, H., 2019. Chemotherapy in 998 Unselected Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Results and Conclusions of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. *Blood* 84, 3122–3133.
- Sheng, X., Mittelman, S.D., 2014. The Role of Adipose Tissue and Obesity in Causing Treatment Resistance of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front. Pediatr.* 2, 1–8.
- Sousaa, D.W.L. de, Ferreira, F.V. de A., Félix, F.H.C., Lopes, M.V. de O., 2015. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Brazilian J. Hematol. Hemotherapy* 37, 223–229.
- Supriyadi, E., 2011. Immunophenotypic Patterns of Childhood Acute Leukemias in Indonesia. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 12, 3381–3387.
- Tehuteru, E.S., 2011. Gambaran Tingkat Remisi pada Leukemia Limfoblastik Akut setelah Fase Induksi di Bangsal Kanker Anak RS Kanker “Dharmais.” *Indones. J. Cancer* 5, 4–7.
- Widjajanto, P.H., Sumadiono, S., Cloos, J., Purwanto, I., Sutaryo, S., Veerman, A.J., 2013. Randomized double blind trial of ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia in the WK-ALL protocol in Indonesia. *J. Blood Med.* 4, 1–9.
- Widjajanto, P.H., Sutaryo, S., Purwanto, I., Ven, P.M. vd, Veerman, A.J.P., 2012. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *J. Oncol.* 2012, 1–8.
- Wijayanti, L.P., Supriyadi, E., 2017. Faktor Prognostik dan Kesintasan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2010–2015. *Indones. J. Cancer* 11, 2010–2015